Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Tesis Doctoral

"Punción Seca en pacientes con Fibromialgia. Análisis de su eficacia terapéutica"

Autora: Paula Rivas Calvo

Directores: Prof. Javier Llorca Díaz

Dr. Miguel Ángel González-Gay Mantecón

Dr. Benigno Casanueva Fernández

Santander 2013

D. Javier Llorca Díaz, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria.

CERTIFICA

Que las investigaciones que se exponen en la Memoria **"Punción Seca en pacientes con Fibromialgia. Análisis de su eficacia terapéutica"**, presentada por la licenciada **Paula Rivas Calvo**, para aspirar al grado de Doctor en Fisioterapia; han sido realizadas bajo mi dirección en todas las etapas, reflejando con toda fidelidad los resultados obtenidos. Tras haber revisado esta Memoria, la encuentro conforme para ser presentada, defendida en acto público, y juzgada en su momento por el tribunal que al efecto se designe.

Lo que firmo en Santander, Abril de 2.013

Fdo: Javier Llorca Díaz

D. Miguel Ángel González-Gay, profesor colaborador del Departamento de Medicina y Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria y del Instituto de Formación e Investigación Marqués de Valdecilla (IFIMAV).

CERTIFICA

Que las investigaciones que se exponen en la Memoria **"Punción Seca en pacientes con Fibromialgia. Análisis de su eficacia terapéutica"**, presentada por la licenciada **Paula Rivas Calvo**, para aspirar al grado de Doctor en Fisioterapia; han sido realizadas bajo mi co-dirección en todas las etapas, reflejando con toda fidelidad los resultados obtenidos. Tras haber revisado esta Memoria, la encuentro conforme para ser presentada, defendida en acto público, y juzgada en su momento por el tribunal que al efecto se designe.

Lo que firmo en Santander, Abril de 2.013

Fdo: D. Miguel Ángel González-Gay Mantecón

D. Benigno Casanueva Fernández, Doctor y Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria. Especialista en Reumatología

CERTIFICA

Que las investigaciones que se exponen en la Memoria **"Punción Seca en pacientes con Fibromialgia. Análisis de su eficacia terapéutica"**, presentada por la licenciada **Paula Rivas Calvo**, para aspirar al grado de Doctor en Fisioterapia; han sido realizadas bajo mi co-dirección en todas las etapas, reflejando con toda fidelidad los resultados obtenidos. Tras haber revisado esta Memoria, la encuentro conforme para ser presentada, defendida en acto público, y juzgada en su momento por el tribunal que al efecto se designe.

Lo que firmo en Santander. Abril de 2.013

Fdo: Benigno Casanueva Fernández

Dedicatoria

Quiero dedicar esta tesis a mis padres, pilares fundamentales en mi vida, sin ellos jamás hubiese podido conseguir lo que hasta ahora, sin ellos no sería quien soy. Su tenacidad y lucha insaciable han hecho de ellos el gran ejemplo a seguir. A mi padre por guiarme, por brindarme los recursos necesarios y estar a mi lado apoyándome y aconsejándome siempre. A mi madre por hacer de mi una mejor persona a través de sus consejos, enseñanzas y amor.

A mis hermanas por estar siempre presentes.

A mis abuelos, Chuca y Chus, por su inestimable apoyo, paciencia y comprensión.

Con muchísimo cariño, al Dr. Casanueva, sin el cual este proyecto hubiera resultado imposible.

Agradecimientos

Con especial cariño y agradecimiento, al Dr. Benigno Casanueva, director de mi Tesis, por haber sido en esta etapa un segundo padre al que nunca podré corresponder como se merece. Sin él hubiese sido imposible realizar esta tarea. Agradecerle primero el haber creído en mí aceptándome bajo su dirección. En segundo lugar, el haber puesto a mi disposición todas y cada una de las herramientas necesarias para la elaboración de mi Tesis, así como el gran apoyo intelectual, compartiendo conmigo generosamente cada idea que pudiera hacer de mi Tesis un mejor trabajo, lo que fue un aporte inestimable no solo al desarrollo de ésta, sino también a mi desarrollo como investigadora. Gracias de corazón por el incalculable tiempo invertido en ayudarme, gracias por tu paciencia y generosidad, en todo sentido eres un ejemplo a seguir.

Agradecer al Dr. Miguel Angel González-Gay, director de mi Tesis, su apoyo constante y la confianza que ha depositado en mí. Por tener siempre la puerta abierta para resolver dudas, atender quejas, facilitarme contactos y en general, solucionar todo tipo de problemas que han surgido durante el desarrollo.

Así mismo quiero dar las gracias al Profesor Javier Llorca, director de mi Tesis Doctoral, por su estrecha colaboración en muchas de las tareas realizadas, su desinteresada ayuda y su apoyo en todo el trabajo realizado, mostrándose accesible en todo momento para resolver distintas cuestiones.

También agradecer a la Dra. Covadonga Quintial su desinteresada participación en el estudio electromiográfico del reflejo nociceptivo de flexión, y por el cariño y extraordinaria sensibilidad en el trato personal de los pacientes.

Debo agradecer al personal de la Clínica del Dr. Benigno Casanueva, especialmente a María y Noelia su total colaboración en la organización y desarrollo de la Tesis de una forma totalmente desinteresada. Gracias por toda vuestra ayuda así como por los buenos momentos que he pasado en vuestra compañía.

A los pacientes de fibromialgia, cuya colaboración ha sido fundamental para la realización de esta tésis. Gracias a ellos somos hoy un poco mas sabios.

A mis abuelos Chuca y Chus por haberme hecho sentir en mi casa, acogiéndome con todo su cariño durante el tiempo que estuve en Santander, dándome todo aquello que necesitaba.

A Mar y Kike, por ser un grandísimo apoyo, por vuestro cariño y amor, por repetirme que soy una campeona, por no dejarme flaquear y por cuidarme tan bien.

Gracias a mi madre, Maite, por haberme enseñado que la vida es para los valientes, por ser incondicional, comprensiva, generosa, tierna, por aguantar mis malos ratos, por sufrir mis decepciones, por disfrutar mis alegrías y por supuesto por su infinito amor. Gracias por ser como eres. A mis hermanas, Sara y Tessy por estar a mi lado, os quiero.

Quiero agradecerle especialmente a mi padre, Felipe, ser el principal responsable de que este trabajo llegara a buen puerto, estando incondicionalmente a mi lado, en los buenos y malos momentos, animándome siempre a continuar. Tanto como padre como profesional de la Medicina me ha comprendido y sus consejos me han guiado hacia esto que podéis ver frente a vosotros. Sin él nunca podría decir que he llegado donde estoy. Le doy las gracias por todos los esfuerzos que ha hecho, por haberme hecho creer cada día que podía hacerlo, y por no dejar de repetirme el inmenso orgullo que siente.

Por todo ello y a todos vosotros, GRACIAS.

Índice

Abreviaturas 9

1. Introducción 12

1.1 Historia 12

1.2 Características clínicas 14

1.3 Datos exploratorios 24

1.4 Pruebas complementarias 28

1.5 Diagnóstico 29

1.6 Factores precipitantes 32

1.7 Hipótesis etiopatogénicas 34

1.8 Epidemiología 52

1.9 Factores genéticos 54

1.10 Historia natural 57

1.11 Evaluación 57

1.12 Tratamiento 59

2. Objetivos 69

3. Material y Método

3.1 Tipo de estudio 70

3.2 Criterios de inclusión 70

3.3 Criterios de exclusión 69

3.4 Aleatorización 70

3.5 Intervención 70

3.6 Análisis estadístico 77

4. Resultados 78

5. Discusión 103

6. Conclusiones 114

7. Bibliografía 115

8. Resumen 140

9. Apéndice 143

Abreviaturas

ACR: American College of Rheumatology

AINES: Anti-inflamatorios no esteroideos

AMPA: Receptor de Glutamato

ANCOVA: Análisis de Covarianza

ATP: Adenosintrifosfato

BAI: Beck Anxiety Inventory

BDI: Beck Depression Inventory

BPI: Brief Pain Inventory

CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide

COMT: Catecol-O-metiltransferasa

CoQ10: Coenzima Q10

CPAQ: Chronic Pain Acceptance Questionnaire

CRH : Hormona liberadora de corticotropina

DPP IV: Dipeptidil peptidasa IV

DNA: Acido desoxirribonucleico

DSM-IV: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

DTM: Disfunción temporo-mandibular

EAV: Escala analógico visual

ECG: Electrocardiograma

EEG: Electroencefalograma

EPISER: Estudio Epidemilógico de la Sociedad Española de Reumatología

EE. UU.: Estados Unidos

EMG: Electromiograma

FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire

FM: Fibromialgia

FSS: Fatigue Severity Scale.

GABA: Acido gamma-aminobutírico

GH: Hormona de crecimiento

GMPc: Guanosilmonofosfato cíclico

HAQ: Stanford Health Assessment Questionnaire

HBs Ag: Antígeno de superficie de la hepatitis B

HHA: Eje hipotálamo-hipofisario-adrenal

HLA: Antígeno de histocompatibilidad

HTLV-1: Virus linfotrópico humano de células T tipo I

IASP: International Association Study of Pain.

IBS: Síndrome de colon irritable

ICD: International Classification Diseases

IFN: Interferón

IgG: Inmunoglobulina G

IgM: Inmunoglobulina M

IL: Interleuquina

IMC: Indice de masa corporal

LCR: Liquido cefalorraquídeo.

LFES-SQ: London Fibromyalgia Epidemiology Study-Screening Questionnaire.

LHS: London Handicap Scale.

MPQ: McGill Pain Questionnaire

NFR: Reflejo nociceptivo de flexión

NGF: Nerve Growth Factor

NK1: Receptor de sustancia P

NMDA: N-metil-D-aspártico

N/OFQ: Nociceptina/Orfanina FQ

NREM: Movimiento ocular no rápido

OMS: Organización Mundial de la Salud

PACAP: Polipéptido activador de la adenilato-ciclasa pituitaria

PBMN: Células mononucleares de sangre periférica

PCR: Proteína C Reactiva

PCR: Reacción en cadena de polimerasa

PCr: Fosfocreatina

PCS: Pain Catastrophizing Scale

PEP: Prolyl endopeptidasa

PIPS: Psychological Inflexibility in Pain Scale

PS: Punción seca

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

REL: Respuesta de espasmo local

REM: Movimiento ocular rápido

ROS: Especies de oxígeno reactivo

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

SF-36: Medical Outcome Survey Short Form

SFC: Síndrome de Fatiga Crónica

SNC: Sistema Nervioso Central

SP: Sustancia P

SPECT: Tomografía computarizada de emisión fotónica

TNF: Factor de necrosis tumoral

TP: Tender point

USA: Estados Unidos de América

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia

VIP: Péptido vasoactivo intestinal

VSG: Velocidad de sedimentación globular

WHO-DAS II: World Health Organization Disability Assessment Schedule II

1. Introducción

La fibromialgia (FM), considerada en el momento presente el paradigma del dolor crónico, es un cuadro clínico consistente en dolor musculo-esquelético crónico, generalizado, difuso, caracterizado por la presencia de dolor a la palpación en lugares típicos y constantes, denominados "tender points", establecidos anatómicamente por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en sus criterios de clasificación de 1.990, acompañado de múltiples síntomas somáticos, con una elevada prevalencia y claro predominio femenino, en el que no se dispone de ningún marcador o prueba diagnóstica especifica.

Su etiología es desconocida, sospechándose que existen procesos centrales, neuroendocrinos y psicológicos, que de forma independiente, o asociada, disminuirían el umbral del dolor, su percepción y su tolerancia, presumiblemente modulados por factores genéticos, cognitivos, emocionales y ambientales (Shuer ML. Endocrine 2003).

Su denominación actual fue la propuesta por Kahler Hench en 1.976 y proviene de la raíz "fibro" (fibra), "myo" (músculo), "algos" (dolor) e "ia" (condición). Aunque este término siga siendo discutible, ya que no está establecido que sean las fibras musculares las relacionadas con el dolor (Hench PK. Arthritis Rheum 1976).

No existe una definición única ni establecida de la enfermedad, de manera que varía con cada autor. La definición de entidad clínica dada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como "aquella alteración o interrupción de la estructura o función de una parte del cuerpo, con síntomas y signos característicos y cuya etiología, patogenia y pronóstico pueden ser conocidos o no", se da en la FM.

1.1 Historia

Aunque los patrones de dolor difuso músculo-esquelético, se conocen desde la antigüedad (Simons DG. Ma J Phys Med 1976), hasta el siglo XVII no se estableció una distinción entre reumatismo articular y reumatismo extraarticular o muscular (Inanici F. Curr Pain Headache Rep 2004). En 1.621, Robert Burton publica "The anatomy of Melancholy", donde señala que algunos pacientes con depresión melancólica tenían también dolor y fatiga (Burton R. Theatrum Orbus Terrarum 1971). El médico británico R. P. Player, describe en 1.821 que algunos pacientes observan dolor al presionar sobre algunas vértebras y que en ocasiones los pacientes se sorprenden al descubrir la sensibilidad de estas localizaciones, de las que no tenían sospecha. En 1.828 Thomas Brown, de Glasgow, también había notado que algunas mujeres jóvenes tenían en su columna puntos dolorosos a la presión o al pellizco y que este dolor era "en la mayoría de los casos mas severo que los de las

enfermedades vertebrales reales", introduciendo el término "spinal irritation" (Weissman G. MD Mag 1992). En 1.832 Parrish apunta que la irritación espinal aparece como una "peculiar neurologic affection of females" (Parrish I. Am J Ment Sci 1832). François Walleix en 1.841 comenta en su tratado sobre las neuralgias, "Traité des Néuralgies; ou Affections Douloureuses des Nerfs"; que existían zonas no dolorosas de forma espontánea y que si lo eran a la presión (Walleix F. J B Baillière 1841). Pero para algunos autores, la primera descripción acreditada de los síntomas de la fibromialgia en la literatura médica, se realiza en 1.843 por el médico alemán Robert Froriep, que determinó la presencia de lugares "endurecidos" y "dolorosos" a la presión en los músculos, en 148 de 150 pacientes con reumatismo de partes blandas (Davidson P. San Francisco Medical Society 2002). En 1.865 Dupuy publica el "Tratado del reumatismo muscular o neuromialgia", a la que define como una alteración local, afebril, no artrítica, de las funciones sensitivas de los nervios, sin alteración orgánica apreciable; definición que puede recordar al síndrome de dolor miofascial o en alguna forma a la FM (Albarracin TA.: Medical & Marketing Communications 1998).

En 1.904, el neurólogo inglés Sir William R. Gowers (1.845-1.915), en una lección sobre el lumbago "A Lecture on Lumbago: It's Lessons and Analogues", celebrada en el National Hospital for the Paralysed and Epileptic, de Londres, acuña el término "Fibrositis", término que no será cambiado por el de fibromialgia hasta 1.976 por Hench (Gowers WR. Br Med J 1904). Gowers también describe los conceptos de amplificación dolorosa, síndrome postraumático, la falta de eficacia de los salicilatos, los beneficios de una manipulación suave y menciona las alteraciones del sueño y el agotamiento como consecuencias del dolor. Incluye como factores agravantes o precipitantes la exposición al frío, y aunque no menciona como hallazgo ningún punto doloroso palpable, atribuye el dolor a hipersensibilidad del huso muscular. El reumatólogo canadiense Wallace Graham fue el primer norteamericano en utilizar en 1.940 el término fibrositis y el encargado de escribir el capítulo correspondiente a la fibrositis en las primeras ediciones del libro de texto de reumatología de Comroe/Hollander en 1.949 (Graham W. Lea & Febiger 1949). Simons menciona una publicación, justamente después de la segunda Guerra Mundial, donde claramente se detalla la presentación de hallazgos típicos de la fibrositis, con lugares o puntos miálgicos en músculos específicos del cuerpo, cefalea, artralgias en hombros, antebrazos y manos, pleurodinia, dolor ciático, artralgias en rodillas, dolor referido difuso con hiperalgesia profunda en las mismas áreas, sensación de hinchazón tisular y rigidez o debilidad muscular (Casanueva Fernández B. Tratado de Fibromialgia 2007).

En la segunda mitad del siglo XX y durante la década de los sesenta, se produjeron notables avances en el orden clínico, patogénico y conceptual del proceso. Traut en 1.968, describe la fibrositis como un síndrome constituido por dolor generalizado, cansancio, trastornos del sueño y dolor a la palpación en lugares de inserción de músculos y tendones, concepto muy parecido al de la actual fibromialgia (Traut EF. J Am Geriatr Soc 1968).

En 1.976, Hench propone y utiliza por primera vez el término "Fibromialgia", para resaltar la importancia de los fenómenos dolorosos y la ausencia de datos inflamatorios, que por otra parte presuponía el término fibrositis. Se acepta, que la historia moderna de la enfermedad comienza con los estudios del reumatólogo Smythe y del psiquiatra Harvey Moldofsky en 1.977 (Smythe HA. Bull Rhem Dis 1977). Con estos autores se publican los primeros criterios diagnósticos, se realiza la primera descripción y mapeado de los puntos dolorosos y se describe, la existencia de alteraciones del sueño, con intrusión de ondas alfa en la fase IV del sueño no-REM (NREM) (Moldofsky H. Psychosom Med 1975). Además, argumentan una teoría patogénica según la cual, esta merma del sueño profundo explicaría el cansancio, fatiga y dolores musculares generalizados. Describen también, que privando de esta fase del sueño a voluntarios sanos, se conseguía disminuir la presión necesaria para provocar dolor a la presión en determinados puntos, cosa que no sucedía en los sujetos sin alteraciones del patrón de sueño (Moldofsky H. Psychosom Med 1976).

Probablemente la entrada "oficial" de la FM en la literatura médica tiene lugar con la publicación del número especial del American Journal of Medicine de Septiembre de 1.986, que sirve para dar un auténtico espaldarazo a la enfermedad (Smythe H. Am J Med. 1986). En 1.989 se celebra en Minneapolis, USA, el primer simposium internacional sobre dolor miofascial y fibromialgia (The First International Symposium on Myofascial pain an Fibromyalgia). Tres años mas tarde (1.992), el segundo congreso Mundial, celebrado en Copenhague, emite un documento oficial sobre fibromialgia, conocido como la declaración de Copenhague (Csillag C. Lancet 1992), (Quintner J. Lancet 1992). En ese documento se sintetizaban los resultados del panel de expertos internacionales y durante esa conferencia de consenso se establecieron numerosas cuestiones en relación con diferentes aspectos de la enfermedad.

La magnitud e importancia actual y futura de la enfermedad puede deducirse tras los estudios sobre previsión de prevalencia estimada de artritis y enfermedades musculoesqueléticas en los Estados Unidos de América para el año 2.020, con un número global de afectados de 59,4 millones, habiéndose calculado que 67 millones de adultos mayores de 18 años estarán diagnosticados de enfermedad reumática en el año 2.030 (Lawrence RC. Arthritis Rheum 1998). Esto supondría un incremento del 16% en los diagnósticos de patología musculoesquelética entre el 2.005 y el 2.030, aunque 14 estados proyectan un incremento de diagnósticos del 30 al 87% (Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007). La FM ocupa en EE. UU., mas de un 15% de las consultas reumatológicas, siendo el segundo diagnóstico más frecuente en clínica (Marder WD. Arthritis Rheum 1991).

Ha sido reconocida por la World Health Organization incorporándose al listado de la OMS y clasificándose en el Manual de Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10), con él código

M 79.0 (World Health Organization International Classification of Diseases. World Health Organization 1977*)*, de acuerdo con las decisiones adoptadas en la Second World Conference on Myofascial Pain and Fibromyalgia de Copenhague en 1.992 (Consensus document on fibromyalgia 1992). En el antiguo Manual de Clasificación Internacional de enfermedades (ICD-9) su código era el 729.0. También ha sido reconocida en 1.994 por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (I.A.S.P.) y clasificada dentro del grupo de Síndromes Relativamente Generalizados en su apartado 9 como Fibrositis o síndrome de dolor miofascial difuso, con el código X33 X8a, resultando por tanto una enfermedad universalmente aceptada.

1.2 Características clínicas

La enfermedad se caracteriza por dolor musculoesquelético crónico, difuso, sin evidencia de sinovitis o de miositis, en el contexto de una exploración física en general irrelevante, salvo por el hallazgo de unos puntos anatómicos dolorosos, establecidos por el Colegio Americano de Reumatología en sus criterios de clasificación de 1.990, junto a pruebas de laboratorio y radiológicas inespecíficas o ausentes.

1.2.1 Dolor

El dolor es el síntoma fundamental, está obligatoriamente presente en todos los casos y es el que define la enfermedad. Se presenta como generalizado, siendo descrito por el paciente como dolor en todo el cuerpo o la mitad del mismo, sin poder referirlo bien a zonas concretas o metaméricas, es por tanto difuso, con preferencia ocasional por determinadas áreas (Macfarlane GJ. Best Pract Res Clin Rheumatol 1999). En muchos casos se refiere dolor articular en manos (52-76%), muñecas (51-53%), tobillos (20-54%), pies (36-70%) y con similar frecuencia en codos, hombros, rodillas y caderas, lo que puede crear confusión en la orientación del paciente. Se ha descrito que aproximadamente el 60% de los enfermos refieren molestias generalizadas, mientras que en el 46% de los casos los dolores son más localizados (Wolfe F. Am J Med 1986). Su carácter es crónico y una expresión muy frecuente es la de "me duele todo", pudiendo encontrarse este hallazgo en el 60-68% de los casos. Incluso para el diagnóstico se ha considerado una característica sensible (67%) y específica (81%), (Wolfe F. Arthritis Rheum 1990).

1.2.2 Fatiga

Más del 75% de los pacientes refieren fatiga sin causa que lo justifique. Se manifiestan cansados sobre todo por la mañana, al levantarse y pueden mejorar después, aunque no resulta extraño que reaparezca de forma prematura al mediodía o con el desarrollo de la jornada. El paciente describe la astenia generalmente como sensación de agotamiento permanente, se encuentra exhausto todo el tiempo y esta sensación se acentúa con la actividad física, siendo a veces el cansancio el síntoma con el

que debuta la enfermedad. La presenta un 76% de pacientes, frente a un 41% de los casos con artritis reumatoide y osteoartrosis en la amplia serie de pacientes consecutivos estudiados por Wolfe (Wolfe F. J Rheumatol 1996).

1.2.3 Alteraciones del sueño

La existencia de un sueño no reparador ha sido descrita según las diferentes series entre el 80 y el 100% de los casos. El sujeto se levanta con la sensación de no haber descansado lo suficiente, aunque la duración total del sueño sea igual que la de controles normales. Las alteraciones del sueño se han establecido en dificultad para el inicio del sueño (36%), despertar frecuente por la noche (68%), despertar precoz en la mañana (36%) y despertar con dolor y rigidez matinal aproximadamente en el 100% de los casos, pudiendo un mismo paciente tener más de una variante del síntoma (Campbell SM. Arthritis Rheum 1983). Los pacientes con descanso insuficiente parecen presentar más alteración emocional, ansiedad y depresión, describiéndose una interrelación entre estos tres síntomas fundamentales del proceso (Mease PJ. Ann Rheum Dis 2002). Un análisis de calidad de sueño, realizado con el Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) en 510 pacientes diagnosticados de FM, permitía clasificar 4 grupos que no solo mostraban diferencias en la calidad de sueño, sino también diferencias significativas en la severidad del dolor, fatiga, depresión, ansiedad, impacto de la enfermedad y calidad de vida. La calidad del sueño resultaba un excelente marcador de severidad clínica global en los pacientes con FM (Casanueva Fernández B. Arthritis Rheum 2009).

1.2.4 Rigidez

La rigidez se presenta habitualmente y puede afectar a diversas regiones, con más frecuencia aparece en columna cervical, región lumbar y caderas. La duración varía desde unos pocos minutos hasta más de 2 horas, sin que exista correlación con la severidad del dolor, la mala calidad del sueño o el número de puntos dolorosos (Yunus MB. J Rheumatol 1989). En el 48% de los casos la rigidez es más acusada por la mañana y por la tarde, después del trabajo diurno. En el 28% tiene lugar principalmente o solamente por la mañana y en el 14% principalmente o solamente durante la tarde.

1.2.5 Sensación de hinchazón

Aproximadamente la mitad de los casos se quejan de sensación de hinchazón de tejidos blandos y frecuentemente en manos, sin que pueda objetivarse este hecho en la exploración clínica (Goldenberg DL. JAMA 1987).

1.2.6 Disestesias

Las parestesias difusas y el entumecimiento de manos y pies de tipo crónico, o recurrente, son síntomas frecuentes y no siempre se acompañan de neuropatía periférica. Suele afectar a las zonas distales de los miembros superiores, aunque a veces afecta a todo el miembro. Habitualmente presenta

una distribución no segmentaria y en ocasiones es la forma de comienzo de la enfermedad (Simms RW. J Rheumatol 1988). En España se ha observado una alta prevalencia del síndrome del túnel carpiano en la FM (49%), frente a una población control (22%), tanto clínica como electromiográfica (Quijada J. Rev Esp Reumatol 1994).

1.2.7 Trastornos del humor

Frecuentemente se hallan asociados dolor y malestar psicológico, especialmente como ansiedad, depresión y trastornos de somatización; habiéndose encontrado que el estado de ánimo puede ser vaticinador de la aparición de dolor y que la presencia de dolor crónico está asociado a alteraciones del estado de ánimo, aunque no es evidente cuál de ellos es la causa y cuál el efecto. La evaluación de ansiedad y depresión en 529 pacientes (91,5% mujeres), diagnosticados de FM, mediante estudio aleatorizado, controlado y auto-aplicado, mostraba depresión leve en el 26% de los casos, moderada en el 22% y severa en el 9%. En cuanto a la ansiedad, 55% estaban en el rango normal, 29% en la categoría leve, 28% en la moderada y 17% en la categoría severa (Arnold LM. Arthritis Rheum 2003).

1.2.8 Cefalea – Migraña

Algunos pacientes con FM relatan cefalea diariamente o en múltiples ocasiones a la semana. Consisten en episodios de dolor difuso, frontal u occipital, con cierto mareo, a menudo asociado a los estados de estrés emocional (Yunus MB. Sem Arthritis Rheum 1981). También se ha demostrado una elevada prevalencia de migraña (Nicolodi M. Adv Experim Med Biol 1996), (Marcus DA. Clin Rheumatol 2005), caracterizada por crisis de cefalea pulsátil uni o bilateral, asociada a fotofobia y síntomas viscerales, nauseas o vómitos (Centonze V. Neurol Sci 2004).

1.2.9 Síndrome de piernas inquietas

En ocasiones, algunos pacientes con FM presentan un síndrome de piernas inquietas, a menudo con calambres musculares asociados, que obliga a patalear, revolverse en la cama o levantarse y caminar para conseguir alivio. Si ocurre durante el sueño, el síndrome de piernas inquietas se denomina movimiento periódico del miembro o mioclonus nocturno y se asocia con anomalías α en el sueño NREM. Curiosamente, el síndrome de piernas inquietas se ha descrito en mas de 1/3 de los migrañosos y Sabayan y colaboradores han planteado la hipótesis de un origen compartido de la migraña y el síndrome de piernas inquietas (Sabayan B. Med Hypotheses 2007). Además se ha sugerido la correlación de ambos procesos con la FM, habiéndose descrito en el síndrome de piernas inquietas una asociación entre el dolor y la disminución del flujo sanguíneo cerebral en el núcleo caudado, similar al referido en la FM (San Pedro EC. J Rheumatol 1998) o el desarrollo de migraña y FM tras hemorragia pontina (Ifergane G. Cephalalgia 2007).

1.2.10 Disfunción cognitiva

La disfunción cognitiva es un hallazgo frecuente en pacientes con dolor crónico, y los pacientes con FM informan sobre una variedad de síntomas cognitivos que además tienden a cambiar en tiempos breves. La dificultad para concentrarse, lentitud mental, lapsos de memoria, dificultad para recordar nombres o palabras y sentirse fácilmente abrumados al enfrentarse con varias cosas a la vez, son rasgos frecuentes y comunes en este proceso.

1.2.11 Ataques psicogénicos no epilépticos

Benbadis ha revisado los archivos de todos los pacientes evaluados durante 5 años en una clínica para epilepsia, con ataques que no respondían al tratamiento, separando para su estudio dos grupos. Un grupo de 36 pacientes con el diagnóstico de FM o dolor crónico y otro grupo de 13 pacientes que presentaban ataques durante la visita en la sala de espera o en la sala de exploración. El 75% de los pacientes con FM o dolor crónico presentaban ataques psicógenos no epilépticos (Benbadis SR. Epilepsy Behav 2005).

1.2.12 Dolor radicular

Es frecuente que los pacientes con FM describan dolor irradiado a brazos o piernas, sugestivo de radiculopatía, que en la mayoría de los casos resulta negativa en los estudios electromiográficos (EMG) y que un examen experto permite observar la presencia de trigger points de dolor miofascial como causa del síntoma. Puntos gatillo en el glúteo mediano o en el piriforme frecuentemente se describen como dolores de irradiación ciática (Simons DG. Postgrad Med 1983). El reconocimiento y el tratamiento eficaz del dolor miofascial es un aspecto técnico importante para el manejo de pacientes con FM (Borg-Stein J. Rheum Dis Clin North Am 2002).

1.2.13 Dismenorrea

En 1.989, Yunus y colaboradores (Yunus MB. J Rheumatol 1989) estudiaron en 113 pacientes con FM, 77 con artritis reumatoide y 67 controles normales, la asociación de FM con alteraciones funcionales comunes, como el síndrome de colon irritable (IBS), la cefalea crónica y la dismenorrea primaria. La dismenorrea resultaba significativamente mas frecuente en la FM que en la artritis reumatoide o que en las mujeres sanas, considerándose un síntoma acompañante de la enfermedad (Muller W. Scand J Rheumatol 1987).

1.2.14 Endometriosis

Sinaii y colaboradores han encontrado una asociación entre FM y endometriosis. En su estudio, la frecuencia resultó de 5,9% versus 3,4% de la población general femenina ($p < 0,0001$) (Sinaii N. Hum Reprod 2002).

1.2.15 Dolor pélvico crónico, vulvodinia, vaginismo y mastalgia

Las pacientes con FM describen dolor vaginal durante el coito, junto al dolor corporal difuso, de manera que las artromialgias difusas concomitantes dificultan conseguir una posición confortable para la relación sexual, que termina convirtiéndose en insatisfactoria. El malestar de la región vulvar y espasmos involuntarios de los músculos vaginales afectan a un 5% de pacientes con FM libres de infección (Silver DS. Rheum Dis Clin N Am 2002). Todos los estudios revisados hasta 2.008 en las bases de datos Pubmed, Medline y Embase, mostraban asociación de la FM con disfunción sexual. La disminución del deseo sexual, disminución del orgasmo e incremento del dolor con la relación sexual eran los hallazgos mas importantes (Kalichman L. Clin Rheumatol 2009).

Se ha descrito una frecuencia aumentada de mastalgia (≥ semanal) en mujeres con FM, que también se aprecia en otras alteraciones dolorosas y psiquiátricas como la depresión mayor, trastorno de pánico, abuso de alcohol, violencia doméstica, dolor pélvico crónico o síndrome de estrés postraumático (Johnson KM. J Gen Intern Med 2006).

1.2.16 Vejiga irritable, síndrome uretral y frecuencia urinaria

La vejiga irritable se caracteriza por sensación de presión suprapúbica, poliaquiuria y disuria, como síntomas que recuerdan una infección urinaria, pero con analítica normal y cultivo negativo. En el estudio de Stormorken y Brosstad, el grupo de pacientes con FM presentaban 8 o mas micciones diariamente y una micción permanente nocturna, mientras que las cifras para las mujeres sanas eran de 6 y 0,2 respectivamente (Stormorken H. Tidsskr Nor Laegeforen 2005). Wallace (Wallace DJ. J Rheumatol. 1990) y Paira (Paira SO. Clin Rheumatol 1994) encontraron en sus respectivas series de 50 y 212 pacientes con FM, una frecuencia del síndrome uretral femenino de un 12 y un 18% respectivamente. En un grupo control de pacientes con otras enfermedades reumáticas no encontraron ningún caso del síndrome y ambos autores sugieren que debe ser tenido en cuenta en la evaluación de pacientes con FM. Araújo y colaboradores han realizado una evaluación clínica y urodinámica en 51 mujeres con FM y síntomas del tracto urinario inferior y en 50 pacientes con síntomas del tracto urinario inferior sin FM. El grupo de FM presentaba un aumento estadísticamente significativo de síntomas, como el aumento de frecuencia urinaria e incontinencia urinaria (Araújo MP. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2008).

1.2.17 Cistitis idiopática intersticial

La cistitis intersticial se asocia a enfermedades autoinmunes y a la terapia de radiación, pero también se ha observado con frecuencia asociada a la FM (Clauw DJ. J Psychiatr Res 1997). El hallazgo de dolor en al área suprapúbica, acompañada de urgencia en la micción y poliaquiuria, en ausencia de infección, ha sido estudiada en 2.405 individuos. Estos individuos presentaban un aumento de

asociación con cistitis intersticial, alergias, síndrome de colon irritable, hipersensibilidad cutánea y un 22% presentaba sintomatología típica de FM, cumpliendo un 11% los criterios del ACR de 1.990 (Alagiri M. Urology 1977).

1.2.18 Intolerancia al frío

Un gran número de pacientes con FM se quejan de tener más frío que sus parejas, con intolerancia al frío asociada, de los que una subpoblación significativa presenta vasoespasmo inducido por el frío (Bennett RM. Arthritis Rheum 1991). El umbral de percepción somatosensorial, la intensidad percibida, la cualidad de percepción para el dolor por frío y la tolerancia al frío en 20 mujeres con FM y en 20 mujeres sanas utilizadas como grupo control, permitía establecer que el umbral de percepción y la tolerancia al frío era significativamente mas bajo en las pacientes que en el grupo control (Berglund B. Pain 2002).

1.2.19 Síndrome metabólico

Las pacientes con FM presentan con frecuencia un índice de masa corporal elevado y cierta inactividad física, dos factores de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico. Loevinger y colaboradores, han evaluado el riesgo de síndrome metabólico en 109 mujeres con FM, comparándolas con 46 mujeres sanas utilizadas como grupo control. Las mujeres con FM presentaban una probabilidad de síndrome metabólico 5,56 veces mayor que las controles (Loevinger BL. Metabolism 2007).

1.2.20 Hipotensión

Se han asociado a la FM distintas alteraciones de la función autónoma y la presentación más habitual de disautonomía en estos pacientes es el hallazgo de hipotensión en cerca de 1/3 de los casos (Bou-Holaigah I. Clin Exp Rheumatol 1997).

1.2.21 Taquicardia ortostática postural

Otra manifestación de alteración del sistema nervioso autónomo es el síndrome de taquicardia ortostática postural, en el que los pacientes presentan un aumento exagerado de su frecuencia cardiaca más que un fallo en la presión sanguínea como respuesta a la bipedestación y al ejercicio. Jones y colaboradores han investigado la presencia de hipotensión mediada neuralmente y taquicardia ortostática postural en 157 pacientes que eran enviados a una clínica de fibromialgia con la sospecha clínica de disautonomía, para su evaluación mediante el test de la mesa inclinada. 24% cumplían criterios de hipotensión mediada neuralmente, 10% de taquicardia ortostática postural y solo un 12% cumplían criterios de ambos (Jones KD. Arthritis Rheum 2007).

1.2.22 Dolor torácico anterior

En España, las características clínicas de pacientes con dolor torácico secundario han sido estudiadas por Povedano y colaboradores, sobre 169 casos (32 varones y 137 mujeres), resultando la fibromialgia la causa más frecuente de dolor torácico atípico de origen musculoesquelético (Povedano J. XXII Congreso Nacional de la SER. 1996).

1.2.23 Fenómeno de Raynaud

En el estudio de 118 pacientes con FM, Dinerman y colaboradores encuentran un 30% con historia de fenómeno de Raynaud (Dinerman H. J Rheumatol 1986).

1.2.24 Prolapso Mitral

Pellegrino y colaboradores han estudiado los hallazgos ecocardiográficos en 50 pacientes con FM sin historia de sintomatología cardiovascular, para intentar determinar la prevalencia de prolapso mitral. Se detectaba en el 75% de los casos, con una prevalencia significativamente mayor que en la población general ($p < 0,0001$), por lo que los autores interpretan que este prolapso puede formar parte de una alteración mas generalizada del tejido conjuntivo, caracterizada por variantes genéticamente determinadas (Pellegrino MJ. Arch Phys Med Rehabil 1989).

1.2.25 Disnea

Weiss y colaboradores, han descrito 2 pacientes con episodios de disnea crónica, prolongada y severa, en la que los diferentes estudios realizados no permitieron establecer el diagnóstico y que fueron posteriormente diagnosticados de FM. La terapia para el proceso resolvía la disnea, de manera que estos autores proponen incluir la fibromialgia en el diagnóstico diferencial de la disnea y que por tanto deba considerarse como síntoma en algunos casos (Weiss DJ. Chest 1998).

1.2.26 Dispepsia

La FM ocurre en más del 60% de los pacientes con alteración funcional intestinal y más del 50% de pacientes con FM se quejan de síntomas característicos de dispepsia funcional (Chang L. Eur J Surg Suppl 1998). Pamuk y colaboradores han determinado la frecuencia y severidad de distintos síntomas gastrointestinales en 152 mujeres con FM, comparándolas con 60 mujeres sanas utilizadas como grupo control. Las pacientes con FM presentaban, respecto a las controles, significativamente mayor severidad de eructos, reflujo gastroesofágico, hinchazón abdominal, disgeusia, vómito y estreñimiento (Pamuk ON. Ann Rheum Dis 2007).

1.2.27 Síndrome de colon irritable y enfermedad celiaca del adulto

Ya en los criterios para el diagnóstico de FM propuestos por Yunus en 1.981, el síndrome de colon irritable era uno de los síntomas menores (Yunus MB. Sem Arthritis Rheum 1981). Henck en

1.985 introdujo el síndrome de colon irritable dentro de sus criterios diagnósticos de FM (Henck PK. Rheum Dis Clin N Am 1985). Trabajos recientes han establecido que efectivamente, un porcentaje elevado de pacientes con fibromialgia (hasta del 70%), presentan síntomas típicos del síndrome de colon irritable, aunque en las series publicadas las cifras son variables (Akkus S. Ann Rheum Dis 2002; Akkus S. Rheumatol Int 2004; Barton A. Am J Gastroenterol 1999; Lubrano E. Int J Colorectal Dis. 2001).

La enfermedad celiaca se confunde a menudo con otras enfermedades, parece afectar a mas individuos de los presentados en las estadísticas y dentro de su diagnóstico diferencial además del síndrome de colon irritable se encontrarían, entre otros, la enfermedad de Crhon, el Addison, el lupus eritematoso sistémico, la intolerancia a la lactosa, el hipertiroidismo, la diabetes y la FM (Leone JE. J Athl Train 2005).

1.2.28 Artralgias

Reilly y Littlejohn observaron que la enfermedad se presentaba inicialmente como dolor articular periférico, fundamentalmente en manos y muñecas, con una frecuencia del 54%, estableciéndose el diagnóstico de presunción de osteoartrosis o artritis reumatoide (Reilly PA. J Rheumatol 1992).

1.2.29 Predisposición alérgica

La hipersensibilidad a la luz, ruidos y olores, ocurren con frecuencia en pacientes con FM, que además pueden tener reacciones parecidas a las alérgicas ante gran variedad de sustancias, acompañadas de prurito cutáneo. Boixader en un estudio de 64 pacientes con FM encuentra antecedentes alérgicos en el 51%, destacando como más frecuentes las alergias medicamentosas (53%) y rinoconjuntivitis (6%) (Boixader GJ. Inflamación y regulación del crecimiento celular 1995).

1.2.30 Múltiple sensibilidad química

Una historia de múltiple sensibilidad a productos químicos es un acompañante común de la FM. Slotkoff y colaboradores han estudiado la prevalencia del síndrome de múltiple sensibilidad química en 60 pacientes con FM, de los que 33 cumplían criterios para el diagnóstico y 11 presentaban un alto grado de sensibilidad, resultando los síntomas y las sustancias citadas más frecuentemente, similares a las de otros estudios sobre el síndrome (Slotkoff AT. Scand J Rheumatol 1997).

1.2.31 Asma bronquial

Se ha estudiado la relación existente entre asma bronquial y FM en 180 pacientes consecutivos diagnosticados de asma bronquial y 180 individuos sanos utilizados como grupo control. La FM

estaba presente en el 8,3% de los pacientes asmáticos versus el 1,1% de los controles y las mujeres con asma presentaban significativamente más FM que los hombres (Al-Rawi ZS. Ann Rheum Dis 2003).

1.2.32 Disfunción temporo-mandibular (DTM)

Se ha analizado la presencia de dolor mandibular en 17.683 pacientes con artritis reumatoide, 4.011 con osteoartritis y 1.026 con fibromialgia. Una vez ajustada la cifra por edad y sexo, presentaban dolor mandibular el 18,7% de los pacientes con artritis reumatoide, 18,6% de los casos con osteoartritis y el 35,4% de los individuos con FM (Wolfe F. J Rheumatol 2005). Una cifra similar se obtenía en Ucrania, donde la prevalencia de dolor mandibular en 116 pacientes con FM era del 34,3% (Semyatichko E. Ann Rheum Dis 2006). En la serie de 32 pacientes descrita por Balasubramaniam y colaboradores, el 53% presentaban dolor facial, y de ellos, el 71% cumplía criterios para el diagnóstico de DTM (Balasubramaniam R. Oral Surg Oral Med Oral Patthol Radiol Endod 2007).

1.2.33 Vértigo y alteraciones auditivas

El síntoma del vértigo inespecífico se ha encontrado en el 72% de los pacientes con FM (Rosenhall U. Scand J Rehabil Med 1996). Junto al vértigo, los pacientes con FM presentaban, respecto a los controles normales, una frecuencia significativamente superior de otodinia, acúfeno, hipoacusia, sensación de taponamiento, hiperacusia, algiacusia, prurito y otalgia (Casanueva Fernández B. Reumatol Clin 2008).

1.2.34 Xerostomía y alteraciones oro-faríngeas

En los pacientes con FM se ha encontrado una prevalencia significativamente aumentada, respecto a la población normal, de xerostomía, glosodinia, disfunción temporo-mandibular, disfagia y disgeusia (Rhodus NL. J Rheumatol 2003). Los pacientes con FM presentan con una frecuencia significativamente mayor que los controles, xerostomía, lengua pastosa, disfagia, reflujo gastroesofágico, odinofagia, sensación de hinchazón en lengua, úlceras orales, estomalgia, disestesias linguales, disestesias faríngeas, sabor metálico, glosodinia, sialorrea, disgeusia y cambios en el color de la lengua (Casanueva Fernández B. Reumatol Clin 2008).

1.2.35 Dolor facial y alteraciones laríngeas y cérvico-faciales

Se ha descrito el hallazgo de dolor crónico facial, asociado a la FM, existiendo evidencias crecientes sobre una relación patofisiológica entre estos procesos (Korszun A. J Oral Pathol Med 2002). Según algunos autores (Klineberg I. Alpha Omegan 1998), un 70% de los casos de FM presentan dolor oro-facial y parece que los individuos con dolor oro-facial presentan mayor probabilidad de desarrollar dolor difuso generalizado. Los pacientes con FM presentan con una frecuencia significativamente mayor que los controles, fonastenia, cervicalgia, disfonía, sensación de mucosidad en la garganta, carraspeo, voz fluctuante, rinolalia, sensación de hinchazón facial, sensación

de hinchazón en cuello, disestesias en cuello, disestesias faciales y dolor facial. (Casanueva Fernández B. Reumatol Clin. 2008)

1.2.36 Síntomas nasales

Los pacientes con FM presentan con una frecuencia significativamente mayor que los controles, xerorrinia, ronquido, prurito nasal, hipoventilación nasal, estornudos, taponamiento nasal, humedad nasal, costras nasales, rinotelexomanía, cacosmia, rinalgia, sensación de hinchazón nasal, hiposmia y epistaxis (Casanueva Fernández B. Reumatol Clin 2008).

1.2.37 Alteraciones de la movilidad ocular

Rosenhall y colaboradores estudiaron la motilidad ocular en 36 pacientes con FM combinada con disestesias, comparándola con un grupo control de 71 individuos sanos. Los movimientos oculares eran anormales en el 42% de los pacientes estudiados. La velocidad máxima del movimiento ocular estaba reducida, pero la precisión era normal (Rosenhall U. Scand J Rehabil Med 1987)

1.2.38 Xeroftalmia

El análisis prospectivo de 118 pacientes con FM, mostró una historia de sequedad, definida como xeroftalmia y xerostomía sintomática, con test de Schirmer positivo, en el 18% de los casos (Dinerman H. J Rheumatol 1986). La incidencia de xeroftalmia en 51 pacientes Coreanos diagnosticados de FM era del 11,8% mediante el test de Schirmer y del 90,2% con el Tear Break Up Test (Lee J. Ann Rheum Dis 2007).

1.3 Datos exploratorios

El examen físico es francamente pobre en datos objetivos. La movilidad articular es completa, aunque no es raro que el paciente oponga resistencia al movimiento, incluso cogiendo la mano del médico. No existen cambios inflamatorios a ningún nivel, ni alteraciones neurológicas o amiotrofias. La fuerza de prensión se ha encontrado significativamente disminuida en el grupo de pacientes con FM (Bernard G. Revista Mexicana de Reumatología 2002).

Las pacientes caminan mas lentamente que el grupo control y esta reducción de la velocidad es debida a un acortamiento de la longitud de la zancada, a una disminución de la frecuencia de la zancada, junto a una disminución significativa en la simetría de la zancada y a cambios en el movimiento corporal en dirección cráneo-caudal (bradiquinesia) (Auvinet B. Rev Rhumatisme 2006). Las pacientes con FM se impulsan con los flexores de la cadera en lugar de con los plantares flexores de sus tobillos (Pierrynowski MR. Gait Posture 2005). La existencia de dolor cervical, cefalea,

parestesias, sensación subjetiva de debilidad o vértigo, puede sugerir la existencia de otras patologías, como radiculopatías, estenosis del canal espinal, neuropatías periféricas, malformación tipo Chiari, etc. El examen físico debe incluir un análisis cervical, una valoración neurológica de la sensibilidad, función motora, reflejos osteotendinosos y estudio de pares craneales, así como una valoración de las pruebas cerebelosas. El dolor torácico, frecuente en la FM, esta generalmente asociado a dolor localizado en la pared torácica o en las articulaciones condroesternales. La palpación abdominal puede resultar dolorosa en relación con la existencia de un colon irritable o presentar dolor a la palpación en el área de la articulación temporo-mandibular, en relación con disfunción de esta articulación.

1.3.1 Tender points

En general, el único dato positivo exploratorio es la presencia de múltiples puntos dolorosos a la palpación (tender points), localizados en lugares característicos y constantes, cuya presión hace, con bastante frecuencia, saltar al paciente (Albornoz J. XXII Congreso Nacional de la SER. 1996). En 1.986 Campbell, mediante la utilización de un dolorímetro, observó que los pacientes con FM presentaban dolor en una serie de puntos, con una presión de 4 Kg./1,54 cm^2 (Campbell SM. Am J Med 1986). Wolfe y colaboradores consideraron en su estudio un "tender point" positivo, cuando el paciente indicaba en la palpación una experiencia dolorosa, manifestada como una expresión verbal de dolor (Wolfe F. Arthritis Rheum 1990). Este mismo autor ha estudiado pacientes con fibromialgia, artritis reumatoide, osteoartrosis, lumbalgia y un grupo control normal, observando que la cuenta de los puntos dolorosos es lo que mejor separaba pacientes con FM de pacientes sin fibromialgia (Wolfe F. J Rheumatol 1985).

Tunks y colaboradores han estudiado la seguridad de la evaluación de los puntos dolorosos utilizando el dolorímetro y la palpación manual mediante 3 examinadores ciegos que comparaban pacientes con FM, dolor miofascial, controles con dolor y controles sanos, encontrando una buena reproducibilidad para ambos métodos (Tunks E. J Rheumatol 1995). Tras los estudios multicéntricos llevados a cabo en Canadá y EE. UU., y liderados por Wolfe, se comprobó que el dolor en 9 pares de puntos era lo que mejor distinguía entre los pacientes con FM y pacientes con otro tipo de dolor crónico. Estos "tender points", además de una alta sensibilidad y especificidad para detectar la enfermedad, presentan una gran reproducibilidad y concordancia inter e intraobservador (Wolfe F. Arthritis Rheum 1990). La validación de estos puntos se basaría en el hecho de que son significativamente más frecuentes en estos pacientes que en los controles sanos y que en otros casos de enfermedades reumáticas causantes de dolor crónico (Tunks E. J Rheumatol 1995).

Los puntos dolorosos se exploran mediante presión con el pulpejo del dedo pulgar o de los dedos 2º y 3º, con una fuerza equivalente a 4 kg. Como dato indicativo, sería aproximadamente la

cantidad de presión requerida para blanquear la uña del dedo del examinador cuando se presiona la frente del paciente.

Un punto doloroso se considera positivo si el paciente refiere dolor al preguntarle si le duele con la presión ejercida, o si realiza algún acto reflejo, como muecas o movimiento de retirada del cuerpo hacia el lado contrario al explorador "reflejo de retirada" ó "signo del salto". Este último signo se ha considerado típico de la FM, comprobándose hasta en un 25% de los casos, aunque su rendimiento diagnóstico no es tenido en cuenta. Se considera que si hay reflejo de estos tipos, es más incuestionable la positividad de los puntos dolorosos. "Molesto" no se considera doloroso. La localización de los puntos dolorosos, referidos en los criterios del ACR, se corresponde con los siguientes: FIGURA 1.

1.3.2 Signo del pliegue

Como signos físicos en la exploración, además de los "tender points", podemos encontrar un aumento de sensibilidad al pellizco de la piel. Cogiendo entre el pulgar y el segundo y tercer dedo un pliegue de piel y tejido celular subcutáneo de la región alta del músculo trapecio, o de la región escapular superior, y ejerciendo una presión moderada, puede originarse un dolor mas intenso que el referido tras un pinchazo. Granjes ha encontrado esta prueba positiva en el 95% de los pacientes, 33% de los controles normales y en ningún caso de los que practicaban deportes de manera regular (Granges G. J Rheumatol 1993).

1.3.3 Hiperemia reactiva y dermografismo

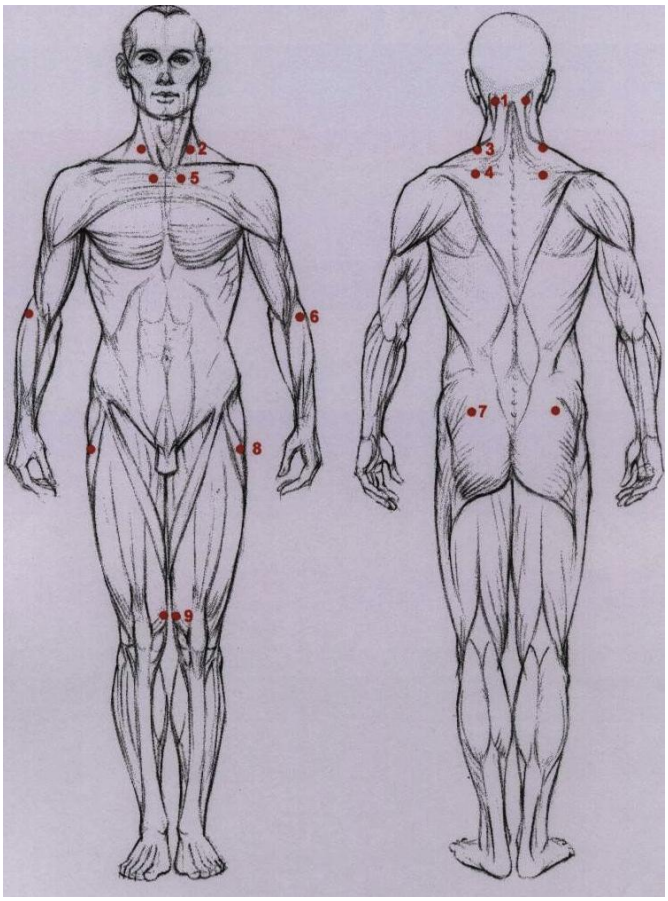
También es más frecuente tras la exploración de un "tender point" o test del pellizco, la existencia de una hiperemia reactiva. Littlejohn ha estudiado este incremento de la inflamación neurogénica en 13 pacientes con FM y 14 controles, observando la erupción inducida tras estimulo mecánico con algodón y químico con capsaicina. Encontró una erupción más rápida y más intensa tras estímulo químico en los pacientes con FM (Littlejohn GO. J Rheumatol 1987).

Concepto paralelo a la hiperemia reactiva es el dermografismo, consistente en la aparición de una huella eritemato-edematosa tras el rascado con la uña del dedo o la presión o rascado con otro objeto. Existe en la FM un exceso de liberación de histamina en la piel como respuesta a ciertos estímulos que explicarían la hiperemia reactiva y el dermografismo.

1.3.4 Livedo reticularis

Livedo reticularis se presenta en el 15-24% de los pacientes. Consiste en la típica red rojo-moteada o azulada de aparición en muslo, piernas, región lumbar baja o parte interna de los brazos, teniendo en lo que respecta a la FM poco valor discriminativo (Caro XJ. Arthritis Rheum 1984).

FIGURA 1. Localización de los “tender points” según criterios ACR 1.990



1- Occipucio: Bilateral, en la inserción del músculo suboccipital, debajo de la prominencia occipital.
2- Cervical inferior: Bilateral, a nivel anterior de los espacios intertransversos, entre C5 y C7.
3- Trapecio: Bilateral, en el punto medio del borde superior.
4- Supraespinoso: Bilateral, en su origen, encima de la espina de la escápula, cerca del borde medial.
5- Segunda Costilla: Bilateral, en la 2ª unión condrocostal, inmediatamente lateral a la unión.
6- Epicóndilo: Bilateral, 2 cm. distal a los epicóndilos.
7- Glúteo: Bilateral, en el cuadrante supero-externo de las nalgas, en el pliegue anterior del músculo.
8- Trocánter mayor: Bilateral, por detrás de la prominencia trocantérea.
9- Rodilla: Bilateral, en el paquete adiposo medial y proximal a la línea articular, por encima de la pata de ganso.

(Con permiso del autor. B. Casanueva. Tratado de Fibromialgia)

1.3.5 Hiperlaxitud

Entendemos por hiperlaxitud articular una hipermovilidad congénita de las articulaciones, general o regional, aislada o asociada a enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo. El síndrome de hiperlaxitud benigno, lo presentan niños con dolor musculoesquelético y excesiva movilidad articular, con tendencia familiar definida, pero sin enfermedad clasificada del tejido conectivo. Se cree que los individuos con hipermovilidad articular experimentan episodios de lesiones leves en músculos y ligamentos durante la actividad física normal. Estas lesiones pueden inducir dolor musculoesquelético, y si ocurren repetidamente, alterar la respuesta dolorosa iniciando o manteniendo una sensibilización central, llave patogénica del proceso fibromiálgico. Ribel-Madsen y colaboradores han analizado si los pacientes con hipermovilidad articular benigna forman un subgrupo distintivo de la enfermedad, observando que esta subpoblación presenta unas características clínicas y una severidad similar a la del resto de pacientes con FM (Ribel-Madsen S. Ann Rheum Dis 2009).

1.4 Pruebas complementarias

Las pruebas analíticas y radiológicas convencionales no son reveladoras (Conrad I. Schmerz 2003), de manera que el estudio hematológico, la velocidad de sedimentación globular (VSG), perfil bioquímico, enzimas musculares y demás datos analíticos o radiológicos, son normales (Yunus MB. Sem Arthritis Rheum 1981) o resultan inespecíficos (Albornoz J. XXII Congreso Nacional de la S.E.R. 1996).

Katz y colaboradores han observado que la curva lordótica habitual de la columna cervical, está ausente o disminuida en algunos de estos pacientes. Midiendo el grado de lordosis, mediante la utilización del ángulo de Cobb, han observado que 45 pacientes con FM presentaban en sus radiografías de columna cervical, una media de ángulo de Cobb de 11º, mientras que la media del ángulo de Cobb en 10 pacientes con dolor cervical por otras causas distintas de la FM era de 22,5º (Katz RS, 68th Annual Scientific Meeting. American College of Rheumatology 2004).

La electromiografía no muestra alteraciones o presenta hallazgos inespecíficos, como un patrón de hiperexcitabilidad muscular, o más frecuentemente un síndrome del túnel carpiano (Pérez-Ruiz F. J Rheumatol 1995). Se han descrito alteraciones en las biopsias cutáneas, con depósitos de IgG en la unión dermoepidérmica, como posible reflejo de una permeabilidad vascular aumentada (Dinerman H. J Rheumatol 1986).

Gracely y colaboradores han evaluado el patrón de activación cerebral por dolor mediante la aplicación de presión en 16 pacientes con FM y 16 controles, utilizando una imagen de resonancia magnética funcional. Cuando la estimulación se realiza con una presión adecuada para causar un dolor

similar en ambos grupos, se produce un aumento del flujo sanguíneo cerebral regional en 19 regiones de los controles sanos y en 12 regiones de los pacientes, de manera que el incremento de la señal se produce en 7 regiones comunes y la disminución de la señal en 1 región común. Sin embargo, la estimulación de los controles con la misma presión que causa dolor en los pacientes, solo permite observar aumento de la señal en 2 regiones, ninguna de las cuales coincide con regiones de activación de los pacientes. Ante un estímulo de presión similar, se evidencian 13 regiones de mayor activación en el grupo de pacientes y solo 1 en el grupo control, lo que establece diferencias en la respuesta de activación cerebral ante igual estimulo de presión en los pacientes con FM (Gracely RH. Arthritis Rheum 2002).

Guedj y colaboradores han investigado mediante SPECT (Tc-99m ECD single photon emission computed tomography), el procesamiento cerebral asociado al dolor espontáneo en 18 mujeres con FM, comparándolo con el de 10 mujeres sanas. Observan anomalías consistentes en hiperperfusión de la corteza somatosensorial (envuelta en dimensiones sensoriales del procesamiento del dolor) e hipoperfusión de la corteza frontal, cingulada, temporal medial y cerebelar (áreas asociadas con la dimensión afectiva-atencional del procesamiento doloroso) (Guedj E. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006).

1.5 Diagnóstico

Se han llevado a cabo numerosos intentos para elaborar unos criterios diagnósticos de FM, de forma similar a lo que está establecido en otras enfermedades reumáticas. Esto representaría, sin duda, una ventaja para un mejor entendimiento entre los clínicos. Sin embargo, la confección de unos criterios para la FM presenta unas dificultades añadidas, al desconocerse la fisiopatología básica y carecer de parámetros bioquímicos, de imagen o anatomopatológicos aplicables.

Todos los criterios diagnósticos propuestos se han sustentado fundamentalmente en la combinación de datos obtenidos en la anamnesis, en la exploración y en la exclusión de otras enfermedades. En 1.972 Smythe emite los primeros criterios, que quedaron definidos por las características del dolor, número de puntos dolorosos, tiempo transcurrido desde el inicio del proceso, hallazgos asociados y exclusión de otras enfermedades. Cinco años más tarde, el propio Smythe modificaba estos criterios, valorando las alteraciones del sueño, fijando un tiempo mínimo para el dolor de 3 meses, e introduciendo el signo exploratorio del dolor a la presión en los pliegues dérmicos de la región escapular (Smythe HA. Bull Rhem Dis 1977).

Yunus, en 1.981 plantea unos criterios que sirvieron como protocolo de numerosos estudios de la época y sirvieron de base para otros posteriores. En ellos se exige dolor en más de tres regiones del cuerpo, junto a la asociación de factores moduladores, tipo actividad física, clima, etc., combinando

los puntos dolorosos con otros datos (Yunus MB. Sem Arthritis Rheum 1981). Bennett, en 1.981 establecía unos criterios basados en la existencia de dolor generalizado durante más de 3 meses, asociados a datos de anamnesis y exploratorios y con la exigencia de normalidad en los datos radiológicos y analíticos (Bennett RM. West J Med 1981).

En 1.983 Wolfe elaboraba unos criterios basados en la presencia de dolor generalizado, dolor exploratorio en al menos 7 de 14 puntos y analítica y radiología normales o con mínimos cambios radiológicos o analíticos, que no evidencien enfermedad tras 1 año de seguimiento (Wolfe F. J Rheumatol 1983).

Goldenberg en 1.987, exigía para el diagnóstico la existencia de dolor generalizado o rigidez de tres o más regiones durante más de tres meses y la positividad de al menos 4 de 6 datos clínicos, junto a la exclusión de otras patologías. Estos criterios tendrían una sensibilidad del 78,8% y una especificidad del 82,3% (Goldenberg DL. JAMA. 1987).

En 1.990, Muller y Lautenschlager propusieron unos criterios diagnósticos basados en la presencia obligatoria de dolor en tres regiones anatómicas, junto a dolor en 12 de 24 puntos y la existencia, como apoyo diagnóstico, de síntomas vegetativos funcionales, alteraciones del sueño, hallazgos psicopatológicos del tipo neurosis, depresión o ansiedad y datos de laboratorio normales (Muller W. Z Rheumatol 1990). Es también en 1.990, cuando un comité de expertos liderados por Wolfe y patrocinados por el ACR (Wolfe F. Arthritis Rheum 1990) establecieron unos criterios de clasificación que fueron consensuados tras un estudio multicéntrico, doble ciego, llevado a cabo en EE.UU. y Canadá. En él, fueron estudiados un total de 558 pacientes consecutivos, 293 con fibromialgia y 265 utilizados como control y que presentaban distintos tipos de dolor crónico. Después de analizar más de 300 variables, encontraron que la combinación de dolor difuso generalizado, bilateral, por encima y por debajo de la cintura y axial, con dolor a la palpación de al menos 11 de los 18 lugares del aparato locomotor donde se localizan los “tender points”, resultaba lo más discriminatorio, con una sensibilidad del 88,4% y una especificidad del 81,1%, (Acuracidad del 84,8%). Estos criterios tienen una sensibilidad, especificidad y acuracidad mayor que la mayoría de los empleados y consisten en:

1- Historia de dolor generalizado

Definición: Se considerará generalizado cuando este presente: dolor en el lado derecho del cuerpo, dolor en el lado izquierdo del cuerpo, dolor por encima de la cintura, dolor por debajo de la cintura. Adicionalmente debe existir dolor en el esqueleto axial con una de las cuatro posibilidades: (Columna cervical, pared torácica anterior, columna torácica o región lumbar). En esta definición, el dolor de hombros o nalgas es considerado independiente para cada lado del cuerpo y el dolor lumbar es considerado como dolor en el segmento inferior.

2- Dolor a la palpación en 11 de los 18 “tender points” .

Definición: El dolor a la palpación digital debe estar presente en al menos 11 de los siguientes lugares. La palpación digital debe ser realizada con una fuerza aproximada de 4 Kg. Para que un punto doloroso sea considerado positivo, el paciente debe manifestar que la palpación es dolorosa. La simple molestia no debe ser considerada como dolor.

- Occipucio: Bilateral, en la inserción del músculo suboccipital.
- Cervical inferior: Bilateral, anterior, entre C5 y C7.
- Trapecio: Bilateral, en el punto medio del borde superior.
- Supraespinoso: Bilateral, en su origen, encima de la espina de la escápula, cerca del borde medial.
- Segunda Costilla: Bilateral, en la 2ª unión condrocostal, inmediatamente lateral a la unión.
- Epicóndilo: Bilateral, 2 cm. distal a los epicóndilos.
- Glúteo: Bilateral, en el cuadrante supero-externo de las nalgas, en el pliegue anterior del músculo.
- Trocánter mayor: Bilateral, por detrás de la prominencia trocantérea.
- Rodilla: Bilateral, en el paquete adiposo medial y proximal a la línea articular, por encima de la pata de ganso.

A efectos de clasificación, los pacientes tendrán fibromialgia si satisfacen ambos criterios. El dolor generalizado debe estar presente al menos 3 meses. La presencia de un segundo cuadro clínico no excluye el diagnóstico de fibromialgia.

Aunque estos criterios son de clasificación y no diagnósticos, son universalmente aceptados y utilizados, de manera que desde su aparición han sustituido a todos los anteriormente propuestos. La presencia de otras enfermedades, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, osteoartritis o hipotiroidismo, no tienen influencia para el diagnóstico de FM.

Recientemente, Wolfe y colaboradores con la aprobación provisional de la junta directiva del ACR, establecieron unos criterios preliminares basados en la combinación de un “índice de dolor generalizado” y una “escala de severidad de síntomas”, que clasifica correctamente el 88,1% de los casos clasificados por los criterios de clasificación del ACR de 1.990 y no requiere un examen físico de puntos sensibles, Estos criterios no tienen la intención de reemplazar los criterios de clasificación del ACR de 1.990, sino resultar un método alternativo de diagnóstico, apto para su uso en atención primaria y especialmente útil en la evaluación longitudinal de pacientes con variabilidad sintomática (Wolfe F. Arthritis Care Res 2010). El propio Wolfe y colaboradores han desarrollado posteriormente un cuestionario para estudios clínicos y epidemiológicos, utilizando una modificación de los Criterios Diagnósticos Preliminares para FM del ACR 2.010, con una nueva escala de síntomas para caracterizar la severidad del cuadro. Presentan una escala de 0 a 31 síntomas y una modificación de la escala de

severidad de síntomas. Su aplicación a 729 pacientes diagnosticados de FM, 845 con osteoartrosis y otras alteraciones reumáticas no inflamatorias, 439 con LES y 5.210 con artritis reumatoide, les permitía establecer que una puntuación en la escala de síntomas ≥ 13, clasifica correctamente al 93% de los casos, con una sensibilidad del 96,6% y una especificidad del 91,8% (Wolfe F. J Rheumatol 2011).

1.6 Factores precipitantes

Algunos pacientes con FM describen acontecimientos precipitantes del proceso, como traumatismos físicos, enfermedades víricas, choques emocionales, cirugías o cambios en medicaciones, aunque en algunos casos no puede identificarse ningún acontecimiento que desencadene sus síntomas (Thompson D. Curr Psychiatry Rep 2003). Como sucede con otras enfermedades, el comienzo de los síntomas de la FM ocurriría cuando individuos genéticamente predispuestos son expuestos a ciertos fenómenos ambientales que pueden iniciar el desarrollo del proceso y que podrían ser incluídos dentro de la categoría de agentes estresantes (Greenfield S. Arthritis Rheum 1992).

1.6.1 Traumatismos

La aparición de la enfermedad tras distintos tipos de traumatismos, pero fundamentalmente tras traumatismo cervical se ha observado frecuentemente en clínica. Buskila ha estudiado la relación entre lesión cervical y desarrollo de fibromialgia en 102 pacientes con lesión cervical y 59 pacientes con fractura de extremidad inferior como grupo control. Se diagnosticó fibromialgia en el 21,6% de los que padecieron lesión en el cuello, frente al 1,7% de los controles con fractura de la extremidad inferior (Buskila D. Arthritis Rheum 1997).

Se ha analizado la prevalencia de FM tras trauma emocional en pacientes masculinos con síndrome de estrés postraumático, pacientes con depresión mayor y controles normales. El 49% de los pacientes con síndrome de estrés postraumático cumplían criterios del ACR de 1.990 para el diagnóstico de FM, mientras que solo un 5% de los del grupo de depresión mayor y ninguno de los controles normales reunían los criterios ACR (Amital H. Ann Rheum Dis 2004).

La revisión de la literatura para la posible asociación entre trauma y FM, desde 1.979 hasta el año 2.000, concluye que esta asociación no es definitiva. La evidencia que soporta más sólidamente esta asociación es el estudio de Israel entre lesión cervical e incremento por 10 del riesgo de desarrollar FM, por lo que según los autores se precisan estudios prospectivos para confirmar e identificar si el trauma tiene un papel causal (White KP. Semin Arthritis Rheum 2000).

1.6.2 Infección vírica

Se ha sugerido una relación entre infecciones víricas y desarrollo de FM, hipótesis desarrollada paralelamente al interés de una posible génesis viral en el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC), sin que la búsqueda haya demostrado un agente causal específico. Se ha sospechado una relación entre infección por virus de la hepatitis C y desarrollo de FM (Rivera J. Br J Rheumatol 1997). También se ha tratado de determinar si existía asociación entre seropositividad para HBs Ag y FM, comparando a individuos portadores (HBs Ag positivos, anti-HBs negativos en suero durante al menos 6 meses) y controles HBs Ag negativos. Tanto la FM, como los síntomas asociados eran mucho mas prevalentes en el grupo de hepatitis B, por lo que para los autores, los individuos portadores crónicos de virus B parecen tener un riesgo aumentado de FM (Adak B. J Clin Rheumatol 2005). Nash y colaboradores han publicado en 1.989 un caso que cumplía los criterios de Smythe de FM y que presentaba evidencia de infección crónica por virus Coxsackie (Nash P. J Rheumatol 1989). Se ha observado que pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia (VIH) presentaban síntomas musculoesqueléticos y un 11% cumplía criterios de FM (Simms RW. Am J Med 1992). Linda Watkins ha demostrado que un componente del virus de la inmunodeficiencia (gp-120) interactúa con las células gliales para inducir un síndrome de dolor crónico (Watkins L. American Fibromyalgia Syndrome Association). Se ha evaluado la asociación entre FM e infección por HTLV-1. Un 38% de los individuos infectados por el HTLV-1 y un 4,8% de los individuos del grupo control no infectados, presentaban el diagnóstico de FM (Cruz BA. J Rheumatol 2006). En pacientes con comienzo agudo de la enfermedad, tras un episodio gripal, se ha observado un aumento de anticuerpos del tipo IgM contra enterovirus (Wittrup IH. J Reumatol 2001). Mediante PCR del suero y liquido cefalorraquídeo, se ha estudiado la posible implicación del virus de la enfermedad de Borna en pacientes con comienzo agudo de la FM tras un episodio similar a la gripe. No se detecto el genoma del virus en ninguno de los casos (Wittrup IH. Scand J Rheumatol 2000).

1.6.3 Infección Bacteriana

En un grupo de 800 pacientes que supuestamente tenían enfermedad de Lyme crónica, se comprobó que en 77 casos lo que realmente presentaban era una FM (casi un 10%) (Hsu VM. Arthritis Rheum 1993). Araujo y colaboradores han investigado la presencia de micoplasma en muestras sanguíneas de 67 mujeres con FM y 38 controles sanas, de las que solo 6 pacientes con FM (8,95%), y 6 controles (15,7%), presentaban micoplasma en sangre detectado por reacción en cadena de polimerasa (Araujo P. Ann Rheum Dis 2003).

1.6.4 Toxicidad a drogas y fármacos

Sustancias que han sido incriminadas incluyen: Clofibrato, diuréticos, cimetidina, litio, drogas citotóxicas, alcohol, anfetaminas, inhibidores de aromatasa y fenobarbital. La quimioterapia con

ciclofosfamida, tamoxifeno o ambos, también puede estar asociada con el desarrollo del proceso. Hayem y colaboradores han observado que 7 pacientes comenzaban el desarrollo de FM tras tratamiento con fluoroquinolona, sin remisión del cuadro tras 4 años de seguimiento (Hayem G. Ann Rheum Dis 2002).

1.6.5 Tabaco

Se ha estudiado la frecuencia de fumadores entre los pacientes con FM y si el tabaco se asociaba con los síntomas de la enfermedad. La frecuencia de fumadores en 317 pacientes con FM era del 24,6%, resultando mayor que la encontrada en 130 pacientes con artritis reumatoide (16,9%). Los pacientes fumadores con FM tenían menor edad media y mayor severidad de los síntomas relacionados con la enfermedad (Pamuk ON. Ann Rheum Dis 2006).

1.7 Hipótesis etiopatogénicas

En un intento de explicar los hallazgos de la enfermedad se han elaborado diferentes hipótesis etiopatogénicas que incluyen trastornos de la percepción del dolor por alteración de la nocicepción periférica o por alteración en el SNC, alteraciones musculares, trastornos del sueño, alteraciones bioquímicas, alteraciones hormonales, disfunción del sistema nervioso autónomo, alteraciones inmunológicas y alteraciones psicológicas.

1.7.1 Trastornos de la percepción del dolor

Según esta hipótesis la FM consistiría en una hiperalgesia generalizada debida a disfunción de los mecanismos de la percepción del dolor, para algunos autores de localización periférica y para otros a nivel central (Staud R. Curr Pain Headache Rep 2002).

Se ha comparado el efecto de la presión constante para producir dolor en pacientes con FM y controles, observando en los pacientes una disminución estadísticamente significativa de la presión necesaria para producir dolor y un incremento de la señal en el cerebelo y putamen ipsilateral, en el núcleo caudado contralateral, en el girus frontal inferior BA45, lóbulo parietal inferior BA40 y girus frontal medial bilateral BA46; mientras que las activaciones en los controles sanos estaban restringidos al cerebelo ipsilateral y al lóbulo parietal inferior contralateral BA40, lo que evidencia que los pacientes con FM presentan una alteración ante el estímulo por presión con una tendencia a altos índices subjetivos y a un incremento significativo de la respuesta cerebral ante un estímulo constante, lo que sugiere una respuesta hiperalgésica que se reflejaría tanto en índices subjetivos como en el análisis de la actividad cerebral (Gracely R. ACR 66th Annual Scientific Meeting. New Orleans 2002).

Para algunos autores, las alteraciones en la nocicepción periférica, consistentes en un incremento de la intensidad dolorosa distinto de la curva de respuesta encontrada en sujetos normales,

tanto para estímulos mecánicos, como para el procesamiento del dolor con el frío y el calor; no parecen capaces de explicar todos los hallazgos descritos en la FM y han enfocado las anomalías observadas en los mecanismos del dolor en el sistema nervioso central (Staud R. Curr Rheumatol Rep 2002). Se ha observado una moderada sumación temporal del dolor profundo en sujetos normales y una exageración de la sumación temporal en los pacientes con FM (Staud R. Pain 2003). Se ha examinado la actividad cerebral producida por estímulo repetitivo táctil o auditivo no doloroso, en pacientes con FM comparándola con controles sanos, para intentar determinar posibles anomalías en su capacidad de inhibir información sensorial irrelevante. En los pacientes con FM existe un procesamiento anormal de la información, caracterizado por una falta de control inhibitorio ante información somatosensorial repetitiva no dolorosa (Montoya P. Arthritis Rheum 2006).

Las moléculas implicadas en la transmisión y amplificación del estímulo nociceptivo que parecen tener un papel mas relevante en la FM serían el receptor NMDA, la sustancia P, el óxido nítrico, la oxitocina, el glutamato, el calcio, la neurocinina A, el neuropéptido Y, la noradrenalina, la serotonina, el factor de crecimiento nervioso, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la somatostatina, la nociceptina y ciertas citoquinas.

Los receptores NMDA tienen una amplia distribución en el SNC, son fundamentales para la neurotransmisión excitatoria y su activación requiere la presencia de glutamato y glicina para abrir el canal iónico y permitir la entrada de calcio a la célula. En condiciones de reposo, el magnesio bloquea el canal iónico del receptor y durante la despolarización es desplazado y el calcio entra en la célula. Liu y colaboradores han observado que la activación del receptor NMDA causa liberación de sustancia P por las aferentes primarias y que la inyección de NMDA en el LCR de la rata simula los cambios que se producen por lesión persistente y produce no solo dolor, sino una internalización importante del receptor de la sustancia P en las neuronas del asta dorsal, que se reducía con los antagonistas del receptor de la sustancia P (Liu H. Nature 1997). Los estudios en ratas han permitido establecer que los estímulos aferentes musculares nocivos facilitan la hiperalgesia visceral por convergencia viscerosomática en la médula espinal y este mecanismo puede bloquearse con antagonistas de los receptores NMDA. Todos estos datos apoyan la importancia del receptor NMDA en el cuadro doloroso del paciente con FM, su relación con la sustancia P y explican la hiperexcitabilidad observada en las neuronas del asta posterior medular, ya que los receptores NMDA están ampliamente representados en estas neuronas (Miranda A. Gastroenterology 2004).

El neuropéptido P se encuentra relacionado con la percepción dolorosa no solo como sensibilizador de los nociceptores periféricos, sino también como modulador segmentario, activando el mensaje nociceptivo hacia la segunda neurona y participando por tanto de la hiperalgesia y de la alodinia que encontramos en la FM. La activación de los receptores NMDA tiene un efecto permisivo

sobre la liberación de SP en el asta dorsal. Posteriormente la SP puede extenderse a distancia del lugar inicial y sensibilizar otras neuronas del asta dorsal, ocasionando una expansión de los campos receptivos y una activación de neuronas multirreactivas por impulsos aferentes no nociceptivos. Esto incrementa la expresión de c-fos, como proto-oncogen inducido por el incremento de actividad neuronal, ocasionando cambios estructurales persistentes. Se ha descrito un aumento de la expresión del receptor de la sustancia P en dendritas de sujetos con dolor crónico y en modelos animales de hiperalgesia se considera a la sustancia P como un factor etiológico principal. Los pacientes diagnosticados de FM parecen tener niveles elevados de sustancia P en líquido cefalorraquídeo (LCR), con valores plasmáticos normales (Vaeroy H. Pain 1988) (Russell IJ. Arthritis Rheum 1994), lo que induciría a numerosos autores a pensar en una localización central del proceso; pero sin correlación entre las concentraciones de esta sustancia y las del péptido relacionado con el gen de calcitonina (Curran T. J Neurobiol 1995), ambas liberadas por las aferencias primarias en el asta posterior, lo que podría apuntar a la sustancia P como el principal neurotransmisor implicado en el dolor de la FM. Sin embargo, no existe correlación entre sus concentraciones y el dolor (Russell IJ. Arthritis Rheum 1994).

Además de la sustancia P, el mayor efecto facilitador en la nocicepción se ejerce por el glutamato como activador natural de los receptores NMDA. Se han encontrado niveles de glutamato significativamente mas elevados en el LCR de pacientes con FM y migraña crónica, respecto a casos de migraña sin FM y controles normales y una correlación entre la intensidad de la cefalea y los niveles de glutamato en los pacientes con migraña crónica (Peres M. Cephalalgia 2004).

La estimulación de los receptores NMDA origina una elevación intraneuronal de calcio, que estimula al enzima óxido nítrico sintetasa y la producción de óxido nítrico. Tras su difusión en el espacio extraneuronal, el óxido nítrico por acción de la guanilil ciclasa, estimula a las neuronas cercanas para la formación de GMPc como mensajero intracelular. Dependiendo de la expresión de GMPc en las neuronas diana, el óxido nítrico puede actuar de forma excitatoria o inhibitoria. El óxido nítrico participa en el control de diferentes procesos neurosecretorios, especialmente del sistema neurosecretor de la CRH (Riedel W. Z Rheumatol 2000), un mecanismo que nos permitiría englobar distintos conocimientos y teorías etiopatogénicas en este proceso, ya que sabemos que las alteraciones en todos los puntos de la regulación hormonal que resultan típicas para los pacientes con FM pueden explicarse como una activación por estrés de las neuronas hipotalámicas CRH, causada por el dolor crónico. Se han investigado los niveles séricos de óxido nítrico, catalasa y glutation en pacientes con FM y controles sanos. Los niveles séricos de glutation y catalasa eran significativamente mas bajos en los pacientes con FM, pero no se encontraban diferencias significativas en los niveles séricos de óxido nítrico (Sendur OF. Rheumatol Int 2009).

Existen menos estudios sobre la fisiopatología de los centros supraespinales y sobre la integración cortical del dolor en la FM, aunque el reciente desarrollo de la neuroimagen, tiende a mejorar el conocimiento de los procesos corticales y subcorticales envueltos en la percepción dolorosa y en el desarrollo de dolor crónico. El trabajo de Gracely y colaboradores resulta de especial interés fisiopatológico, al investigar diferencias en la activación cortical entre pacientes con FM y controles bajo estímulo de presión control y de presión subjetiva dolorosa. Los niveles de activación cortical entre pacientes y controles bajo la condición de control doloroso subjetivo eran similares, sin embargo, las imágenes de resonancia magnética funcional de los controles, bajo la condición de estímulo de presión control, no mostraban activación significativa, con lo que estos resultados apoyan la hipótesis de alteraciones en el umbral caracterizadas por un aumento cortical o subcortical del procesamiento del dolor, según un modelo de sensibilización central (Gracely RH. Arthritis Rheum 2002). Las regiones cerebrales con una disminución del flujo sanguíneo en los pacientes con FM, participan en el procesamiento cognitivo normal del dolor, que sería por tanto disfuncional en la enfermedad. Bajos niveles de flujo sanguíneo, indicarían menores niveles de actividad funcional y un posible fallo en la regulación efectiva de la transmisión del dolor, lo que podría contribuir al bajo umbral de los niveles de dolor observados en estos pacientes.

El análisis del funcionamiento del sistema nociceptivo mediante imagen de resonancia magnética funcional, en pacientes con FM y en controles sin dolor, en 5 condiciones distintas, permite establecer que los pacientes con FM resultan significativamente más sensibles al dolor por calor que los controles. Muestran mayor actividad en distintas regiones cerebrales que los controles, tanto en respuesta a estímulos dolorosos como no dolorosos y así, en respuesta a estímulo no doloroso por calor, los pacientes con FM presentaban de forma significativa mayor actividad que los controles en región prefrontal, insular y cortex anterior, mientras que en respuesta a estímulo doloroso era mayor la actividad en la corteza insular contralateral (Cook DB. J Rheumatol 2004).

Otro candidato posible para explicar los mecanismos alterados del dolor en la FM son posibles alteraciones en los sistemas de control descendente, cuya neuroquímica es variada, e incluye opioides, noradrenalina, serotonina, GABA, neurotensina y aminoácidos excitatorios. El sistema serotoninérgico es fundamental en la actividad del sistema inhibidor descendente y maniobras que producen analgesia pueden utilizar el sistema serotoninérgico sin precisar al sistema opioide, como puede deducirse del hecho de que esta analgesia no es antagonizada por la naloxona. Una disminución de serotonina justificaría numerosas alteraciones y síntomas de la enfermedad. Niveles bajos de serotonina permiten explicar alteraciones del sueño no-REM, depresión y amplificación del dolor, tanto a través de su actividad en el tálamo, como por su papel mediador de impulsos inhibitorios descendentes. Aunque existe controversia sobre los niveles de serotonina en estos pacientes, una mayoría de autores han descrito niveles séricos bajos (Hrycaj P. J Rheumatol 1993) (Ernberg M. J

Orofac Pain 2000). Entre las causas determinantes de los niveles bajos de serotonina, la escasa disposición de sustrato para su formación, sería una posibilidad y aunque los niveles plasmáticos de triptófano presentan hallazgos dispares (Simon L. Arthritis Rheum 1990) (Maes M. Psychiatry Res 2000), una mayoría de autores (Russell IJ. J Rheumatol 1989) (Yunus MB. J Rheumatol 1992) (Schwarz MJ. Neurobiol Dis 2002) (Moldofsky H. Pain 1978) observaron una disminución en los niveles séricos y plasmáticos al compararlo con controles normales, y una tasa baja de transporte de triptófano (Russell IJ. J Rheumatol 1989), aunque la administración de dietas ricas en triptófano no parece mejorar la enfermedad (Moldofsky H. Pain 1978). Sin embargo, hay datos que hacen sospechar que la serotonina no juega un papel tan crucial en la fisiopatología de la FM. La existencia de una correlación negativa entre el número de puntos dolorosos y los niveles de serotonina sérica en estos pacientes resulta de difícil interpretación. Fármacos inhibidores de recaptación de serotonina como la fluoxetina, sertralina o citalopram, debieran resultar muy eficaces como agentes terapéuticos, pero su respuesta no es la esperada y generalmente se limita a un grupo limitado de pacientes (Goldenberg D. Arthritis Rheum 1996) (Wolfe F. Scand J Rheumatol 1994) (Cortet B. Rev Rhum Mal Osteoartic 1992) (Ataoglu S. Turk J Med Sci 1997) (Norregaard J. Pain 1995).

El sistema inhibidor descendente comprende también al sistema noradrenérgico. La noradrenalina, además de ser un neurotransmisor de la analgesia vía descendente, puede actuar sensibilizando los nociceptores produciendo hiperalgesia, pero los datos analizados sobre el papel de este sistema en la FM son contradictorios. Se ha encontrado una disminución de la concentración de 3-metoxi-4-hidrofenilenglicol (Russell IJ. Arthritis Rheum 1992), un metabolito de la noradrenalina, y de ácido homovanílico, un metabolito de la dopamina, en el LCR de pacientes con FM y por otros autores una concentración normal de ácido homovanílico en LCR (Houvenagel E. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990). Se ha descrito también un aumento de la excreción urinaria de noradrenalina (Russell IJ. Am J Med. 1986), así como niveles altos de norepinefrina en pacientes con FM y SFC (Ambrose K. ACR 66th Annual Scientific Meeting. New Orleans 2002), mientras otros autores han demostrado niveles de epinefrina, norepinefrina y dopamina normales en plasma y orina (Yunus MB. J Rheumatol 1992), e incluso niveles bajos de adrenalina en el plasma de estos pacientes (Hamaty D. J Rheumatol 1988).

1.7.2 Alteraciones musculares

Algunos de los síntomas de la FM, como el dolor músculo-esquelético, la rigidez generalizada, sensación de debilidad, disminución de la resistencia muscular con percepción aumentada de esfuerzo, mala tolerancia al esfuerzo muscular e induración de partes blandas, sugieren un origen o relación del músculo en el proceso, de manera que múltiples estudios han intentado buscar afectación en su estructura o funcionamiento. La metodología aplicada ha consistido

fundamentalmente en estudios anatomopatológicos, otros relacionados con la microcirculación, análisis electromiográfico y estudios del metabolismo muscular.

Distintos autores han propuesto la isquemia local como un factor en la patogénesis de los síntomas musculares (Bengtsson A. Scand J Rheumatol 1986) (Larsson B. Acta Orthop Scand 1992), de manera que una de las teorías del dolor muscular focal en la FM es que la isquemia local produce un microtrauma muscular. La combinación de hipoxia y esfuerzo muscular en ciertas regiones del músculo es capaz de producir estimulación y sensibilización de nociceptores y explicar la hiperalgesia. Estas alteraciones del flujo sanguíneo muscular, junto a la participación del sistema nervioso simpático, explicarían un incremento de los síntomas Raynaud-like y sensibilidad al frío, con test de Nielsen positivo para vasoespasmo digital, correlacionado con los niveles elevados de receptores α_2 adrenérgicos, observados en estos pacientes. Sin embargo, las alteraciones estructurales en los especímenes de biopsia de los distintos músculos examinados mediante microscopio electrónico, microscopio de luz y métodos histoquímicos, son generalmente inespecíficos y el bloqueo simpático por si mismo no implica necesariamente una patogenia microcirculatoria, ya que en la modulación antinociceptiva mediante estos bloqueos, pueden estar implicados otros mecanismos neuronales, tanto centrales como periféricos.

Prácticamente todos los estudios electromiográficos han fallado en la detección de anomalías que impliquen pérdida de unidades motoras, degeneración de fibras musculares o déficit en el sistema nervioso periférico. Solo un estudio ha encontrado diferencias al analizar los parámetros EMG del erector trunci en 15 pacientes con FM y 10 controles sanos durante la actividad de sentarse y levantarse; consistentes en un aumento de la amplitud EMG registrada durante el reposo en los pacientes con FM, junto a una disminución significativa en las diferencias de amplitud espacial de la región lumbar en los pacientes, durante la actividad de sentarse. Es la primera vez que una diferencia en la amplitud EMG de diferentes partes dentro de un músculo se puede probar en pacientes con FM, de manera que este resultado parece ser un hallazgo diferencial en la literatura de esta enfermedad (Anders C. Clin Exp Rheumatol 2001).

Se ha tratado de establecer una relación entre un mecanismo hipotéticamente muy barajado, como el de la hipoxia y la presencia presumiblemente secundaria de alteraciones del metabolismo energético, aunque no todos los estudios realizados en pacientes con FM apoyan esta hipótesis. Simms y colaboradores empleando espectroscopia de resonancia magnética ^{31}P para evaluar la relación PCr/P inorgánico en el trapecio y tibial anterior de 13 pacientes con FM y 8 sujetos sedentarios asintomáticos con similar capacidad aeróbica que servían de controles, no encontraron diferencias para ambos grupos de músculos (Simms RW. Scand J Rheumatol 1992). Un hallazgo interesante ha sido el descrito por Danneskiold-Samsoe y colaboradores, que han medido las concentraciones de mioglobina plasmática

antes y después del masaje de músculos dolorosos en pacientes con FM, observando un aumento significativo tras el masaje, con un pico máximo a las 3 horas. El masaje de los músculos no dolorosos producía niveles de mioglobina normales, lo que sugiere un escape de mioglobina de las fibras musculares dolorosas en estos pacientes; pero los masajes repetidos producen una disminución gradual de mioglobina, que no difiere de la encontrada con el masaje de masas musculares no dolorosas. Según estos autores el incremento de las concentraciones plasmáticas de mioglobina no se debería a destrucción muscular mecánica, ya que disminuye tras masaje repetido (Danneskiold-Samsoe B. Scand J Rehabil Med 1983). Sabemos que el entrenamiento sobre un músculo esquelético normal, produce aumento de ATP, fosfocreatina (PCr), densidad capilar, mioglobina, actividad enzimática oxidativa y actividad enzimática anaeróbica. Por tanto, es posible que los trabajos que evidencian diferencias en los fosfatos de alta energía y enzimas oxidativas, únicamente reflejen un desentrenamiento muscular.
También se ha descrito una disminución de la capacidad aeróbica en mujeres con FM, de las cuales el 80% tenían valores disminuidos cuando eran comparadas con sujetos de similar edad de la población general. El umbral anaerobio era similar entre pacientes y controles sedentarios, lo que contradice un incremento de la producción de ácido láctico en la FM (Bennett RM. Arthritis Rheum 1989).

En general, la conclusión de los diferentes estudios sobre capacidad aeróbica y función muscular en la FM es que no existe anomalía estructural en la función muscular y que la función fisiológica básica de los músculos es normal en estos pacientes. El músculo no es una entidad independiente y su actividad es controlada por unidades motoras dispuestas segmentariamente en el asta ventral de la médula espinal en respuesta a señales aferentes propioceptivas que surgen de los husos musculares o en otros elementos sensoriales, incluyendo nociceptores. Bengtsson sostiene que en el metabolismo muscular de los pacientes con FM existiría una alteración no establecida con los métodos de estudio actuales cuando el músculo esta en reposo o cuando realiza un esfuerzo limitado, pero que sería demostrable en el esfuerzo máximo y en la contracción muscular estática (Bengtsson A. Rheumatology 2002). Estas alteraciones metabólicas, o en la microcirculación muscular, o mitocondriales (Pieczenik SR. Exp Mol Pathol 2007), podrían producir una sensibilización de los nociceptores intramusculares y desde aquí explicar las alteraciones dolorosas.

Se sabe que alteraciones en los niveles de óxido nítrico pueden condicionar fatiga y alterar la microcirculación, y que una disminución de la producción de óxido nítrico a nivel endotelial, puede originar anomalías microcirculatorias musculares. La fatiga y la intolerancia al ejercicio, así generadas, podrían participar progresivamente en el dolor de la FM. Esta teoría explicaría la disminución de la capacidad de ejercicio que presentan los pacientes, a través de alteraciones microcirculatorias por la acción deficiente del óxido nítrico (Kasikcioglu E. Med Hypotheses 2006). En contra de esta hipótesis, Alasehirli y colaboradores no han encontrado diferencias en los niveles séricos de óxido nítrico de 97 mujeres turcas diagnosticadas de FM, respecto a los determinados en 79 mujeres sanas, ni tampoco

diferencias en la frecuencia del polimorfismo Glu298Asp del gen de la óxido nítrico sintetasa endotelial (Alasehirli B. Rheumatol Int 2007).

1.7.3 Trastornos del sueño

La primera documentación de anomalías del sueño en la FM se debe a Moldofsky, que estudió 10 casos, encontrando en 7 de ellos una intrusión de ritmo alfa en la fase IV NREM del sueño. En este trabajo, se demostró también una disminución del tiempo teórico del sueño profundo y frecuentes despertares (Moldofsky H. Psychosom Med 1975). Sabemos que alteraciones dolorosas y estímulos nocivos interfieren con el sueño, pero alteraciones en el sueño también contribuyen a la experiencia dolorosa. Tanto los estudios realizados sobre animales como los practicados en humanos, demuestran la especificidad de la alteración del sueño sobre la aparición de fatiga y dolor. Se han comparado los efectos de la privación total de sueño, de la interrupción del sueño REM y sueño de ondas lentas, y de la recuperación del sueño, sobre la sensibilidad dolorosa mecánica y térmica en adultos sanos, demostrando un efecto hiperalgésico hasta 40 horas de la privación de sueño y un efecto analgésico de la recuperación del sueño de ondas lentas (Onen SH. J Sleep Res 2001). Se ha descrito también que alteraciones del sueño parecen jugar un papel en el procesamiento central del dolor asociado a otras patologías, como la artritis reumatoide (Lee YC. Arthritis Rheum 2013)

Numerosos trabajos han encontrado alteraciones del sueño en pacientes con FM (Dauvilliers Y. Clin Neurophysiol 2001), incluyendo un aumento de ondas α, disminución de ondas δ en las fases III y IV, aparición de ondas α en la fase lenta de ondas δ durante la fase IV del sueño NREM, disminución del tiempo total del sueño, aumento del tiempo y número de despertares, asociación con el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y disminución de los husos en el estadio 2 NREM. Todos estos datos, han hecho considerar a numerosos autores que las alteraciones del sueño jugarían un papel de especial importancia en la fisiopatología de este proceso. Además, el hallazgo de la anomalía α en niños y en sus madres, ha sugerido la posibilidad de una influencia familiar o genética en la patogénesis de la enfermedad (Roizenblatt S. J Rheumatol 1997). Pero aunque las alteraciones del sueño conformen un componente importante de la fisiopatología en la FM, no parecen ser esenciales para causar la enfermedad, ya que existe un subgrupo de pacientes que no presentan dificultades clínicas en el sueño ni alteraciones en los estudios EEG. De forma adicional, la mejora en la calidad del sueño no se traduce necesariamente en una mejora del dolor en estos pacientes.

La revisión de la literatura no apoya la conclusión de que la alteración alfa-delta NREM resulte un marcador de FM. Hay evidencias de que este patrón de sueño no solamente es inespecífico, sino que podría reflejar un proceso de mantenimiento del sueño (Mahowald ML. Sleep Med 2000). La posible conclusión de los estudios realizados sobre el sueño de los pacientes con FM, es que existen anomalías que han sido establecidas por numerosos autores, aunque si la FM es causada por estas anomalías o si

la FM y las alteraciones del sueño son ambos el resultado de otro factor desconocido, aún no ha sido aclarado. La explicación ofrecida por numerosos investigadores para la conexión entre trastornos del sueño y dolor ha recaído en las modificaciones de la tasa o función de determinados neurotransmisores con acción común sobre el sueño y la percepción del dolor, fundamentalmente sobre la serotonina y la hormona de crecimiento-somatomedina C.

1.7.4 Alteraciones bioquímicas

La búsqueda de alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se ha debido a la aparente falta de otros hallazgos etiopatogénicos y a la observación de la disfunción del eje en síndromes que muestran síntomas entrelazados con la FM, tales como la depresión o el SFC. Staines ha emitido una hipótesis patogénica basada en disfunción de neuropéptidos vasoactivos, que comprenden un grupo creciente de sustancias, como el polipéptido activador de la adenilato-ciclasa pituitaria (PACAP), el péptido relacionado con el gen de calcitonina o el péptido vasoactivo intestinal (VIP); que tienen funciones inmunorreguladoras, moduladoras de la inflamación, neurotransmisoras, hormonales, metabólicas, neurotróficas y anti-apoptóticas (Staines DR. Med Hypotheses 2005). Pueden controlar la expresión de genes por si mismos y guardan complejas relaciones con otros neurotransmisores y con sustancias xenobióticas. Se les ha implicado en fenómenos autoinmunes (Delgado M. Biochem Biophys Res Commun 2003) y también se les ha asociado a procesos relacionados con fatiga (Staines D. Med Hypotheses 2005).

La serotonina es el neurotransmisor más implicado en el sistema inhibitorio descendente del dolor y su alteración puede explicar la disminución del umbral doloroso y por tanto también la existencia de sensaciones dolorosas generalizadas. Una disminución de serotonina y un aumento de sustancia P justificarían numerosas alteraciones y síntomas de la enfermedad. Se han descrito alteraciones en el genotipo de la región reguladora del gen de serotonina, de manera que los pacientes con FM presentan un aumento significativo del tipo S/S del gen transportador, en comparación con sujetos sanos (Offenbaecher M. Arthritis Rheum 1999). Yunus ha planteado una hipótesis sobre la etiopatogénesis, en la que los síntomas se explicarían como una afectación central, acompañada de una falta de modulación periférica, que conllevaría una alteración de la percepción del dolor. La afectación central incluye una deficiencia del sistema inhibitorio del dolor, traducido bioquímicamente por una disminución de los niveles de serotonina y una acentuación del sistema facilitador, que conlleva un aumento de sustancia P en LCR (Yunus MB. Baillière´s Clinical Rheumatology 1994).

Larson y colaboradores han tratado de establecer si la existencia de cambios en la concentración de aminoácidos en el LCR se correlacionaba con el dolor en pacientes con FM. Las concentraciones en LCR de la mayoría de aminoácidos, no difiere entre los grupos de sujetos con FM, pacientes con FM asociada a otras enfermedades y controles normales. Sin embargo, la medida

individual de la intensidad del dolor y el índice de puntos dolorosos en los pacientes con FM, se correlacionaba con las concentraciones de glutamina y asparragina, metabolitos de glutamato y aspartato (Larson AA. Pain 2000).

La elevada producción de óxido nítrico en pacientes jóvenes con FM representa un patrón anormal de actividad de la óxido nítrico sintetasa en el curso temprano de la enfermedad, que puede ser la causa del bajo umbral del dolor a la presión (Sackner MA. Med Hypotheses 2004) (Ozgocmen S. Rheumatol Int 2006) (Eriksen W. Med Hypotheses 2004). Contracciones de bajo nivel en el músculo, combinadas con vasoconstricción simpática debida a estrés psicológico o a trabajo prolongado, pueden producir mialgia. Estas contracciones isquémicas aumentan la concentración de óxido nítrico en las fibras musculares aumentando la inhibición reversible de la citocromo oxidasa mitocondrial por óxido nítrico. El resultado es la depleción de ATP, que arranca la producción de ácido láctico, activando y sensibilizando fibras nociceptivas protón-sensitivas en el tejido conectivo, causando dolor.

La nociceptina/orfanina FQ (N/OFQ) es un interesante heptadecapéptido endógeno, que presenta una secuencia homóloga a la de los opioides clásicos, pero con un perfil farmacológico distinto. La administración supraespinal de nociceptina, a diferencia de los opioides, produce hiperalgesia, su administración intratecal y periférica produce hiperalgesia a dosis bajas y analgesia a dosis altas (Grond S. Anaesthesist 2002). Fasy y colaboradores han estudiado el papel de los neuropéptidos derivados de la prepronociceptina, nocistatina y nociceptina en la etiopatogenia de la FM. La nocistatina antagoniza las acciones de la nociceptina y suprime la alodinia en modelos murinos, de forma que la administración intratecal de anticuerpos anti-nocistatina reduce el umbral del dolor en ratones. Las determinaciones séricas de autoanticuerpos en mujeres con FM y mujeres sanas de similar edad, utilizadas como control, demostraban el hallazgo de moderados o altos títulos de autoanticuerpos ligados a nocistatina y a nociceptina, comparados con los controles. Estos dos autoantígenos, moduladores de la percepción dolorosa, estarían alterados en un porcentaje de pacientes con FM, de manera que los autoanticuerpos ligados a nociceptina y a nocistatina, podrían alterar el metabolismo normal de estas sustancias y contribuir a la patogénesis de la FM (Fasy TM. Arthritis Rheum 2001).

Si tenemos en cuenta que la dopamina esta implicada tanto en la modulación dolorosa, como en el procesamiento afectivo, puede sospecharse que la FM se caracterizaría por una alteración de la neurotransmisión dopaminérgica. Sin embargo, sobre la dopamina existen resultados contradictorios. Hamaty y colaboradores han observado niveles plasmáticos elevados de dopamina en la FM (Hamaty D. J Rheumatol 1988), mientras Russell y colaboradores encontraron niveles de ácido homovalínico (un metabolito de la dopamina), descendido en LCR de pacientes con FM (Russell IJ. Arthritis Rheum 1992). La inyección de salino hipertónico en el músculo tibial anterior de pacientes con FM y controles

sanos, con objeto de determinar la liberación endógena de dopamina en respuesta a estímulos dolorosos, utilizando tomografía de emisión de positrones, permitía observar que los pacientes experimentaban mas dolor con la inyección que los controles. Que los controles liberaban dopamina en el ganglio basal durante el estímulo doloroso y la cantidad de dopamina se correlacionaba con la cantidad de dolor. Pero en los pacientes con FM no se liberaba dopamina durante el estímulo doloroso y la cantidad de dopamina no se correlacionaba con el dolor percibido, lo que evidencia que estos pacientes tienen una respuesta anormal de dopamina al dolor (Wood PB, Schweinhardt P. Eur J Neurosci 2007).

Datos comparativos de la expresión de receptores opioides delta y kappa en la piel y músculo de pacientes con FM, obtienen un aumento de 81 veces en los delta y de 14 veces en los kappa de la piel, respecto a los controles normales sin que se encuentren diferencias para estos receptores en los tejidos musculares (Salemi S. American Fibromyalgia Syndrome Association 2000). La falta de medicaciones opioides que actúen específicamente sobre el receptor delta, impide valorar la hipótesis de si este receptor es normal, o sobre si su presencia aumentada en la piel tiene o no una implicación fundamental en la etiopatogenia del proceso.

Maes y colaboradores, han planteado una hipótesis etiopatogénica de la enfermedad, basada en una baja actividad sérica de la prolyl endopeptidasa (PEP). Estudian en pacientes con FM y en controles sanos la actividad sérica de dos peptidasas de amplia distribución en tejidos y fluidos corporales, la PEP y la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV). Los pacientes con FM tienen una disminución significativa de la actividad sérica PEP, comparados con controles normales. Existe una correlación negativa entre actividad sérica PEP y severidad de la hiperalgesia por presión y de la depresión, de manera que los niveles más bajos de actividad PEP se encontraban en los casos que presentaban mayor hiperalgesia a la presión y más severos síntomas depresivos, sin que se encontraran diferencias en la actividad sérica de la DPP IV (Maes M. Psychological Med 1998).

Alteraciones en los niveles de productos relacionados con el estrés oxidativo, como la superóxido dismutasa, sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico, malondialdehido, pentosidina, N-carboximetillisina o F_2-isoprostano, se han implicado por algunos autores como posibles agentes causales del desarrollo de FM. Bagis y colaboradores han estudiado el balance oxidante/antioxidante en 85 mujeres con FM y en 80 mujeres sanas de similar edad y peso. Los niveles de malondialdehido, un metabolito tóxico de la peroxidación lipídica utilizado como marcador del daño de radicales libres, se encontraba significativamente elevado en las pacientes con FM, mientras que la superóxido dismutasa, un enzima antioxidante intracelular que ha mostrado capacidad antioxidante, se encuentra en niveles significativamente disminuidos en las pacientes respecto a las controles sanas, sin que la edad, el índice de masa corporal, la duración de la enfermedad, el dolor o el número de puntos dolorosos afectara esos parámetros (Bagis S. Rheumatol Int 2005). Ante estos datos, los autores emiten

la hipótesis de que el incremento de radicales libres puede ser responsable del desarrollo de FM, quedando encuadrada la enfermedad como una alteración oxidativa (Bagis S. Ann Rheum Dis 2003). Cordero y colaboradores han analizado los niveles de coenzima Q10 (CoQ10), un transportador de electrones esencial en la cadena respiratoria mitocondrial y un fuerte antioxidante, junto a otros marcadores de estrés oxidativo, en plasma y células mononucleares de sangre periférica (PBMN) de 40 pacientes diagnosticados de FM y de 30 controles sanos. Observaron niveles elevados de marcadores de estrés oxidativo en el plasma de los pacientes (malondialdeido y producción de especies de oxigeno reactivo ROS). Los niveles plasmáticos de CoQ10 eran el doble en los pacientes que en controles, y en PBMN resultaban un 40% mas bajo. La presencia de CoQ10 producía en los pacientes una disminución significativa de los niveles de ROS. Los autores concluyen que un defecto en la distribución y metabolismo del CoQ10 en células y tejidos explicaría la presencia de estrés oxidativo, y la protección causada por CoQ10 en PBMN indicaría un posible beneficio de su suplementación en pacientes con FM (Cordero MD. Clin Biochem 2009).

1.7.5 Alteraciones hormonales

En todas las formas de función inadecuada del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA), sea como consecuencia de alteraciones primarias o secundarias, el complejo sintomático básico es similar al de la FM, con fatiga debilitante, artralgias, mialgias, exacerbación de respuestas alérgicas, alteraciones del humor y alteraciones del sueño. Disdier y colaboradores describen un paciente que desarrollaba FM tras hipofisectomía por enfermedad de Cushing, suponiendo que la hipofisectomía jugaría un papel en alterar la secreción de endorfinas y la modulación del dolor (Disdier P. Arthritis Rheum 1991). Diversos investigadores coinciden en la existencia de una activación alterada del eje HHA en los pacientes afectos de fibromialgia, aunque existe controversia acerca de la naturaleza e interpretación de las aberraciones encontradas, habiéndose propuesto por un lado que la FM, en contraste con la depresión mayor y de forma similar al SFC, se caracterizaría por un moderado hipocortisolismo basal y por otro lado por una hiperactividad de neuronas liberadoras de CRH, similar a la depresión y diferente del SFC.

La posible importancia de las hormonas sexuales viene marcada por la elevada prevalencia de FM en mujeres y por las posibles fluctuaciones del dolor relacionadas con el ciclo menstrual (Fillingim RB. Neurosci Biobehav Rev 2000) A pesar de que la FM es mucho más común en las mujeres, los estudios destinados a aclarar los niveles de esteroides gonadales han sido escasos y realizados en un número siempre pequeño de pacientes.

Algunos de los síntomas del déficit de hormona de crecimiento (GH), como la reducción de la capacidad para el ejercicio, debilidad muscular, intolerancia al frío o malestar general, son similares a los encontrados en pacientes con FM y como la GH es liberada principalmente durante los estadios III

y IV del sueño, las anomalías de estos estadios, descritos en la FM, podrían contribuir a los síntomas observados y a una pobre homeostasis y reparación muscular (Bennet RM. Arthritis Rheum 1992).

Teniendo en cuenta que algunos síntomas de la FM recuerdan síntomas del hipotiroidismo, se ha investigado la función tiroidea en pacientes con FM. En general y aunque hay una tendencia a niveles bajos, los niveles basales de hormona tiroidea se han encontrado en el rango normal en distintas series de pacientes (Riedel W. Z Rheumatol 1998) (Neeck G. Ann N Y Acad Sci 1999).

La posible relación entre prolactina y FM también ha sido revisada, observándose en pacientes con hiperprolactinemia una frecuencia elevada de FM que llegaba hasta el 71%, versus 4,5% en los controles (Buskila D. J Rheumatol 1993). En general, se acepta que los niveles de prolactina se encontrarían en los pacientes con FM dentro del rango normal (Griep EN. J Rheumatol 1994), aunque aproximadamente una tercera parte de los pacientes pueden tener hiperprolactinemia leve, que se asocia al estrés. Los pacientes con hiperprolactinemia tienen mayor número de puntos dolorosos y mayor intensidad de dolor (Caballero-Uribe CV. Rev Colomb Reumatol 1996).

1.7.6 Disfunción del sistema nervioso autónomo

Numerosos autores han tratado de determinar la posible presencia de alteraciones en el sistema nervioso autónomo de los pacientes con FM. Mediante el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en el ECG de alta resolución, se han estudiado en 30 pacientes y 30 controles, todos los latidos cardiacos mientras los sujetos desarrollaban sus actividades normales durante 24 horas. Los pacientes con FM presentaban una hiperactividad del sistema nervioso simpático, que era especialmente evidente durante el sueño, con una exagerada modulación simpática del nódulo sinusal. Esto sugiere una alteración del ritmo circadiano de manera que la excesiva actividad simpática nocturna contribuiría a las alteraciones del sueño (Martínez-Lavin M. Arthritis Rheum 1998). Por otro lado una hiporreactividad simpática ante distintas formas de estrés, explicaría alteraciones como la fatiga, los cambios ortostáticos, la respuesta ante el ejercicio, la disminución de la vasoconstricción durante el test de inmersión en agua fría y la estimulación acústica. Con la duda hipotética de hiperactividad simpática o reducción de la modulación parasimpática, Olivadoti y colaboradores han estudiado la respuesta de catecolaminas en situación basal y tras una serie de experimentos estresantes en pacientes con solo FM, solo SFC, con la asociación FM/SFC, pacientes diagnosticados de enfermedad de la guerra del Golfo y controles normales. Con la realización de las mismas actividades, los niveles plasmáticos de epinefrina y norepinefrina eran mayores en el grupo de pacientes que en los controles, con diferencias significativas en los niveles de norepinefrina (Olivadoti MD. Arthritis Rheum 2003).

Sabemos, que en investigación clínica el dolor simpático mantenido es evaluado por medio del dolor evocado por aplicación cutánea de norepinefrina. Se ha estudiado el dolor evocado mediante

inyección subcutánea de esta sustancia en 20 pacientes con FM, 20 casos con artritis reumatoide y 20 controles sanos. El dolor inducido por la inyección de norepinefrina se observaba en el 80% de los pacientes con FM, 30% de pacientes con artritis reumatoide y 30% de controles, con una intensidad comparativamente mayor en los pacientes con FM que en los otros dos grupos, lo que favorece la idea de que la FM pueda ser un síndrome de dolor simpático mantenido (Martínez-Lavin M. BMC Musculoskelet Disord 2002). Se ha propuesto la hipótesis de que un aumento de la excitabilidad del gánglio de la raíz dorsal, puede jugar un papel fundamental en el dolor de la FM. Canales de sodio localizados en el ganglio, fundamentalmente Nav1.7, actúan como vigilantes moleculares de la detección dolorosa por los nociceptores periféricos. Traumas o agentes infecciosos que pueden residir en el ganglio de la raíz dorsal, inducirían neuroplasticidad, con sobreexpresión de fibras simpáticas y canales de sodio. Mediante estos cambios fenotípicos, el factor de crecimiento nervioso (NGF), cuyos niveles elevados han sido descritos en pacientes con FM, posibilitaría a las catecolaminas y/o a impulsos simpáticos la activación de nociceptores, dando como resultado dolor difuso, parestesias y alodinia, rasgos clínicos fundamentales en la enfermedad (Martinez-Lavin M. Med Hypotheses 2009).
También existen datos en contra de esta teoría etiopatogénica. Desde un punto de vista teórico, el bloqueo simpático debiera producir clara mejoría de los síntomas, sin embargo tras el bloqueo, esta mejoría no se produce en buena parte de pacientes (Scudds RA. Pain 1995).

1.7.7 Alteraciones inmunológicas

En un intento de correlacionar los cambios hormonales, la disfunción del sistema autónomo, las anomalías en los neurotransmisores y los cambios en los mecanismos del estrés asociados a la FM, numerosos investigadores han puesto su interés en la inmunología, donde las señales químicas celulares del sistema inmune pueden representar diferentes acciones. Sustancias como las citoquinas pueden producir alivio o exacerbación del dolor, alteraciones cognitivas, promover o suprimir fenómenos inflamatorios, inducir o implicarse en los mecanismos del sueño y activar o suprimir respuestas al estrés. El estudio de posibles alteraciones inmunológicas celulares o humorales explicativas de la patogénesis se ha realizado a distintos niveles, que van desde el estudio del depósito de inmunoglobulinas o distintas citoquinas proinflamatorias en biopsias cutáneas, hasta el análisis de elevaciones séricas de distintas sustancias químicas. El análisis mediante inmunofluorescencia de las lesiones de livedo reticularis observadas en algunos pacientes con FM y su comparación con controles normales y pacientes de otras enfermedades reumáticas, permitió demostrar una elevada incidencia de depósito de IgG en la unión dermo-epidérmica de los casos con FM (Caro XJ. Arthritis Rheum 1984). Si este hallazgo es casual o se trata de un epifenómeno es una cuestión abierta.

Teniendo en cuenta que la serotonina es un candidato mencionado por numerosos autores en la patogénesis de la FM, se ha estudiado la presencia de Ac. contra serotonina y gangliósidos para

evaluar si estos pacientes sufren una alteración autoinmune. De 50 pacientes estudiados, el 74% presentaban Ac. contra serotonina y gangliósidos, pudiendo pertenecer al grupo de anticuerpos antirreceptor, ya que los gangliósidos son un componente importante del receptor de serotonina (Klein R. Psychoneuroendocrinology 1992).

Una de las hipótesis patofisiológicas acerca del dolor en la FM, incluye un posible papel de las citoquinas, a las que se considera implicadas en diversos procesos y fenómenos clínicos, como la fatiga, la fiebre, el sueño, el estrés y el dolor. Las citoquinas pueden ser responsables del aumento y cronicidad de la activación de la glía espinal y de las neuronas del asta dorsal en el fenómeno de sensibilización central (Gur A. Curr Pain Headache Rep 2008), por lo que se ha propuesto que las citoquinas jueguen un papel en la FM (Paiva ES. Curr Pain Headache Rep 2008). Se ha descrito alteraciones que incluyen un aumento de los niveles séricos de IL-2, del receptor de la IL-2, de la IL-8, del antagonista del receptor de IL-1; un aumento de la IL-1 e IL-6 producida tras estimulación de células mononucleares de sangre periférica de pacientes con FM de mas de 2 años de duración; un aumento de la gp130, una proteína transductora de citoquinas en el neutrófilo; un aumento del receptor soluble de IL-6 y del antagonista del receptor soluble de IL-1 solo en pacientes con FM y depresión, la presencia de IL-1β, IL-6 y TNFα por transcriptasa inversa y reacción en cadena de polimerasa en biopsias cutáneas de algunos pacientes con FM y elevaciones de PCR, IL-8, TNFα, IL-10 y fibrinógeno, correlacionándose los niveles de IL-6 y TNFα con parámetros clínicos.

La liberación de citoquinas proinflamatorias por células inmunes corporales, empujan a la liberación de citoquinas proinflamatorias por la glía en el cerebro y en el cordón espinal (Hayley S. Stress 2003) y estas citoquinas proinflamatorias pueden producir efectos facilitadores del dolor tras su liberación en el cuerpo, en el cerebro y en la médula espinal. Mas del 70% de las células del sistema nervioso son células gliales que hoy sabemos que juegan un papel importante en la neuromodulación y en la neuroinmunidad del SNC (Kreutzberg GW. Trends Neurosci 1996). Son células de orígen monocítico que pueden funcionar como presentadoras del antígeno en el SNC. Su activación tiende a la fosforilación de proteínas con activación de factor nuclear kappa β, un importante factor de transcripción para genes que controlan la síntesis de mediadores de inflamación y dolor, como son SP, ciclooxigenasa, oxido nítrico, IL-6, IL-1β y dinorfina.

Pero los hallazgos de algunos autores no apoyarían una hipótesis patogénica basada en la disfunción de citoquinas. Kashipaz y colaboradores han estudiado la producción de citoquinas inflamatorias (IL-1α, IL-6 y TNFα) y antinflamatorias (IL-10) en PBMC CD14+ y CD14-, de 22 pacientes con SFC/FM y 19 sujetos normales, mediante la técnica de tinción de citoquinas intracelulares y citometría de flujo. La intensidad de fluorescencia y el porcentaje de células mononucleares productoras de citoquinas CD14+ (monocitos) y CD14- (linfocitos) eran comparables

en los pacientes y en los controles tanto en condiciones de estimulación como de no estimulación con γ-IFN, con lo que los autores concluyen que la desregulación en la producción de citoquinas por monocitos o linfocitos circulantes no parece un factor dominante en la patogénesis de la FM (Amel Kashipaz MR. Clin Exp Immunol 2003).

Aunque estudios recientes parecen demostrar que las pacientes con FM muestran un estado inflamatorio con respuesta alterada al estrés y elevados niveles circulantes de IL-8, cortisol, noradrenalina, eHsp72, citoquinas inflamatorias (IL-1β, TNFα, IL-6, IL-10, IL-18, proteina quimiotáctica de monocitos-1), así como aumento de activación de neutrofilos en actividades quimiotácticas, fagocíticas y fungicidas (Bote ME. Neuroimmunomodulation 2012); la revision sistemática de los niveles de citoquinas en pacientes con FM, hasta Diciembre de 2.010, en las bases de datos PubMed, MEDLINE y PsycINFO, concluye que el papel fisiopatológico de las citoquinas no esta completamente aclarado, precisándose estudios de mayor calidad y mayor número de pacientes (Uçeyler N. BMC Musculoskelet Disord 2011).

La evidencia de un aumento de CRH y SP en el LCR de pacientes con FM, junto a un incremento de SP, IL-6 e IL-8 en su suero, y el aumento de mastocitos activados en las biopsias cutáneas, sugiere la hipótesis de que la FM sea una enfermedad neuroendocrina, donde el aumento de liberación de CRH y SP por neuronas en lugares específicos del músculo, dispararía a los mastocitos para liberar moléculas proinflamatorias y neurosensibilizantes, desarrollando la sintomatología de la enfermedad (Lucas HJ. Int J Immunopathol Pharmacol 2006).

1.7.8 Alteraciones psicológicas

Según este enfoque, en un número significativo de pacientes, el dolor crónico sería primariamente debido a factores psicológicos y psicofisiológicos, como en el modelo biopsicosocial de Engel (Engel GL. Science 1977). El proceso cognitivo sobre el dolor se forma como consecuencia de continuos procesos de aprendizaje, de manera que un proceso cognitivo inadecuado o incorrecto puede transformarse en la base de alteraciones emocionales y de una conducta dolorosa inadecuada. La forma en que la sociedad o la familia reaccione ante las quejas dolorosas, es importante para el desarrollo posterior de conductas dolorosas, especialmente en familias en las que el dolor del paciente es aliviado de obligaciones desagradables y recibe atenciones, cuidados y ternura, que aumentan el riesgo de reforzar la conducta dolorosa mediante el efecto condicionante (Fordyce WE.: The Psychology of Pain. 1978).

Aproximadamente un 40 a 60% de las mujeres y un 20% de los hombres con dolor crónico, refiere una historia de abuso durante la infancia o en la edad adulta, lo que representa una incidencia entre dos y cuatro veces mas elevada que en la población general. La presencia de FM en mujeres que han sufrido abuso físico o sexual produce un incremento de la utilización de servicios de salud y de

utilización de medicaciones para el dolor (Alexander RW. Arthritis Care Res 1998). Se ha examinado la asociación entre historia de abuso físico o sexual y dolor en adultos jóvenes que no eran pacientes. Los individuos con historia de abuso presentaban más dolor, de más localizaciones y de mayor severidad que los sujetos sin historia de abuso. Utilizaban más recursos sanitarios y presentaban más alteraciones psicológicas, que incluían depresión, somatización, distimia y altos niveles de catastrofismo (Filingim RB. Clin J Pain 1999). Se ha observado que las pacientes con FM e historia de abuso físico o sexual presentan niveles más bajos de CRH en LCR que las mujeres con FM sin historia de abuso, lo que establecería diferencias en las características neurobiológicas de las pacientes diagnosticadas de FM con historia de abuso (McLean SA. Neuropsychopharmacology 2006).

Los mecanismos psicofisiológicos se iniciarían por estrés emocional (Van Houdenhove B. Curr Rheumatol Rep 2005), que a través de mecanismos corticofugales producirían espasmo muscular, vasoconstricción local, disfunción visceral, liberación de sustancias algogénicas o combinaciones de estos mecanismos, cuya estimulación traería como consecuencia dolor, respuestas reflejas y reacciones afectivas que agravarían el estrés emocional, como un circulo vicioso de dolor y que explicarían, por ejemplo, la liberación de sustancias que producen vasodilatación y vasoconstricción por mecanismos psicofisiológicos.

Evidencias clínicas y de imagen demuestran que la atención puede ser alterada, produciendo cambios a nivel cortical. Se ha sugerido que el mapeado cortical y la atención visual pueden jugar un papel en el modelo cortical de dolor, especialmente afectando el sistema de control motor (McCabe C. Clin Med 2005). Desde este punto de vista, la manipulación de la atención, combinada con una fuerte sugestión, pueden ser las razones por las que la hipnosis produzca un efecto analgésico.

Dentro del aspecto morfológico-funcional, las estructuras periacueductales y periventriculares reciben fibras neuronales de la corteza cerebral, del hipotálamo y del sistema límbico, que pueden explicar la interacción de elementos cognitivos y emocionales con la percepción e inhibición del dolor. Sabemos que el estímulo de las vías procedentes de la corteza frontal y del hipotálamo, a través de la sustancia gris periacueductal y del núcleo magno del rafe, origina analgesia y supresión de la nocicepción en la médula espinal. Este control de la sensación dolorosa indica que efectivamente, funciones intelectuales y emocionales pueden desempeñar un papel importante en la percepción dolorosa.

El nivel de catastrofismo y la afectividad negativa ha resultado un hallazgo frecuente en estos pacientes y el catastrofismo parece una de las variables psicológicas que mejor predice el dolor, la incapacidad y el malestar emocional (Boothby JL. Psychosocial factors in pain. 1999). La sensibilidad a la ansiedad (Reiss S. Clin Psychol Rev 1991), la afectividad negativa (Clark LA. J Abnormal Psychol 1991), la atención a una información amenazante sobre la enfermedad, junto a ciertas creencias

relacionadas con el dolor, son las variables descritas como predisponentes para el catastrofismo, que puede predecir la intensidad del dolor, la incapacidad y el malestar emocional (Severeijns R. Clin J Pain 2001) (Sullivan MJL. Psychological Assessment 1995).

La aplicación del Mini International Neuropsychiatric Interview y el Structured Clinical Interview DSM-IV de forma consecutiva a 30 pacientes con FM, encuentra una elevada prevalencia de alteraciones mentales y de personalidad. El 63,3% presentaban diagnóstico de ansiedad y/o depresión, y el 46,7% al menos un diagnóstico de alteración de la personalidad, incluyendo 30% de alteración obsesivo-compulsiva, 16,7% personalidad borderline y 16,7% personalidad depresiva (Rose S. Presse Med 2009). Se ha analizado la posible existencia de comorbilidad entre FM y depresión mayor. Las cifras de depresión mayor en los familiares de probandos con FM, pero sin historia de depresión mayor, eran idénticos a las cifras de depresión mayor en familiares de probandos con solo depresión mayor, lo que apoyaría para los autores la hipótesis de que la FM fuera una enfermedad en el espectro de la depresión y que la FM y la depresión mayor se caracterizaran por compartir factores de riesgo familiar (Raphael KG. Pain 2004). Se ha examinado, en mujeres con FM, la relación temporal entre el comienzo del dolor y el comienzo de alteraciones psicológicas. Las alteraciones psicológicas no pueden explicarse completamente por el dolor crónico, de forma que las condiciones asociadas al dolor pueden ocurrir antes, durante o después del comienzo del dolor y los hallazgos de la FM no parecen verse afectados por el distinto momento de comienzo de las condiciones psicológicas (Yunus MB. ACR 66th Annual Scientific Meeting. New Orleans 2002).

Giesecke y colaboradores, han examinado el efecto de la sintomatología depresiva en el procesamiento cerebral del dolor, comparando este procesamiento en 7 pacientes con FM y depresión, 7 casos con FM sin depresión y 7 controles sanos, enfocando regiones que han demostrado previamente estar envueltas en la codificación de la intensidad dolorosa, como corteza somatosensorial primaria y secundaria, tálamo, ínsula posterior y cerebelo. La amígdala y la ínsula representan regiones donde el grado de activación se relaciona con la sintomatología depresiva y hay mayor activación de estas regiones en los pacientes deprimidos con FM que en los controles, pero el grado de sensibilidad dolorosa a la presión y los patrones de activación neuronal provocados por el dolor eran similares en los pacientes con FM con o sin depresión, lo que no parece indicar una asociación directa entre depresión y procesamiento del dolor en los pacientes con FM (Giesecke T. Arthritis Rheum 2003).

1.8 Epidemiología

El número exacto de pacientes con FM en el total de la población es desconocido. La mayoría de los estudios publicados sobre diferentes aspectos de la FM, recogen información de pacientes referidos a hospitales o clínicas especializadas y en la mayoría de los casos se ha seleccionado un

grupo de personas que cumplen unos criterios preestablecidos, de forma que probablemente solo estemos observando la punta del iceberg.

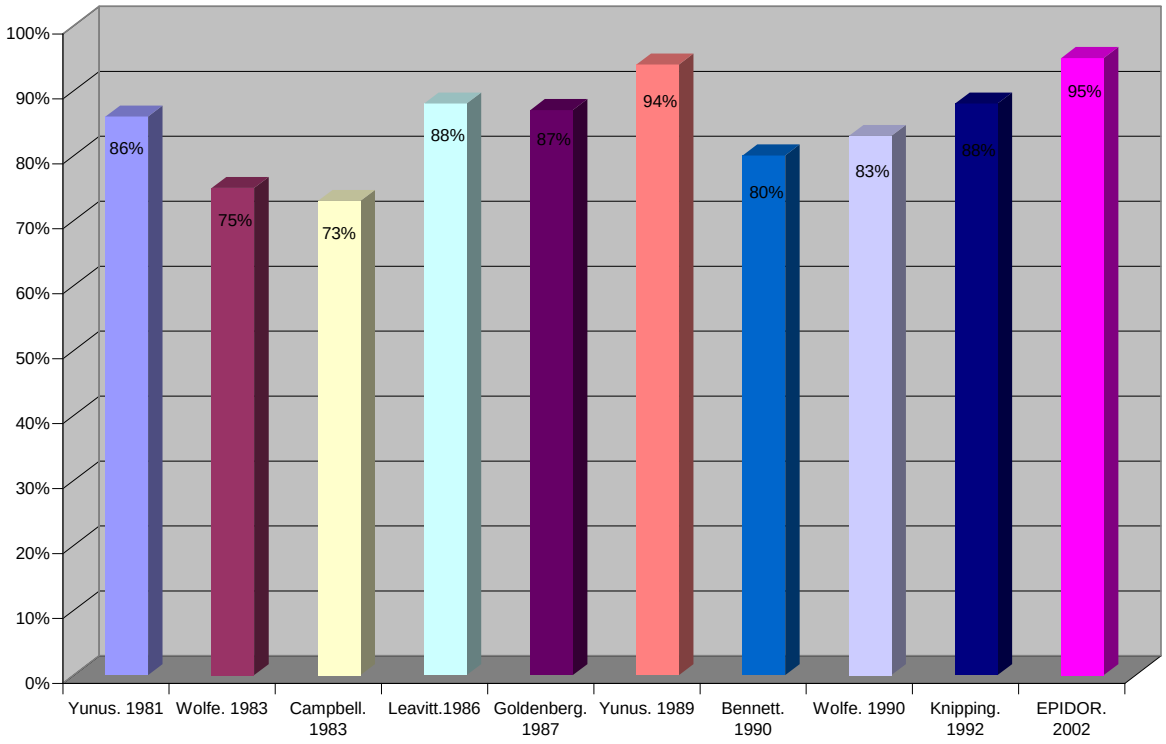
Antes de la unificación de los criterios de clasificación de la FM por el ACR en 1.990, y siguiendo los criterios diagnósticos de autores diversos, los estudios epidemiológicos ya mostraban que la edad media de los pacientes en estas series se encontraba alrededor de los 50 años, con predominio en mujeres en el 75-90% de los casos. FIGURA 2.

Probablemente, el trabajo más importante de prevalencia de fibromialgia tras la aprobación de los criterios de la ACR, es el de Wolfe de 1.995, en el que se utilizó la misma metodología que para la confección de los criterios. El estudio se realizó en Wichita (Kansas, EE.UU.), mediante el envío a 3.500 familias de un cuestionario. Se contacto con el 74,8% y se evaluaron 392 personas que referían padecer dolor generalizado, para realizar la exploración de los tender points. La prevalencia estimada para la población general fue del 2%, con 3,4% en mujeres y 0,5% en hombres. Alcanzó su nivel máximo entre los 60 y 79 años y las mayores asociaciones fueron con el sexo femenino (6 veces mas alto que en el hombre), haber solicitado compensación por incapacidad, estar divorciada y presentar un mayor índice de somatización (Wolfe F. Arthritis Rheum 1995).

En Canadá, White y colaboradores también observaron una mayor incidencia en mujeres (86% de los casos), con mayor intensidad de los síntomas en mujeres y en pacientes de mayor edad (la edad media era de 47,8 años, rango 19-86), y una prevalencia de 3,3% (4,9% en mujeres y 1,6% en varones) (White KP. J Rheumatol 1999).

En Noruega, Forseth y colaboradores han realizado un estudio epidemiológico en el que enviaban cuestionarios a 4.000 mujeres entre 20 y 49 años. Encuentran una prevalencia de FM del 10,5%, estando previamente diagnosticadas de la enfermedad el 4,2% de los casos detectados (Forseth KO. Scand J Rheumatol 1992). La frecuencia varía en las diferentes naciones y utilizando los criterios para la clasificación del ACR, solo el 1% de los habitantes de Dinamarca satisfacen estos requisitos.

FIGURA 2. Predominio del sexo femenino en la fibromialgia



(Con permiso del autor. B. Casanueva. Tratado de fibromialgia)

La prevalencia de la FM en España, resultante del estudio epidemiológico realizado por la Sociedad Española de Reumatología, EPISER 2.000, es del 2,37% en la población mayor de 20 años, con una prevalencia en mujeres del 4,2% y en varones del 0,2% (Carmona L. Ann Rheum Dis 2001). FIGURA 3.

Con objeto de conseguir estimaciones europeas recientes sobre la prevalencia de la enfermedad en adultos mayores de 15 años, se ha utilizado en Italia, Portugal, Francia y España, un cuestionario desarrollado por White y colaboradores, el London Fibromyalgia Epidemiology Study-Screening Questionnaire (LFES-SQ), junto a tres preguntas sobre dolor y fatiga (White KP. J Rheumatol 1999). En España, la entrevista a 1.001 personas estimaba una prevalencia en la población general de un 2,4% (3,7% en mujeres y 0,7% en hombres) (Carbonell J. Ann Rheum Dis 2007).

La cifra mas baja de prevalencia de la FM ha sido la obtenida por Andary y colaboradores tras el estudio de 641 atletas adultos jóvenes, que eran examinados entre 1.993 y 1.999, y que resultaba del 0,16% (Andary MT. J Clin Rheumatol 2004).

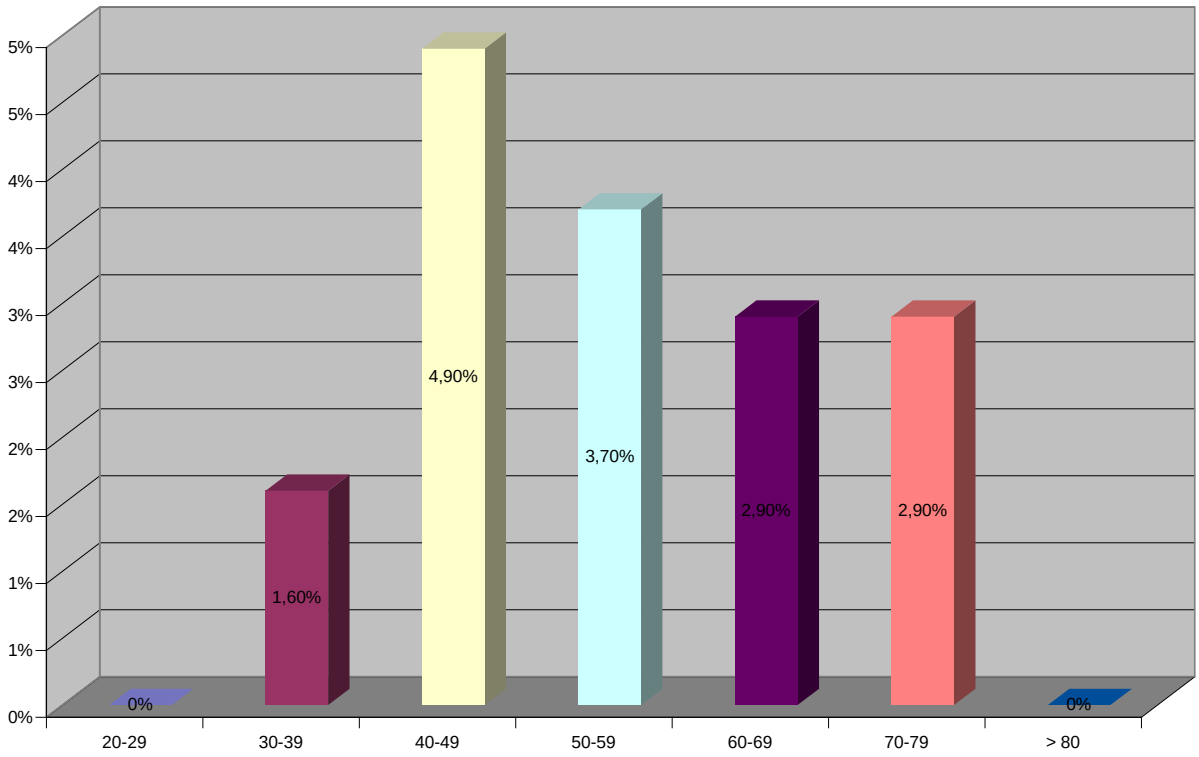
1.9 Factores Genéticos

Varios estudios familiares sugieren la posibilidad de una anomalía genética de base en estos pacientes (Stormorken H. Scand J Rheumatol 1992), aunque solo genes individuales no parecen suficientes para desarrollar la enfermedad (Ackenheil M. Les Entretiens du Carla 2005). Hay evidencias de que el polimorfismo de genes en los sistemas serotoninérgico y catecolaminérgico está unido a la patofisiología de la FM, y aunque su papel preciso en la etiopatogenia permanece desconocido, es altamente probable que varios genes estén operando juntos para iniciar el proceso (Buskila D. Curr Pain Headache Rep 2005).

Se han emitido hipótesis sobre la posibilidad de que ciertos hallazgos adicionales, como fatiga, alteraciones del sueño, depresión, ansiedad, síndrome del colon irritable o síndrome de las piernas inquietas, pudieran utilizarse para identificar subtipos de FM con diferentes bases genéticas, facilitando el proceso de identificación. Con este fin se creó el Grupo de Estudio Familiar de Fibromialgia (Fibromyalgia Family Study Group), sobre el que se realiza el mapeado genético para la investigación de la enfermedad.

Se han examinado los marcadores de regiones genómicas para el receptor de serotonina 2A, transportador de serotonina y sistema HLA en 18 multicasos familiares, como parte del estudio familiar de fibromialgia, encontrando una fuerte evidencia de unión a la región del receptor de serotonina 2A en familias con comienzo del cuadro a edades tempranas, menor dolor, síntomas depresivos y síndrome de colon irritable, lo que les sugiere que un gen en esta región predispone a una

FIGURA 3. Estudio EPISER. Prevalencia de la FM por edades en la población española



(Con permiso del autor. B. Casanueva. Tratado de Fibromialgia)

forma de comienzo temprano de la enfermedad, con síntomas moderados, mientras que la región HLA mostraba evidencias de unión a FM de comienzo tardío (Arnold LM. Arthritis Rheum 2003). Otros estudios han intentado establecer una asociación del polimorfismo en la región del gen regulador del transporte de serotonina en la FM, un candidato marcador muy prometedor para afectación genética en algunos trastornos del humor debido a su papel en la regulación de la neurotransmisión serotoninérgica. Se ha descrito una frecuencia aumentada del genotipo S/S del gen transportador de serotonina en los pacientes con FM, cuando se comparaban con controles sanos, aunque la diferencia desaparecía cuando se ajustaba estadísticamente añadiendo el grupo con alteraciones psicológicas (Offenbaecher M. Arthritis Rheum 1999). También se ha estudiado el polimorfismo T102-C del gen receptor 5-H2A. El gen receptor 5-H2A tiene un polimorfismo silente con el alelo T102-C y el genotipo puede ser descrito como TT, TC y CC. En los pacientes con FM se observaba una disminución en el genotipo TT y un incremento del genotipo TC y CC, aunque la frecuencia del alelo T102-C no mostraba diferencias significativas entre las dos poblaciones (Bondy B. Neurobiol Dis 1999).

Gursoy y colaboradores han estudiado en 61 pacientes con FM y en 61 voluntarios sanos, el polimorfismo en el gen codificador del enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT), un enzima que inactiva catecolaminas, dopamina y drogas que contienen catecolaminas. El gen que codifica la COMT se encuentra en el cromosoma 22, en la posición 22q11 y esta relacionado con el dolor crónico a través de una hipótesis adrenérgica. Existen tres polimorfismos del gen catecol-O-metiltransferasa, en función de la presencia de los aminoácidos valina, muy activo en la degradación de neurotransmisores, o metionina, de tres a cuatro veces menos activo. Estas formas son: LL (metionina-metionina, aproximadamente el 25% de la población general), LH (valina-metionina) y HH (valina-valina, cerca del 25% de la población general). Los estudios en individuos sanos demuestran que los portadores del genotipo HH son resistentes al dolor, al contrario que los individuos con genotipo LL. Gursoy y colaboradores no han encontrado diferencias significativas entre LL y LH, aunque los genotipos LL y LH juntos, estaban más representados en los pacientes que en los controles (Gursoy S. Rheumatol Int 2003).

La genética en este proceso parece compleja y aunque genes relacionados con la serotonina, sistema catecolaminérgico o con la dopamina, pueden jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad, es posible que el estudio del material genético almacenado por los investigadores, así como los estudios derivados del mapeado genético humano, pueda ayudar a clarificar el problema de los factores genéticos implicados en la FM y a permitir una aproximación farmacológica mas racional.

1.10 Historia natural

El seguimiento por diferentes autores de pacientes con FM, muestra diferencias en la historia natural, probablemente debidas a factores de selección y de severidad del proceso. Se ha tratado de establecer la historia de la enfermedad a largo plazo, mediante encuesta telefónica a los 10 años, que incluía los síntomas habituales, la utilización de servicios médicos, tratamientos y discapacidad para el trabajo. De la muestra original de 39 pacientes, 4 habían fallecido y de los 35 restantes, el 83% (29 pacientes) eran encuestados. En todos los pacientes persistían algunos síntomas de FM, aunque el 48% no había visitado al médico en el último año. El 55% presentaba dolor moderado a severo, el 48% describía moderadas a severas alteraciones del sueño y el 59% consideraba que su fatiga era moderada o severa, mostrando todos estos síntomas pocos cambios respecto a encuestas previas, aunque curiosamente el 66% de los pacientes decían que los síntomas de la FM eran un poco o mucho mejores que cuando les diagnosticaron la enfermedad. Solo un 7% realizaban sus actividades con dificultad (Kennedy M. Arthritis Rheum 1996).

Henriksson evaluó los efectos y los cambios producidos por la FM durante un seguimiento de 5 años en 56 pacientes (53 mujeres y 3 hombres), controlados en la división de reumatología de un hospital universitario en Suecia. Aproximadamente un 50% de los pacientes presentaban un aumento de los síntomas a los 5 años, 35% no referían cambios y 15% decían mejorar. Durante el año previo al estudio, un 60% habían estado en contacto permanente con el sistema de salud, aproximadamente 1/3 no lo había utilizado y otro tercio hacía pocas visitas (media de 1,8 al año), sin que los cambios en la capacidad de trabajo se modificasen sustancialmente en estos 5 años. El 11% había contactado con medicinas alternativas (Henriksson CM. Scand J Rheumatol 1994).

Wolfe y colaboradores realizaron un estudio longitudinal sobre 538 pacientes pertenecientes a 6 centros reumatológicos durante 7 años y un seguimiento durante 10 años a 85 pacientes atendidos en un centro de Wichita. Los pacientes presentaban puntuaciones marcadamente anormales para dolor, discapacidad funcional, fatiga, alteraciones del sueño y alteraciones psicológicas y estos valores no cambiaban sustancialmente a través del tiempo. La mitad de los pacientes estaban insatisfechos con su salud y el 59% pensaban que su salud había empeorado. Los valores en la primera evaluación resultaban vaticinadores de los valores finales (Wolfe F. Arthritis Rheum 1997).

1.11 Evaluación

El dolor es el componente fundamental de la enfermedad y para su medida tenemos que prestar atención a las dimensiones fisiológicas, psicológicas, culturales y sociales. Disponemos de numerosos instrumentos validados para ayudarnos en la tasación cuantitativa y cualitativa del dolor. Para el análisis cualitativo del dolor en la fibromialgia se han utilizado el McGill Pain Questionnaire, el West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory, el Brief Pain Inventory, el Leeds Assessment of

Neuropathic Symptoms and Sings Pain Scale y/o el Bath Adolescent Pain Questionnaire. Para el análisis de la severidad del dolor se han utilizado la escala de tasación verbal, la escala analógica visual, la escala de rango numérico, la Arthritis Impact Measurement Scale y la Memorial Pain Assessment Card. Para la distribución del dolor se ha utilizado el Clinical Health Assessment Questionnaire**.** Para el estudio del umbral del dolor se han utilizado la palpación digital, los dolorímetros o algómetros y/o la cuenta miálgica. Para el análisis de la conducta dolorosa se han utilizado el Ilness Behavior Assessment Schedule, el Illness Behavior Questionnaire, el Pain Vigilance and Awareness Questionnaire, la Pain Catastrophizing Scale, la Pain Anxiety Symptoms Scale, la Tampa Scale of Kinesiophobia y el Multidimensional Pain Readiness to Change Questionnaire.

Para la evaluación de fatiga se han utilizado la Multidimensional Assessment of Fatigue, la Pediatric Quality of Life Multidimensional Fatigue Scale, la Fibrofatigue Scale y la Fatigue Severity Scale.

Para la evaluación del sueño se ha utilizado el Pittsburgh Sleep Quality Index. Para la evaluación psicológica general se han utilizado el Minnesota Multiphasic Personality Inventory, el Symptom Checklist 90, el Brief Symptom Inventory, el Basic Personality Inventory, el Diagnostic Structured Interview y el Quick PsychoDiagnostics Panel.

Para el análisis de ansiedad la Pain Anxiety Symptoms Scale, el Speilburg State-Trait Anxiety Inventory, el Beck Anxiety Inventory, la Hamilton Anxiety Scale y el Profile of Mood State.

Para la evaluación de depresión se han utilizado el Beck Depression Inventory, la Zung Self-Rating Depression Scale, la Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, la Hamilton Depression Rating Scale, el Primary Care Evaluation of Mental Disorders 1-page Brief Patient Health Questionnaire, la Face Scale, el Children's Depression Inventory y la Hospital Anxiety and Depression Scale.

Para la evaluación del estrés se han utilizado el Family Inventory of Life Events, el Holmes-Rahe Life Events Inventory, la Daily Hassles Scale, el Daily Stress Inventory, el Gieβen Test, el Temperament Survey-Revised, el State-Trait Anxiety Inventory, el Children's Depresión Inventory, la Family Environment Scale, el Sensitivity Temperament Inventory for Pain y el Youth Self-Report.

Para el análisis de las creencias, actitudes y percepciones se han utilizado el Multidimensional Health Locus of Control, el Pain Beliefs and Perceptions Inventory, el Revised Illness Perception Questionnaire, el Fibromyalgia Attitudes Index y el Survey of Pain Attitudes. Para la evaluación de afrontamiento y motivación el Coping Strategies Questionnaire, la Child Versión of the Coping Strategies Questionnaire, la Arthritis Self-Efficacy Scale, el Chronic Pain Coping Inventory, el Pain Coping Inventory, el Brief Pain Coping Inventory, la Self-Motivation Scale, el Chronic Pain

Acceptance Questionnaire, el Illnes Cognitions Questionnaire y el Pain Stages of Change Questionnaire. Para el studio de la alteración cognitiva se han utilizado la Zerssen's Bf-S Mental State Scale, el Mini-Mental State y el Test of Memory Malingering.

Para el análisis de calidad de vida se han utilizado la Quality of Life Scale, la Center for Diseases Control and Prevention Health-Related Quality of Life, la Medical Outcome Survey Short Form (SF-36), el Euro QOL, el Nottingham Health Profile, la Quality of Well-being Scale, la Health-Related Quality of Life, la Physical Activity at Home and Work, el Health Utility Index.

Para el análisis del estado de salud se han utilizado la Patient-Physician Discordance Scale, la Arthritis Impact Measurement Scale I y II, el Sickness Impact Profile, el Medical Outcome Survey Short Form (SF-36), el McMaster Health Index Questionnaire, la Illness Intrusiveness Scale, el Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ), el Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire, el Fibromyalgia Health Assessment Questionnaire y el Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ).

Para la evaluación de discapacidad y minusvalía se han utilizado la Rolland-Morris Disability Scale, la Fibromyalgia Impact Assessment, el World Health Organization Disability Assessment Schedule II (WHO-DAS II) y la London Handicap Scale.

Para la evaluación de otros aspectos clínicos de la FM, se han utilizado el Fibromyalgia Bladder Index, la Composite Autonomic Symptom Scale y la Symptom Intensity Scale.

1.12 Tratamiento

No tenemos en el momento actual un tratamiento realmente eficaz para la FM, ya que la gran variedad de alteraciones o disfunciones encontradas, y su heterogeneidad, indican probablemente una etiopatogénesis compleja. Tampoco existen guías basadas en la evidencia validadas por sociedades científicas para el manejo de la enfermedad, ni una definición concreta de "respondedor" y "no-respondedor" en los ensayos clínicos, como sucede en otras enfermedades reumatológicas.

Aunque existe el convencimiento de que la evaluación del dolor, fatiga, sueño, depresión, función física y estado de bienestar, son fundamentales, no esta claro como integrar estos datos en la determinación de eficacia o en una definición de respuesta. Por otro lado, la mayoría de los datos clínicos sobre la enfermedad, derivan de estudios relativamente pequeños, con elevadas cifras de abandonos y altos porcentajes de respuesta al placebo, lo que compromete el poder estadístico y la significación de los resultados.

Numerosas publicaciones han revisado la terapia farmacológica de la FM, habiéndose utilizado un amplio abanico de medicaciones, con distintos niveles de eficacia. Solo tres fármacos

(pregabalina, duloxetina y milnacipran) han sido aprobados por la Food and Drugs Administration para su utilización en esta enfermedad. Sin embargo estos fármacos no han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento.

Una gran cantidad de pacientes no toleran o no responden a la terapia farmacológica, por lo que precisan un esfuerzo combinado para incluirlos en programas de tratamiento no farmacológico o en programas multidisciplinares. Los programas multimodales se han utilizado durante años para diversas patologías que cursan con dolor crónico, como la lumbalgia o la cefalea, con resultados aceptables (Keel P. Best Pract Res Clin Rheumatol 1999). Sin embargo, cuando se analizan los diferentes tratamientos realizados por los pacientes con FM durante la historia de su enfermedad, se demuestra que estos no suelen conseguir modificaciones sintomatológicas sustanciales en el tiempo. Una revisión electrónica sistemática entre 1.966 y 1.998, para determinar la eficacia de la rehabilitación multidisciplinar para la FM y el dolor musculoesquelético difuso en trabajadores adultos, seleccionando los ensayos controlados aleatorizados y los ensayos clínicos controlados, permitieron incluir siete estudios relevantes con 1.050 pacientes, tras la evaluación de 1.808 resúmenes y 65 revisiones (Karjalainen K. Cochrane Database Syst Rev 2000). Ninguno era considerado, metodológicamente, un ensayo controlado, aleatorizado, de alta calidad, concluyendo los autores que parece existir poca evidencia científica sobre la eficacia de la rehabilitación multidisciplinar en estos procesos musculoesqueléticos, si bien se trata de una forma de intervención muy utilizada, sobre la que numerosos autores han expresado el convencimiento de utilidad desde muy diferentes combinaciones terapéuticas (Karjalainen KA. The Cochrane Database Systematic Reviews 2006).

La búsqueda de ensayos aleatorizados controlados y de meta-análisis de ensayos aleatorizados controlados sobre FM, por un panel interdisciplinario compuesto por 13 expertos en distintas disciplinas del dolor, seleccionados por la American Pain Society, ayudados por miembros de la plantilla del American Pain Society y del UTA Drug Information Service, para proporcionar una guía de tratamiento de la enfermedad basada en la evidencia, y cuyas fuentes de datos fueron la Cochrane Collaboration Reviews (1.993-2.004), Medline (1.966-2.004), Cinahl (1.982-2.004), Embase (1.988-2.004), PubMed (1.966-2.004), Healthstar (1.975-2.000), Current Contents (2.000-2.004), Web of Science (1.980-2.004), PsychInfo (1.887-2.004) y Science Citation Indexes (1.996-2.004), encontraba, tras la revisión de 505 artículos, una fuerte evidencia para el tratamiento con tricíclicos, (amitriptilina y ciclobenzaprina), ejercicio, terapia cognitivo-conductual y educación del paciente. Moderada evidencia de eficacia presentaban el tramadol, varios inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, acupuntura, hipnoterapia y bioretroalimentación. Débil evidencia de eficacia se encontraba para la terapia con hormona de crecimiento, S-adenosil-metionina, terapia con masaje, terapia quiropráctica, electroterapia y ultrasonidos. No había evidencia de eficacia para esteroides, AINES, melatonina, hipnóticos benzodiacepínicos o inyección de los tender points (Goldenberg DL. JAMA 2004).

La revisión de 25 ensayos aleatorizados sobre intervenciones no farmacológicas en pacientes con FM entre el año 1.980 y Mayo de 2.000, que incluían terapia de ejercicios, intervenciones educacionales, terapia de relajación, terapia cognitivo-conductual, acupuntura y diversas formas de hidroterapia, mostraba que la mayoría de los estudios presentaban muestras pequeñas, calidad metodológica baja y la media de seguimiento mas larga era de 16 semanas. No se obtenían evidencias claras de eficacia respecto a ningún tipo de intervención, aunque existía una moderada evidencia para los ejercicios aeróbicos (Sim J. Clin J Pain 2002).

1.12.1 Acupuntura

Dentro de los tratamientos no farmacológicos, se ha utilizado la acupuntura, un método terapéutico integrante de la Medicina China. La base de esta terapéutica o "arte" curativo asienta en dos nociones. 1- La noción de la energía T'chi, incluida en la idea de unidad; energía que rige el universo y el hombre, base de la filosofía y medicina china y que se manifiesta en dos formas complementarias Yin y Yang, y 2- La existencia de zonas cutáneas privilegiadas, que nosotros llamamos puntos, pero que los chinos denominaron Tsing (pozos), ya que se trata de lugares, más que de puntos, repartidos por el cuerpo según trayectos lineales o Kings, sobre cuyos recorridos, se puede mediante agujas lograr una acción sobre la energía. El King sería una línea muy delgada, a lo largo de la cual surgen los Yu (capullos). Las corrientes energéticas se hallan estabilizadas, a no ser que influyan energías externas o internas que las desequilibren. La acupuntura trataría de controlar las patologías mas frecuentes del organismo, producidas por el desequilibrio Yin-Yang, mediante la introducción de agujas de metal que actuarían como conductores eléctricos, dispersando o activando, según el caso, la energía de ese punto, de manera que para regular el desequilibrio, el acupuntor estimula o dispersa estas energías mediante las agujas. Al tocar los puntos, se regula la canalización energética y dependiendo de cómo se coloque la aguja y el movimiento que se utilice, se conseguirá el efecto de dispersión o estimulación. Estos canales discurren por todo el organismo desde la cabeza hasta la punta de los dedos y su situación no tiene mucho que ver con la situación del órgano cuya energía transportan. Desde el punto de vista morfológico-funcional, estos canales no han podido ser identificados por nuestra medicina occidental.

La aplicación de las agujas serviría tanto en enfermedades internas como externas, orgánicas y funcionales; es segura, ya que en principio no parece presentar complicaciones ni efectos secundarios; es aplicable en cualquier situación y económica en equipo y personal.

La revisión de la literatura médica, revela que el término acupuntura se refiere a tres tipos de intervenciones diferentes. Un primer tipo correspondería a la acupuntura clásica, basada en la Medicina China; un segundo tipo como terapia de los "puntos gatillo", y una tercera forma de

acupuntura como un procedimiento de estímulo eléctrico (electroacupuntura), que podrían considerarse como distintos tipo de terapia por acupuntura.

Si se descarta su efecto placebo, su mecanismo de acción estaría relacionado con dos teorías. La hipótesis neural, basada en la teoría del "gate-control" y la hipótesis humoral, basada en la liberación de encefalinas y endorfinas. Desde el plano sensorial, estimularía los mecanorreceptores y las neuronas inhibidoras, lo que disminuiría la transmisión del dolor y desde el plano cognitivo, cambiaría el foco de atención y provocaría sentimiento de autoeficacia. Se ha utilizado para el tratamiento de enfermedades que cursan con dolor, tales como la migraña, osteoartritis, FM y neuralgia del trigémino; para alteraciones de la motilidad intestinal; en patologías psicológicas como ansiedad, depresión y ataques de pánico; y en rehabilitación de la hemiplejia y obesidad (Cabyoglu MT. Int J Neurosc 2006).

La conferencia de consenso sobre acupuntura, organizada por la oficina de Medicina Alternativa del Instituto Nacional de la Salud de Bethesda, tras revisión de la literatura desde Enero de 1.970 hasta Octubre de 1.977, concluye que aunque algunos estudios resultan de utilidad, la mayoría presentan resultados equívocos a causa del diseño, tamaño de las muestras u otros factores (NIH Consensus Conference. JAMA 1998). Los resultados más prometedores sobre eficacia de la acupuntura lo son sobre las náuseas y vómitos, en el postoperatorio y quimioterapia del adulto, y en el dolor dental postoperatorio. Puede resultar de utilidad como tratamiento asociado o como alternativa a incluir en un programa de manejo en situaciones como la cefalea, dismenorrea (Adams K. Prim Care Update OB/GYNS 2001), codo de tenis, osteoartritis, dolor miofascial, lumbalgia, síndrome del túnel carpiano, asma y FM.

La revisión de estudios clínicos de acupuntura para enfermedades reumáticas por Berman y colaboradores, concluye que no existe evidencia definitiva, pero si moderada para utilizar la acupuntura como terapia asociada para la osteoartrosis y la FM (Berman BM. Rheum Dis Clin N Am 2000), y que la acupuntura real es mas eficaz que la simulada para la mejora de los síntomas de los pacientes con FM, aunque esta conclusión este basada en un solo estudio (Berman BM. J Fam Pract 1999).

Numerosos autores han tratado de establecer la eficacia de la acupuntura sobre la FM con resultados positivos en algunos casos y negativos en otros. Se ha revisado la utilización de la acupuntura como tratamiento único, o asociado a tricíclicos y ejercicio, en pacientes con FM. La aplicación de la acupuntura tradicional demostraba cambios positivos en la escala analógico-visual, índice miálgico, número de puntos dolorosos, umbral de dolor a la presión y mejora en la calidad de vida basada en el SF-36, incluso a los tres meses de finalizado el tratamiento (Targino RA. Curr Pain Headache Rep 2002), (Targino RA. J Rehabil Med 2008). Se ha estudiado la utilidad de la acupuntura

asociada a amitriptilina, falsa acupuntura asociada a amitriptilina y amitriptilina sola, durante 16 semanas. Los pacientes tratados con acupuntura eran los únicos que mostraban mejoría estadísticamente significativa en la medida del dolor por escala analógica visual y en el cuestionario de depresión de Beck (Feldman D. Arthritis Rheum 2001). También se ha comparado el efecto de la acupuntura y amitriptilina frente a amitriptilina sola. Los autores observaron mayor efecto terapéutico en el grupo de acupuntura, con diferencias estadísticamente significativas en el MPQ y escala de Depresión de Hamilton (Li CD. Zhongguo Zhen Jiu 2006). El tratamiento con acupuntura a 21 pacientes con FM durante 2 meses, permitió observar una mejoría significativa del BDI, FIQ, SF-12, catastrofismo y umbral de dolor bilateral en 5 tender points (Singh BB. Altern Ther Health Med 2006). El análisis comparativo de acupuntura verdadera y acupuntura simulada, mediante ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado, mostraba mejoría significativa en el FIQ, fatiga y ansiedad con la acupuntura verdadera al mes del seguimiento, pero estas diferencias entre los grupos no se mantenían a los 7 meses de seguimiento (Martin DP. Mayo Clin Proc 2006).

La inserción de una aguja en el músculo tibial anterior y piel de 15 pacientes con FM producía un incremento significativo en el flujo sanguíneo de la piel y el músculo, a diferencia de lo observado en los controles sanos. Estas diferencias estarían relacionadas para los autores con la mayor sensibilidad al dolor en la FM (Sandberg M. Eur J Pain 2004).

Otros trabajos no han podido evidenciar eficacia de la acupuntura en la FM. La acupuntura aplicada a los "tender points" de cuello y hombros, parece tener efectos de corta duración, pero su eficacia no es superior a la acupuntura simulada a medio o largo plazo (Nabeta T. Complement Ther Med 2002). El análisis de los efectos de la acupuntura en 114 pacientes de FM, observaba mejoría significativa del dolor en el 25% de los casos, independientemente de la "correcta" estimulación con la aguja o de la "correcta" localización. La localización y la estimulación de la aguja no parece por tanto crucial, sugiriendo un fuerte "efecto placebo" (Harris RE. Arthritis Rheum 2003). La comparación durante 12 semanas de un programa de dos sesiones semanales de acupuntura o de falsa acupuntura para pacientes con FM, permitía establecer que los resultados obtenidos con la acupuntura no resultaban mejores que los de la falsa acupuntura para la mejoría del dolor (Assefi NP. Ann Intern Med 2005).

El análisis de ensayos clínicos, meta-análisis y revisiones sistemáticas realizadas en Estados Unidos, Inglaterra, Canadá, y otros países europeos, permite establecer que existe cierto acuerdo internacional en la eficacia de la acupuntura para el dolor dental postoperatorio, las náuseas y vómitos postoperatorios y para las náuseas y los vómitos relacionados con la quimioterapia. Para afecciones como la FM, la osteoartritis de rodilla y el codo de tenis, la evidencia parece prometedora, pero se precisa mayor cantidad y calidad de investigación (Birch S. J Altern Complement Med 2004) (Grasmüller S. MMW Fortschr Med 2007)

1.12.2 Infiltración con anestésico y Punción Seca

La inyección de los puntos dolorosos con anestésico local, tiene una larga historia en el manejo del síndrome de dolor miofascial y ha sido también usado en la FM (Jayson MI. Bull Hosp Jt Dis 1996). La aparición de cambios en el sistema nociceptor de piel y músculos en estos pacientes, pueden originar liberación de sustancias algésicas tras lesión muscular o de otros tejidos, habiéndose observado que la analgesia de áreas de entradas nociceptivas produce mejoría, tanto local como general, en el dolor de larga duración, probablemente por su actuación sobre mecanismos de sensibilización periférica (Staud R. Curr Pharm Des 2006).

John Kellgren, profesor de reumatología de la Universidad de Manchester, realizó en 1.938 una serie de estudios en voluntarios sanos, mediante inyecciones de cloruro sódico en las fascias de diferentes músculos, fundamentalmente glúteo mediano, tibial anterior, deltoides y pectoral mayor, entre otros, observando la aparición de dolor difuso en áreas a distancia considerable del punto de inyección, de forma reproducible, como zonas de dolor referido (Kellgren JH. Clin Sci 1938). Tras las observaciones de Kellgren (Kellgren JH. Br Med J 1938) en sus 8 casos clínicos, fue la Dra. Janet Travell quien contribuyó al conocimiento del tipo de dolor muscular que Kellgren y otros autores habían investigado. El término "síndrome doloroso miofascial", acuñado por Janet Travell y David Simons (Travell JG, Simons DG. 1983), estaba caracterizado por dolor en uno o más grupos musculares, con el hallazgo típico de un punto gatillo, entendiendo por tal aquella zona del músculo cuya presión desencadenaba dolor en el mismo sitio o dolor a distancia, diferenciando estos autores entre puntos gatillo activos, que dan clínica espontáneamente, y latentes, los cuales solo se encontraban en la exploración.

Janet Travell, que fue jefe médico de la Casa Blanca desde 1.961 a 1.965, bajo los mandatos del 35 presidente de los Estados Unidos, John Fitzgerald Kennedy, y del 36 presidente Lyndon B. Johnson, estaba claramente influenciada por los estudios y publicaciones que durante los años 30 y 40 realizaron Michael Good en Gran Bretaña, que describió de forma exhaustiva el mapeado de los puntos miálgicos, y el Australiano Michael Nelly, que conectó los síndromes de dolor visceral con la "fibrositis". Aunque atribuido a Travell y Simons, el término de "síndrome doloroso miofascial" es probable que fuera introducido un poco antes por Steindler, en 1.938, quién mencionaba ya la existencia de los puntos dolorosos que posteriormente se considerarían característicos de la FM (Steindler A. JAMA 1938). Arthur Steindler, profesor de cirugía ortopédica de la universidad de Iowa fue el primero en dar el nombre de "trigger points" a los puntos de máxima sensibilidad en los músculos desde los cuales el dolor es referido a distancia, y el primero en emplear el adjetivo "myofascial" cuando describe el dolor referido desde los trigger points del músculo glúteo mayor, en el que denominó en 1.940 "síndrome miofascial glúteo" (Steindler A. J Bone Joint Surgery 1940).

Se considera que son Cornelius y Kellgren los que establecen la distinción entre puntos dolorosos y "trigger points" o puntos gatillo, de manera que los puntos gatillo serían aquellos cuya presión desencadenaría síntomas a distancia.

Lewit describió un efecto analgésico inmediato de la punción cuando la aguja consigue alcanzar exactamente el punto responsable de los síntomas del paciente. Este efecto, denominado "efecto aguja" (needle effect), se consigue sondeando con la aguja en el punto previamente seleccionado por su dolor a la presión hasta conseguirse la orientación y la profundidad necesarias para encontrar y provocar el exquisito dolor responsable de dicho efecto (Lewit K. Pain 1979). Según Lewit, la infiltración de anestésico local estorba la localización de este punto, al alterar la sensibilidad de la zona infiltrada, lo cual impide y convierte en más arbitraria y sujeta al azar la posibilidad de conseguir este efecto aguja. Otros argumentos esgrimidos por los defensores de la punción seca son la menor incidencia de efectos secundarios y de posibles reacciones tóxicas y alérgicas asociados a veces con la infiltración de sustancias en el organismo, y el mayor riesgo de provocar lesiones en los tejidos infiltrados, tanto por el agente químico empleado como por la necesidad, cuando se infiltra, de usar agujas de mayor calibre y con la punta biselada, lo cual las convierte en instrumentos cortantes.

Se ha comprobado que la punción seca resulta tan eficaz como la infiltración con anestésico en la inactivación y eliminación de los puntos gatillo miofasciales, con la diferencia de que la punción seca da lugar a un mayor y más duradero dolorimiento post-tratamiento que la infiltración de anestésicos locales (Hong CZ. Ma J Phys Med Rehabil 1994). La comparación mediante un estudio aleatorizado y controlado de punción seca o inyección de anestésico en pacientes con síndrome de dolor miofascial, no encuentra diferencias en la mejoría subjetiva de la EAV de dolor, rango de movilidad cervical, y nivel de depresión evaluado con el Beck Depression Inventory (Ay S. Clin Rheumatol 2010).

Cummings y White han revisado la evidencia sobre la eficacia de la punción con aguja para el tratamiento del dolor miofascial en ensayos aleatorizados y controlados, analizando las bases de datos Pubmed, Ovid Medline, Ovid Embase, Cochrane Library, Amed y Ciscom, hasta el mes de Julio de 1.999. Tras la inclusión de 23 estudios, concluyen que la punción directa de los trigger points miofasciales aparece como un tratamiento eficaz, aunque la hipótesis de eficacia superior al placebo no ha sido debidamente acreditada (Cummings TM. Arch Phys Med Rehabil 2001).

Estudios recientes parecen evidenciar que la inactivación por aguja de un trigger point activo, inhibe la actividad en trigger points satélites situados en su zona de dolor referido, sugiriendo que mecanismos medulares espinales sean los responsables de este fenómeno (Hsieh YL. Am J Phys Med Rehabil 2007). La punción seca de un trigger point miofascial puede producir un efecto remoto con disminución de la irritabilidad en otro trigger point, demostrando eficacia a distancia de la punción

seca (Tsai CT. Am J Phys Med Rehabil 2010), de manera que la estimulación de un trigger point produciría efectos antinociceptivos segmentarios (Srbely JZ. J Rehabil Med 2010). Estos datos justificarían que la técnica de la punción seca en 6 trigger points parezca inducir mejoría significativa, tras su utilización, en la cefalea de tensión, tanto en la puntuación dolorosa como en la movilidad cervical (Karakurum B. Cephalagia 2001).

Se ha demostrado que la estimulación con aguja incrementa el flujo sanguíneo en el músculo tibial anterior de pacientes con FM, que la inserción subcutánea de la aguja es tan eficaz como la inserción profunda (Sandberg M. Eur J Pain 2004), y que la localización y estimulación correcta de la aguja no resulta crucial para la analgesia (Harris RE. J Altern Complement Med 2005).

Debido a que las técnicas de punción seca surgieron empíricamente, las diferentes escuelas han ido desarrollando diferentes modelos, incluyendo el de radiculopatía, el modelo del punto gatillo miofascial, y el de sensibilización central segmentaria (Dommerholt J. Orthopaedic Practice 2004). Las técnicas de punción pueden clasificarse de diferentes maneras. Según la profundidad a la que se introduce la aguja y al hecho de que ésta llegue o no al tejido muscular, se puede seguir la clasificación propuesta por Baldry, quien divide las técnicas de punción en dos grandes bloques: punción superficial y punción profunda (Baldry PE. 2001).

Punción superficial: La técnica de punción superficial consiste en introducir agujas de acupuntura en la piel y en el tejido celular subcutáneo suprayacentes al punto gatillo miofascial, a una profundidad máxima de 1 cm, sin llegar a penetrar en el músculo. El autor refiere unos excelentes resultados, comparables a los de técnicas más agresivas, confirmados por dos ensayos clínicos controlados. La nula agresividad de la técnica y la práctica inexistencia de peligros y complicaciones asociados con ella la convierten en una técnica a tener en cuenta, generalmente asociada con otros métodos fisioterápicos. Para evitar exacerbaciones temporales del dolor, Baldry inserta la aguja a una profundidad de 2-3 mm., en el tejido subcutáneo de los tender points, dejándola in situ unos 5-10 segundos y tratando de esta forma múltiples tender points. El tratamiento repetido parece resultar valioso para mejorías del dolor de unas 6-8 semanas, sin efectos secundarios. La aguja causaría estimulación de las fibras nerviosas alfa y delta de piel y tejido celular subcutáneo que activarían los mecanismos inhibitorios del dolor en la médula espinal (Baldry P. Acupunct Med 2002) (Baldry P. J Musculoskel Pain 1995) (Baldry P. Acupunct Med 2002).

Punción profunda: Cuando la punción superficial se compara con técnicas de punción profunda suelen ser esta última la que parece demostrar mayor eficacia. Existen diversas modalidades de punción profunda que difieren entre sí, sobre todo, en la insistencia con que buscan la respuesta de espasmo local. Probablemente, la modalidad más agresiva y, seguramente más efectiva (aunque sin confirmación experimental), es la técnica de entrada y salida rápidas de Hong. Parece existir una

correlación entre la velocidad con la que se inserta la aguja y la posibilidad de obtener respuesta de espasmo local (REL), de manera que la técnica de punción parece ser más efectiva si consigue la REL que si no lo consigue. Esto llevó a Hong a diseñar una técnica de punción, especialmente agresiva, consistente en introducir la idea de rapidez en las técnicas clásicas descritas por Travell y Rinzler (Hong CZ. Am J Phys Med Rehabil 1994) (Hong CZ. Arch Phys Med Rehabil 1996). Esta rapidez se aplica tanto al entrar como al salir, para evitar que la contracción del espasmo local se produzca con la aguja dentro de la banda tensa. La entrada y la salida rápida se repiten hasta que las REL se han extinguido, prueba de que ya no existen los loci activos en el paciente. La salida se refiere a la retirada de la aguja hasta el tejido celular subcutáneo, fuera del músculo pero no fuera de la piel. Las agujas recomendadas por Hong son las agujas monopolares y recubiertas de teflón que se usan en determinados estudios electromiográficos. Tienen la ventaja de ser mas gruesas que las agujas de acupuntura, lo cual impide que se doblen con tanta facilidad como éstas, aumentando su capacidad de retroinformación de acuerdo con el efecto varilla, además de que el recubrimiento de teflón facilita su desplazamiento por la piel, evitando en gran medida el componente de dolor cutáneo de las agujas de acupuntura cuando son empleadas en esta modalidad de tratamiento. El principal inconveniente de las agujas electromiográficas es su elevado coste, por lo que la alternativa acostumbra a ser el uso de agujas de acupuntura que dispongan de un calibre proporcional a su longitud. Así, por ejemplo, si el calibre habitual para una aguja de 25 mm de longitud es de 0,25 mm, resulta recomendable que una aguja de 40 mm de largo, tenga como mínimo un grosor de 0,30 mm, ya que de otra forma, se doblará en exceso y su manipulación resultará tremendamente incómoda e imprecisa.

Existen otras modalidades menos agresivas en las que se efectúan otros tipos de manipulaciones de la aguja, como giros en una y/u otra dirección, adaptables para personas con un umbral bajo de tolerancia al dolor, pese a que, como ya se ha dicho, parece que la obtención de alguna REL puede resultar esencial para obtener mejores resultados. En este sentido, empieza a haber evidencias de que la provocación de REL puede suponer importantes cambios favorables en el medio químico del punto gatillo miofascial y en la cantidad y concentración de sustancias sensibilizadoras que se encuentran en él.

Varios estudios han comparado la eficacia de la PS superficial versus PS profunda. Su análisis en un grupo de 58 individuos con gonalgia idiopática, no mostraba diferencias estadísticamente significativas entre los dos métodos. El dolor disminuía significativamente en ambos grupos y permanecía bajo a los 3 y 6 meses (Naslund J. J Rehabil Med 2002). En un estudio aleatorizado, prospectivo, doble-ciego de 42 pacientes con dolor lumbar miofascial, la aguja se insertaba en la piel del punto gatillo miofascial a una profundidad de 2 mm., en el primer grupo, y en el segundo grupo la aguja se insertaba intramuscularmente a 1,5 cm., en cuatro puntos gatillo miofasciales arbitrariamente seleccionados. No había diferencias entre los grupos al final del tratamiento, pero tras 3 meses, la

técnica de la PS profunda resultaba significativamente mas analgésica que la técnica de la PS superficial (Ceccherelli F. Clin J Pain 2002). En otro ensayo clínico aleatorizado se comparaba la eficacia de la acupuntura estándar, PS superficial y PS profunda en el tratamiento de pacientes ancianos con dolor lumbar crónico. Al final del estudio, el grupo de PS profunda mostraba menor intensidad de dolor y mejoraba la calidad de vida comparada con el grupo de acupuntura y con el grupo de PS superficial, aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas (Itoh K. Acupunct Med 2004).

Las contraindicaciones de la fisioterapia invasiva de los puntos gatillo miofasciales son escasas, al igual que los peligros y las complicaciones. La mayoría de las contraindicaciones son relativas: miedo insuperable a las agujas, niños, problemas de coagulación (incluido el tratamiento con anticoagulantes, por el riesgo de hemorragias), personas inmunodeprimidas (por el riesgo de infección), personas linfadenectomizadas (por el riesgo de linfedema), hipotiroidismo (por el riesgo de mioedema). Los peligros son escasos, la probabilidad de que se produzcan es generalmente baja y resultan en su mayoría evitables si se toman las precauciones adecuadas. Se ha descrito neumotórax, lesión nerviosa, síncope vasovagal, mioedema (generalmente relacionado con la existencia de hipotiroidismo), hemorragia y riesgo de infección del fisioterapeuta por punción accidental con una aguja contaminada. En cuanto a las complicaciones, apenas existe documentación, pero se podrían incluir aquí la dermatitis de contacto, el espasmo muscular, el dolor post-punción (Shafer N. JAMA 1970) (Morimoto M. Masui 2000) y aunque extraordinariamente raro, el hematoma epidural (Lee JH. Spine 2011).

La duración de los cursos de entrenamiento básico para realizar PS es similar en la mayoría de los países. En Canadá el curso básico es de 32 horas, seguido de 24 horas de curso práctico. En Estados Unidos la duración del entrenamiento depende de los distintos estados, pero la mayoría de cursos introductorios tienen una duración de 21 a 24 horas (Kalichman L. J Am Board Fam Med 2010).

2. Objetivos

Teniendo en cuenta que algunos estudios recientes han evidenciado que la inactivación por aguja de un trigger point activo, inhibe la actividad en trigger points satélites situados en su zona de dolor referido, lo que sugiere que mecanismos medulares espinales sean los responsables de este fenómeno, así como que la punción seca de un trigger point miofascial puede producir un efecto remoto con disminución de la irritabilidad en otro trigger point, demostrando eficacia a distancia e inclinando a pensar en efectos antinociceptivos segmentarios, el objetivo del presente estudio es el de evaluar la efectividad de la Punción Seca con agujas de acupuntura, aplicadas sobre los tender points, en pacientes diagnosticados de FM.

3. Material y Método

3.1 Tipo de estudio

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, realizado sobre 120 pacientes (110 mujeres y 10 hombres) diagnosticados de FM de acuerdo con los criterios de clasificación del ACR de 1.990.

3.2 Criterios de inclusión

Pacientes que no habían respondido a ninguno de los tratamientos utilizados previamente, farmacológicos y no-farmacológicos, incluyendo distintos AINES, analgésicos opioides y no-opioides, distintas benzodiacepinas, inhibidores de recaptación de serotonina, inhibidores de recaptación dual incluyendo duloxetina, tricíclicos incluyendo amitriptilina y ciclobenzaprina, anticomiciales (gabapentina, pregabalina) y diversas terapias multidisciplinares. Alfabetizados y capaces de cumplimentar los cuestionarios y escalas utilizadas en el estudio.

Los pacientes que aceptaron su inclusión en el ensayo firmaban el correspondiente consentimiento informado y se les entregaba una hoja explicativa del proyecto. El protocolo era aprobado por el comité ético de las autoridades sanitarias.

3.3 Criterios de Exclusión

Se excluyeron del estudio pacientes con afectación del SNC con o sin tratamiento (ictus, Parkinson, demencia, esclerosis múltiple, etc.); pacientes con enfermedad inflamatoria o autoinmune asociada a la Fibromialgia (Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Espondilitis Anquilosante o Espondiloartropatía Seronegativa, Lupus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjögren, etc.); pacientes con enfermedad infecciosa, neoplásica, o uso de drogas por vía parenteral; pacientes con miedo insuperable a las agujas, menores de 18 años, problemas de coagulación (incluido el tratamiento con anticoagulantes, por el riesgo de hemorragia), personas inmunodeprimidas (por el riesgo de infección), personas linfadenectomizadas (por el riesgo de linfedema), hipotiroidismo (por el riesgo de mixedema); pacientes embarazadas y pacientes con zonas de la piel que presentaran algún tipo de herida, infección, mácula o tatuaje.

3.4 Aleatorización

Los pacientes se asignaron aleatoriamente, mediante sistema de aleatorización centralizado y generado por computador en dos grupos. Un grupo de 60 pacientes (54 mujeres y 6 hombres, con una edad media de 56,26 años, dt: 12,03 años), considerado grupo de tratamiento, que continuó con el tratamiento previo al inicio del estudio y realizó 1 sesión semanal de una hora de duración de terapia de PS mediante agujas de acupuntura, durante 6 semanas.

Otro grupo de 60 pacientes (56 mujeres y 4 hombres, con una edad media de 50,82 años, dt: 9,36 años), considerado como grupo control, que mantenía el tratamiento previamente establecido durante todo el tiempo del estudio. En ambos grupos, el tratamiento, con variaciones individuales, incluía asociaciones de los siguientes fármacos: AINES (fundamentalmente ibuprofeno), analgésicos no-opioides y opioides (fundamentalmente paracetamol y tramadol), triciclicos (amitriptilina, ciclobenzaprina), inhibidores de recaptación de serotonina, inhibidores de recaptación dual (fundamentalmente duloxetina), gabapentina, pregabalina, benzodiacepinas (fundamentalmente alprazolam). Todos los pacientes asociaban diferentes tratamientos no-farmacológicos, de los que el ejercicio físico y la terapia cognitivo-conductual eran los más frecuentes.

3.5 Intervención

Todas las evaluaciones se realizaron en ambos grupos en tres momentos temporales: Tiempo 1: antes del inicio de la actuación terapéutica. Tiempo 2: (post-tratamiento), tras su finalización a las 6 semanas de tratamiento, y Tiempo 3: a las 6 semanas de finalizado el estudio.

3.5.1 Punción Seca

La punción seca se realizó mediante utilización de agujas de acupuntura Ener-Qi estériles, diferenciando tres tamaños de agujas: 1: Referencia EQ1101, medida 0,26 x 25 mm. (punción superficial). 2: Referencia EQ1002, medida 0,26 x 40 mm. (punción superficial/profunda). 3: Referencia EQ1933, medida 0,32 x 50 mm. (punción profunda). CE 0197. Novosan, SA. Medical & Health Products. Fabricado por: Suzhou Tu's Acupuncture Medical Applicance Co. Ltd. No. A. Chuangxin Industrial Zone. Weitang Town Xiang Cheng District Suzhou City. China.

Con el paciente en decúbito prono se tratan los puntos de:

1- Occipucio, bilateral, en la inserción del músculo suboccipital, debajo de la prominencia occipital. El paciente con la frente apoyada en la camilla, realizamos punción superficial insertando la aguja de 0,26 x 25 mm., a una profundidad entre 5-10 mm., con el músculo relajado. Se mantiene sin tocar durante 30 segundos. Si es necesaria mayor estimulación puede moverse.

2- Trapecio bilateral, en el punto medio del borde superior, mediante punción superficial o profunda dependiendo del tamaño/corpulencia del paciente. Habitualmente superficial con aguja 0,26 x 40 mm.

3- Supraespinoso, bilateral, en su origen, encima de la espina de la escápula, cerca del borde medial, mediante punción superficial con aguja 0,26 x 40 mm.

4- Glúteo, bilateral, en el cuadrante supero-externo de las nalgas, en el pliegue anterior del músculo, mediante punción profunda, insertando la aguja de 0,32 x 50 mm., a 20-25 mm., de profundidad.

Con el paciente en decúbito lateral izquierdo o derecho se tratan los puntos de:

5- Trocánter mayor, bilateral, por detrás de la prominencia trocantérea, mediante punción profunda con aguja de 0,32 x 50 mm.

6- Rodilla, bilateral, en el paquete adiposo medial y proximal a la línea articular, por encima de la pata de ganso, mediante punción profunda o superficial con aguja 0,26 x 40 mm., dependiendo de la corpulencia del paciente.

Con el paciente en decúbito supino tratamos los puntos:

7- Cervical inferior, bilateral, a nivel anterior de los espacios intertransversos, entre C5 y C7, mediante punción superficial con aguja de 0,26 x 25 mm.

8- Segunda costilla, bilateral, en la 2ª unión condrocostal, inmediatamente lateral a la unión, mediante punción superficial con aguja de 0,26 x 25 mm.

9- Epicóndilo, bilateral, punción profunda a 2 cm. distal a los epicóndilos con aguja 0,26 x 40 mm./ 0,32 x 50 mm.

3.5.2 Reflejo Nociceptivo de Flexión

Este reflejo implica la activación de circuitos neuronales espinales y supraespinales, y es considerado un excelente instrumento para estudiar, objetivamente, los mecanismos espinales de nocicepción en animales y humanos, ya que su umbral y amplitud se correlacionan con el dolor evocado por el estímulo eléctrico (Skljarevski V. Pain. 2002). El reflejo es medido electromiográficamente, por la retirada del músculo bíceps femoral como respuesta a un estimulo eléctrico aplicado al nervio sural (Abeles AM. Ann Intern Med. 2007). Se trata de una respuesta espinal polisináptica y multisegmentaria que produce retirada de la extremidad estimulada, mediada por un complejo circuito modulador a nivel espinal y supraespinal. Aparece como una doble ráfaga, formada por un componente temprano, no siempre presente, denominado reflejo R2 y otro tardío, estable, denominado reflejo R3.

3.5.3 Número de tender points

Se determinaron el número de "tender points" positivos, definidos en los criterios de clasificación del ACR de 1.990, medidos mediante palpación manual con presión de 4 Kg., y mediante Algómetro Force Dial FDK 10. (Wagner Instruments. P.O.B. 1217 Greenwich CT 06836 USA).

3.5.4 Puntuación miálgica

La cuenta miálgica mediante algómetro (Algómetro Force Dial FDK 10. Wagner Instruments. P.O.B. 1217 Greenwich CT 06836 USA), en 6 TP: Supraespinoso: Bilateral, en su origen, encima de la

espina de la escápula, cerca del borde medial. Segunda Costilla: Bilateral, en la 2ª unión condrocostal, inmediatamente lateral a la unión y Epicóndilo: Bilateral, 2 cm. distal a los epicóndilos.

3.5.5 Fuerza de prensión

La fuerza de prensión mediante el "Grip Strengh Test" utilizando la posición recomendada por la American Society of Hand Therapists, con el hombro en abducción y rotación neutra y el codo a 90º, manómetro a 20 mm/Hg., presionando con la mayor fuerza posible en tres ocasiones para cada mano y obteniendo la media.

3.5.6 Umbral de dolor a la presión

El umbral de dolor a la presión utilizando el tensiómetro para inducir mialgia y obteniendo la media de la determinación en cada brazo.

3.5.7 Seis minutos marcha

El espacio recorrido en 6 minutos, evaluado sobre tapiz rodante (ProAction. BH Fitness. Modelo G 648 Columbia-Inclinación).

3.5.8 Escalas para evaluación de dolor y catastrofismo

Análisis de dolor con escala analógico visual (EAV), Brief Pain Inventory (BPI) (Cleeland CS. An Acad Med 1994), Chronic Pain Acceptance Questionnaire (CPAQ) (Viane I. Pain 2003), Pain Catastrophizing Scale (PCS) (Van Damme S. Pain. 2002) y McGill Pain Questionnaire (MPQ) (Melzack R. New York. Raven Press 1993).

El Brief Pain Inventory, desarrollado por el Pain Research Group, es un test multidimensional rápido para la medición del dolor que ha demostrado eficacia en diferentes tipos de pacientes. Es un instrumento que se desarrollo para ser utilizado en estudios epidemiológicos y en estudios clínicos para evaluar la efectividad del tratamiento para el dolor. Consta de dos dimensiones "intensidad del dolor" (4 ítems) e "interferencia en las actividades" (7 ítems). Estos 11 ítems proporcionan dos puntuaciones resumen, una para cada dimensión. Esta valoración multidimensional del dolor se aplica habitualmente a pacientes con enfermedades progresivas y más recientemente en la FM.

Sobre el Chronic Pain Acceptance Questionnaire, Viane y colaboradores han estudiado el valor de la aceptación del dolor como pronosticador de bienestar en pacientes con dolor crónico. La aceptación del dolor pronostica el bienestar mental más allá de la severidad del dolor y está fuertemente relacionada con el compromiso en las actividades normales de la vida diaria, y con el reconocimiento de que el dolor no puede cambiarlas.

Pain Catastrophizing Scale es un cuestionario de 13 ítems, divididos en tres subescalas que analizan rumiación, meditación-duda (4 ítems), magnificación o exageración (3 ítems) e impotencia o

indefensión (6 ítems). Es aplicable tanto para sujetos clínicos como no clínicos y su estructura ha sido examinada por Van Damme y colaboradores en diferentes poblaciones, 550 estudiantes sin dolor, 162 pacientes con dolor lumbar crónico y 100 pacientes con FM.

El McGill Pain Questionnaire es un instrumento para la evaluación de aspectos cuantitativos y cualitativos, constituyendo actualmente la escala multidimensional más extensa para la valoración del dolor. Obtiene información de las características del dolor mediante la utilización de 66 adjetivos calificativos en la versión Española, distribuidos en 20 grupos expuestos en orden alfabético, para cada uno de los cuales existe una puntuación, de las que se puede obtener un índice de estimación basado en los valores ordenados de cada descripción para las distintas categorías, solas y combinadas. Consta de varias partes diferenciadas, estimando cuatro posibles categorías: sensorial (grupos 1 a 12), afectivo-motivacional o emocional (grupos 16 al 18), valorativa (grupo 19), miscelánea (grupos 13 a 15), e índice de valoración del dolor total, entendiendo por tal la suma de los puntos de los apartados anteriores.

3.5.8 Evaluación de fatiga

Estudio de fatiga con escala analógico visual (EAV) y con la Fatigue Severity Scale (FSS) (Krupp LB. Arch Neurol 1989). La Fatigue Severity Scale consta de 9 ítems con 7 posibilidades de respuesta, de intensidad creciente y que puntúa de 1 a 7, con una puntuación total que es la suma de todos los ítems, dividiéndose la respuesta numérica total entre 9, con lo que su rango de puntuación posible se establece entre 1 y 7.

3.5.9 Escalas para Análisis de Ansiedad y Depresión

Determinación de ansiedad y depresión con escalas analógico-visuales (EAV), Beck Depression Inventory (BDI) (Beck AT. Arch Gen Psychiatry 1961) y Beck Anxiety Inventory (BAI) (Beck AT. J Consul Clin Psychol 1988).

El Beck Depression Inventory es una escala autoaplicada que produce una estimación numérica de la severidad de la depresión. Los pacientes seleccionan en cada ítem, una de cuatro afirmaciones ordenadas según la severidad del síntoma, de menor a mayor gravedad, con un marco temporal que hace referencia al momento actual y a la semana previa. Su contenido enfatiza mas el componente cognitivo de la depresión, resultando los síntomas somáticos/vegetativos el segundo bloque de mayor peso. De los 21 ítems, 15 hacen referencia a síntomas psicológicos-cognitivos y los 6 restantes a síntomas somáticos-vegetativos. Los puntos de corte usualmente aceptados para graduar la intensidad/severidad son los siguientes: 0-9 puntos: No depresión. 10-18 puntos: Depresión leve. 19-29 puntos: Depresión moderada. ≥ 30 puntos: Depresión grave. Ha sido ampliamente utilizada en pacientes con FM.

El Beck Anxiety Inventory es un inventario autoaplicado de 21 cuestiones que hacen referencia a la última semana y al momento actual, describiendo distintos síntomas de ansiedad y centrándose en los aspectos físicos relacionados con la ansiedad, por lo que este componente esta sobre-representado. Cada ítem puntúa de 0 a 3 y la puntuación total es la suma de todos los ítems. Posee una elevada consistencia interna, se correlaciona bien con otras medidas de ansiedad y puede utilizarse en pacientes con FM.

3.5.10 Evaluación de calidad de sueño

Análisis del sueño valorado con el Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse DJ. Psychiatry Res 1989). Se trata de un cuestionario auto-administrado que consta de 19 ítems auto-evaluados por el paciente y 5 cuestiones evaluadas por el compañero/a de cama, utilizándose estas últimas como información clínica pero que no contribuyen a la puntuación total. Los 19 ítems analizan diferentes factores determinantes de la calidad del sueño, durante el intervalo de un mes, agrupándose en 7 componentes que son: calidad del sueño, latencia del sueño, eficiencia del sueño, duración del sueño, alteraciones del sueño, uso de medicaciones para dormir y disfunción diurna, puntuándose cada componente de 0 a 3, considerando malos dormidores a los que presentan una puntuación igual o mayor de 5.

3.5.11 Análisis del impacto del proceso

Impacto de la enfermedad evaluado con el Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) (Burckhardt CS. J Rheumatol 1991). Especialmente desarrollado para reflejar el estado de salud y cambios en el estado general de pacientes con FM a través del tiempo, precisa unos 5 minutos para completar 10 cuestiones referentes a cuantificar incapacidad funcional, intensidad dolorosa, alteraciones del sueño, rigidez muscular, ansiedad, depresión y percepción personal. Cada uno de los 10 ítems tiene una puntuación máxima posible de 10, por lo que la puntuación máxima total es de 100. Evidentemente las más altas puntuaciones indican un mayor grado de impacto de la enfermedad, que se considera severa a partir de una puntuación de 70. Se ha sugerido como clínicamente significativo un cambio en su puntuación total igual o mayor del 14%.

3.5.12 Evaluación del estado de salud

Estado de salud analizado con el Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ) (Fries JF. Arthritis Rheum 1980). Considerada una herramienta válida, eficaz y sensitiva para medir el estado de salud. En el año 2.003 contaba con una bibliografía de más de 500 citas. Hemos utilizado el HAQ Disability Index, que incluye 20 cuestiones divididas en 8 categorías sobre un periodo de tiempo de una semana y con una puntuación para cada ítem sobre una escala del cero (sin dificultad) al tres

(incapaz de hacerlo). Su confección lleva muy poco tiempo y aunque solo evalúa la función física, es muy utilizado para el estudio de los pacientes con FM.

3.5.13 Análisis de calidad de vida

Calidad de vida con el Medical Outcomes Survey Short Form-36 (SF-36) (Ware JE. Med Care 1992). Se trata de un cuestionario auto-administrado que explora 8 dimensiones del estado de salud física y mental: función física, función social, limitaciones de rol: problemas físicos, limitaciones de rol: problemas emocionales, salud mental, vitalidad, dolor y percepción de salud general. El rango de puntuaciones para cada dimensión oscila de 0 a 100 y se dispone de valores normalizados de referencia en población general.

3.5.14 Evaluación de discapacidad

Discapacidad con la London Handicap Scale (LHS) (Harwood R. Qual Health Care 1994). Un instrumento para la medida de salud general en pacientes con enfermedades crónicas, múltiples o progresivas, diseñado para poder ser autoaplicado y para la evaluación de intervenciones desarrolladas como parte de sus tratamientos, que cuantifica la minusvalía o la discapacidad experimentada por la persona debido a su problema de salud, basándose en el modelo conceptual adoptado en la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud de la OMS. Esta escala analiza seis dimensiones esenciales para la medida de la discapacidad: 1- Movilidad. 2- Independencia física. 3- Ocupación. 4- Integración social. 5- Orientación y 6- Autosuficiencia económica.

3.5.15 Evaluación de respuesta

Como medida asociada de respuesta al tratamiento la Psychological Inflexibility in Pain Scale (PIPS) (Wicksell RK. Eur J Pain 2010). Un cuestionario validado de 12 ítems para evaluar variables diana en tratamientos asociados a la aceptación y compromiso. El instrumento ha mostrado propiedades psicométricas satisfactorias, adecuada consistencia interna y fuerte relación con variables como discapacidad y calidad de vida. Presenta elevada correlación con subescalas del CPAQ y del Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK). Estudios recientes han sugerido su utilidad en el proceso de medida de respuesta al tratamiento en pacientes con dolor crónico (Sara Maurel. BMC Musculoskelet Disord 2011).

3.5.16 Impresión subjetiva de mejoría

Impresión subjetiva de mejoría al finalizar la terapia, definida como positiva si el paciente presentaba una mejoría del dolor igual o superior al 30%, una mejoría de la función física igual o superior al 10% y una mejoría en el sueño o en la fatiga igual o superior al 30%.

3.5.17 Hoja de recogida de datos y síntomas

Hoja de evaluación global que recoge, junto a los datos sociodemográficos, una lista de 79 síntomas que se han descrito asociados a la FM. Hoja de recogida de datos, en la que se recogieron los datos de filiación, sociodemográficos y los valores de todas las variables analizadas a lo largo del período de estudio.

3.6 Análisis estadístico

Las diferencias existentes en las variables socio-demográficas recogidas (edad, tiempo de duración de la enfermedad, índice de masa corporal, estado civil, nivel de estudios, nivel de ingresos económicos, empleo, concesión de incapacidad laboral, presencia de trauma emocional, existencia de abuso físico durante la infancia, maltrato físico, fumador, bebedor,….) fueron analizadas utilizando el test t de Student. Las variables categóricas se presentaron como número (%) y las variables cuantitativas como media ± desviación estándar. Las diferencias entre variables basales, según el grupo de asignación, fueron examinadas vía test exacto de Fisher para variables categóricas y test t de Student para variables cuantitativas. Los efectos de la terapia sobre los diferentes cuestionarios llevados a cabo en el seguimiento, fueron estudiados utilizando análisis de covarianza (ANCOVA) ajustando por sexo, edad, índice de masa corporal y medidas basales.

El análisis estadístico se realizó con el software Stata 12/E (Stata Corporation. College Station, TX, US). Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

4. Resultados

Las 110 mujeres y los 10 varones incluídos en el estudio presentaban una edad media de 53,54 años. La mayor parte de los pacientes estaban desempleados o parados por más de 6 meses (50%), casados (62,5%) y con nivel de estudios primarios (32,5%). Las principales características socio-demográficas de la población estudiada se recogen en la TABLA 1.

TABLA 1. Variables socio-demográficas de los 120 pacientes participantes en el estudio

Variables socio-demográficas	**%**
Sexo	110 mujeres/10 varones
Edad media (dt)	53,54 (11,07)
Profesión	
Empleado	26,66%
Desempleado/Parado por mas de 6 meses	50%
Discapacidad/Pensionista	23,33%
Estado civil	
Soltero	9,16%
Pareja de hecho	1,66%
Casado	62,5%
Viudo	5%
Separado	4,16%
Divorciado	0,83%
Nivel de estudios	
Escuela primaria	32,5%
Enseñanza secundaria	18,33%
Universitario	10,83%
Formación profesional	19,16%

Los pacientes presentaban una media en el índice de masa corporal de 27,65 y el retraso medio del diagnóstico de la enfermedad desde el inicio de los síntomas era de casi 11 años. La mayoría de los pacientes realizaban una actividad física moderada (48,3%), no eran fumadores (48,3%) ni bebedores (69%), declaraban un nivel de ingresos por debajo de 8000 € al año (30%), casi la mitad

referían la existencia de trauma emocional (41,6%) y un 7% había presentado abuso sexual durante la infancia. Los factores de riesgo y factores asociados se recogen en la TABLA 2.

TABLA 2. Factores de riesgo y factores asociados de los 120 pacientes incluidos en el estudio

Variables analizadas	
Actividad física	
Vida sedentaria	25,83%
Actividad física moderada	48,33%
Actividad física intensa	3,33%
Practica relajación	15,83%
Yoga	6,66%
Tabaco	
No Fumador	48,33%
Exfumador	10,83%
Entre 1 y 10 cigarrillos/día	9,16%
De 10 a 20 cigarrillos/día	10,83%
Más de 20 cigarrillos/día	4,16%
Alcohol	
No bebedor	69,16%
Entre 1 y 2 vasos de vino/día	8,33%
Entre 2 y 4 vasos de vino/día	0%
Mas de 4 vasos de vino/día	0,83%
Entre 1 y 2 vasos de bebida blanca/día	0%
Mas de 2 vasos de bebida blanca/día	1,66%
Nivel de ingresos anuales	
Menos de 8000 €/año	30%
Entre 8000 y 15000 €/año	25,83%
Entre 15000 y 25000 €/año	16,66%
Mas de 25000 €/año	8,5%
Trauma Emocional	41,66%
Maltrato físico	5,83%
Abuso sexual durante la infancia	6,66%
Indice de Masa Corporal (dt)	27,65 (5,02)
Retraso medio en el diagnóstico en años (dt)	10,98 (8,8)

Los valores medios para las diferentes evaluaciones obtenidas en los 120 pacientes eran las siguientes: número de síntomas asociados al dolor 46,45, EAV de depresión 6,57, EAV de dolor 7,83, EAV de dificultad laboral 8, EAV de ansiedad 7,29, EAV de fatiga 8,55, Beck Depression Inventory 26,16, Fibromyalgia Impact Questionnaire 73,16, Health Assessment Questionnaire 1,69, función física (SF-36) 26,68, limitaciones de rol por problemas físicos (SF-36) 6,12, Dolor (SF-36) 18,92, percepción de salud general (SF-36) 22,19, vitalidad (SF-36) 14,74, función social (SF-36) 37,88, limitaciones de rol por problemas emocionales (SF-36) 24,14, salud mental (SF-36) 38,22, Fatigue Severity Scale 6,31, Beck Anxiety Inventory 34,6, Pittsburgh Sleep Quality Index 14,03, McGill Pain Questionnaire 40,75, Pain Catastrophizing Scale 33,55, London Handicap Scale 59,11, Disposición para las actividades del Chronic Pain Acceptance Questionnaire 24,16, aceptación del dolor del Chronic Pain Acceptance Questionnaire 16,92, intensidad del dolor del Brief Pain Inventory 6,89, interacción con actividades del Brief Pain Inventory 7,38, puntuación miálgica de los 6 tender points 4,15, umbral del dolor a la presión 76,34, fuerza de prensión 87,84, espacio recorrido en 6 minutos 81,06 m., evitación de la Psychological Inflexibility in Pain Scale 42,26, fusión cognitiva de la Psychological Inflexibility in Pain Scale 22,44 y número de tender points: 17,92. Las características generales de la población estudiada, expresadas como valores medios y desviación típica, se recogen en la TABLA 3.

TABLA 3. Datos de la población global. Valores expresados en media (dt)

Datos analizados	Media (dt)
Número de síntomas	46,45 (14,49)
Escala Analógico Visual de depresión	6,57 (2,84)
Escala Analógico Visual de dolor	7,83 (1,66)
Escala Analógico Visual de dificultad laboral	8 (1,72)
Escala Analógico Visual de ansiedad	7,29 (2,28)
Escala Analógico Visual de fatiga	8,55 (1,71)
Beck Depression Inventory	26,16 (11,56)
Fibromyalgia Impact Questionnaire	73,16 (14,66)
Stanford Health Assessment Questionnaire	1,69 (0,52)
Función física	26,68 (16,69)
Limitaciones de rol: Problemas físicos	6,12 (19,68)
Dolor (SF-36)	18,92 (15,14)
Percepción de salud general	22,19 (12,96)
Vitalidad	14,74 (14,03)
Función social	37,88 (26,89)
Limitaciones de rol: Problemas emocionales	24,14 (38,81)
Salud mental	38,22 (21,15)
Fatigue Severity Scale	6,31 (1,03)
Beck Anxiety Inventory	34,60 (12,68)
Pittsburgh Sleep Quality Index	14,03 (3,6)
McGill Pain Questionnaire	40,75 (7,61)
Pain Catastrophizing Scale	33,55 (13,02)
London Handicap Scale	59,11 (13,28)
Disposición para las actividades. CPAQ	24,16 (15,64)
Aceptación del dolor. CPAQ	16,92 (9,68)
Intensidad del dolor. Brief Pain Inventory	6,89 (1,44)
Interferencia del dolor. Brief Pain Inventory	7,38 (1,68)
Puntuación miálgica	4,15 (2,57)
Umbral de dolor a la presión	76,34 (34,82)
Fuerza de prensión	87,84 (37,14)
Espacio recorrido en 6 minutos	81,06 (72,46)
Evitación. Psychological Inflexibility in Pain Scale	42,26 (11,25)
Fusión cognitiva. Psychological Inflexibility in Pain Scale	22,44 (4,76)
Número de Tender Points	17,92 (0,47)

Tras la aleatorización, 54 mujeres y seis hombres se incluyeron en el grupo de Punción Seca y 56 mujeres y 4 hombres en el Grupo Control. Existían diferencias significativas en la edad de los pacientes, de manera que el grupo de punción seca presentaba estadísticamente mayor edad (media 50,82 en los controles versus 56,26 en PS, p = 0.01), y mayor puntuación de dolor obtenida con el McGill Pain Questionnaire (media 42,44 para los controles versus 39,06 para PS, p = 0.03).

No existían diferencias significativas en el índice de masa corporal (media 28,15 en los controles versus 27,13 en PS), ni en el tiempo medio de retraso en el diagnóstico de la enfermedad (media 10,08 años para controles versus 11,88 para PS), número de síntomas (media 49 para los controles versus 43,7 para PS), EAV de depresión (media 6,37 para los controles versus 6,78 para PS), EAV de dolor (media 7,95 para los controles versus 7,70 para PS), EAV de dificultad laboral (media 8,1 para los controles versus 7,89 para PS), EAV de ansiedad (media 7,37 para los controles versus 7,21 para PS), EAV de fatiga (media 8,70 para los controles versus 8,40 para PS), puntuaciones de depresión del Beck Depression Inventory (media 26,7 para los controles versus 25,65 para PS), impacto de la enfermedad evaluado con el Fibromyalgia Impact Questionnaire (media 73,3 para los controles versus 73 para PS), estado de salud con el HAQ (media 1,68 para los controles versus 1,70 para PS), función física (media 26,56 para los controles versus 26,80 para PS), limitaciones de rol por problemas físicos (media 5,72 para los controles versus 6,5 para PS), dolor del SF-36 (media 17,29 para los controles versus 20,5 para PS), percepción de salud general (media 22,39 para los controles versus 22 para PS), vitalidad (media 12,29 para los controles versus 17,1 para PS), función social (media 36,45 para los controles versus 39,25 para PS), limitaciones de rol por problemas emocionales (media 24,99 para los controles versus 23,32 para PS), salud mental (media 39,20 para los controles versus 37,28 para PS), fatiga con la Fatigue Severity Scale (media 6,46 para los controles versus 6,17 para PS), ansiedad evaluada con el Beck Anxiety Inventory (media 35,06 para los controles versus 34,16 para PS), calidad de sueño evaluado con el Pittsburgh Sleep Quality Index (media 14,42 para los controles versus 13,63 para PS), catastrofismo con la Pain Catastrophizing Scale (media 34,06 para los controles versus 33,08 para PS), nivel de discapacidad con La London Handicap Scale (media 59,76 para los controles versus 58,45 para PS), disposición para las actividades del CPAQ (media 23,61 para los controles versus 24,70 para PS), aceptación del dolor con el CPAQ (media 17,78 para los controles versus 16,1 para PS), dolor evaluado con el Brief Pain Inventory (media 6,93 controles versus 6,85 PS para intensidad de dolor; media 7,43 controles versus 7,33 PS para interferencia del dolor), puntuación miálgica (media 3,67 para los controles versus 4,61 para PS), umbral de dolor a la presión (media 76,37 para los controles versus 76,32 para PS), fuerza de prensión (media 87,52 para los controles versus 88,14 para PS), espacio recorrido en seis minutos (media 76,25 para los controles versus 85,69 para PS), evitación del PIPS (media 42,83 en los controles versus 41,71 para PS), fusión

cognitiva del PIPS (media 22,5 para los controles versus 22,38 para PS) y número de tender points (18 para los controles versus 17,84 para PS). TABLA 4.

TABLA 4. Datos de la población tras la aleatorización. Valores expresados en media (dt)

Datos analizados	Punción seca	Controles	p
Mujer/hombre	54 mujeres/6 hombres	56 mujeres/4 hombres	
Edad	56,26 (12,03)	50,82 (9,36)	0.01
Retraso en el diagnóstico en años	11,88 (9,86)	10,08 (7,74)	
Indice de Masa Corporal	27,13 (4,31)	28,15 (5,61)	0.3
Número de síntomas	43,76 (14,74)	49,08 (13,9)	0.07
Escala Analógico Visual de depresión	6,78 (2,74)	6,37 (2,96)	0.4
Escala Analógico Visual de dolor	7,70 (2,04)	7,95 (1,2)	0.4
Escala Analógico Visual de dificultad laboral	7,89 (1,82)	8,1 (1,64)	0.5
Escala Analógico Visual de ansiedad	7,21 (2,34)	7,37 (2,24)	0.7
Escala Analógico Visual de fatiga	8,40 (1,99)	8,70 (1,39)	0.3
Beck Depression Inventory	25,65 (12,12)	26,70 (11,04)	0.6
Fibromyalgia Impact Questionnaire	73,01 (15,61)	73,30 (13,84)	0.9
Stanford Health Assessment Questionnaire	1,7 (0,55)	1,68 (0,5)	0.8
Función física	26,8 (17,8)	26,56 (15,64)	0.9
Limitaciones de rol: Problemas físicos	6,5 (21,31)	5,72 (18,04)	0.8
Dolor (SF-36)	20,5 (16,52)	17,29 (13,54)	0.2
Percepción de salud general	22 (13,96)	22,39 (11,98)	0.8
Vitalidad	17,1 (14,1)	12,29 (13,68)	0.09
Función social	39,25 (26,36)	36,45 (27,63)	0,6
Limitaciones de rol: Problemas emocionales	23,32 (39,4)	24,99 (38,58)	0.8
Salud mental	37,28 (21,23)	39,20 (21,24)	0.6
Fatigue Severity Scale	6,17 (1,24)	6,46 (0,74)	0.1
Beck Anxiety Inventory	34,16 (14,24)	35,06 (11)	0.7
Pittsburgh Sleep Quality Index	13,63 (3,55)	14,42 (3,63)	0.3
MGill Pain Questionnaire	39,06 (8,02)	42,44 (6,86)	0.03
Pain Catastrophizing Scale	33,08 (13,19)	34,06 (12,95)	0.7
London Handicap Scale	58,45 (14,85)	59,76 (11,68)	0.6
Disposición para las actividades. CPAQ	24,70 (16,17)	23,61 (15,22)	0.7
Aceptación del dolor. CPAQ	16,1 (9,12)	17,78 (10,26)	0.4
Intensidad del dolor. BPI	6,85 (1,57)	6,93 (1,31)	0.7
Interferencia del dolor BPI	7,33 (1,7)	7,43 (1,67)	0.7
Puntuación miálgica	4,61 (2,82)	3,67 (2,21)	0.06
Umbral de dolor a la presión	76,32 (36,42)	76,37 (33,43)	0.9
Fuerza de prensión	88,14 (34,4)	87,52 (40,13)	0.9
Espacio recorrido en 6 minutos	85,69 (72,92)	76,25 (72,39)	0.5
Evitación. PIPS	41,71 (10,7)	42,83 (11,88)	0.6
Fusión cognitiva. PIPS	22,38 (4,79)	22,5 (4,77)	0.9
Número de Tender Points	17,84 (0,66)	18 (0)	0.1

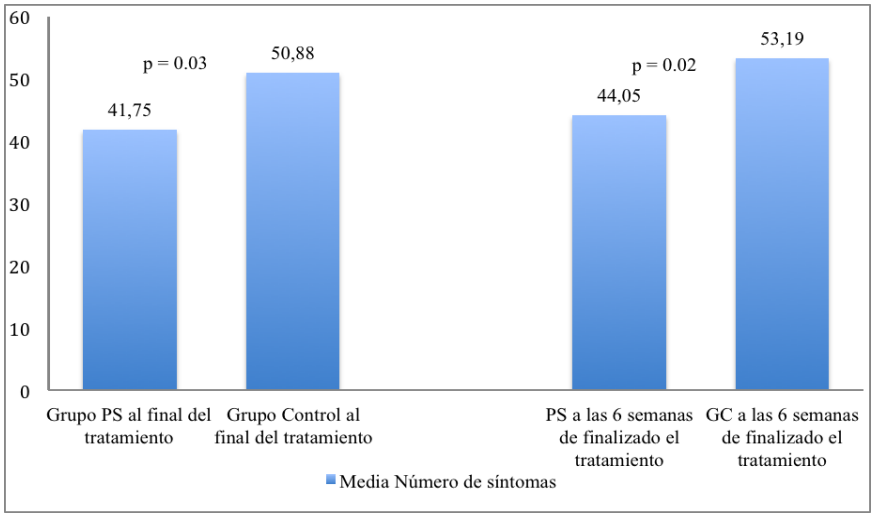
Del total de 120 pacientes, diez pacientes del grupo control y otros diez del grupo de PS no concluyeron el estudio. De los 10 pacientes del grupo de PS que no finalizaron el estudio, cinco fueron excluidos por mala tolerancia a la técnica y cinco por no acudir a todas las sesiones.

Una vez ajustados los pacientes por edad, sexo, índice de masa corporal, estado civil, nivel de estudios, ingesta de alcohol y nivel de ingresos, el grupo de Punción Seca presentaba mejorías estadisticamente significativas respecto a los controles en varios de los parámetros analizados:

1- Número de síntomas

Tras seis semanas de tratamiento, el grupo de PS presentaba una disminución en el número de síntomas que resultaba estadísticamente significativo respecto a los controles (media 41,75 versus 50,88; p = 0.03). Seis semanas después de terminado el tratamiento, persistía una disminución estadísticamente significativa en el número de síntomas respecto a los controles (media 44,05 versus 53,19; p = 0.02). Figura 4.

Figura 4. Número de síntomas al final de la terapia y a las 6 semanas de su finalización

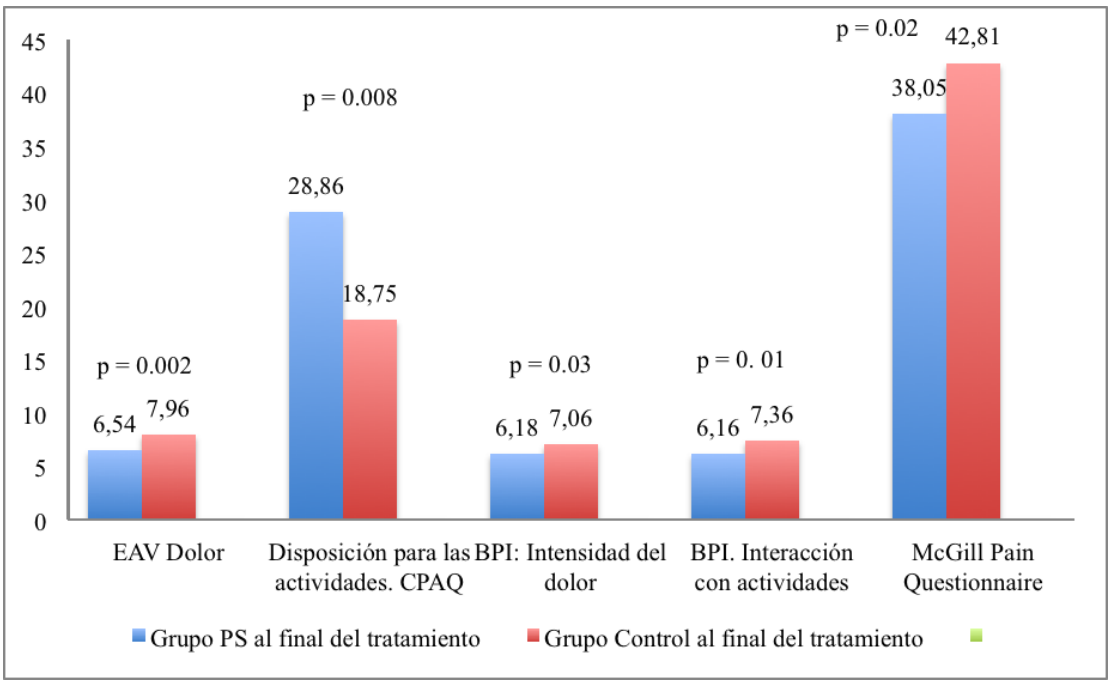


2- Dolor y aceptación

Tras seis semanas de tratamiento el grupo de PS presentaba mejorías significativas respecto a los controles en parámetros de dolor: EAV dolor (media 6,54 en PS versus 7,96 en grupo control; p = 0.002), McGill Pain Questionnaire (media 38,05 versus 42,81; p = 0.02), Brief Pain Inventory

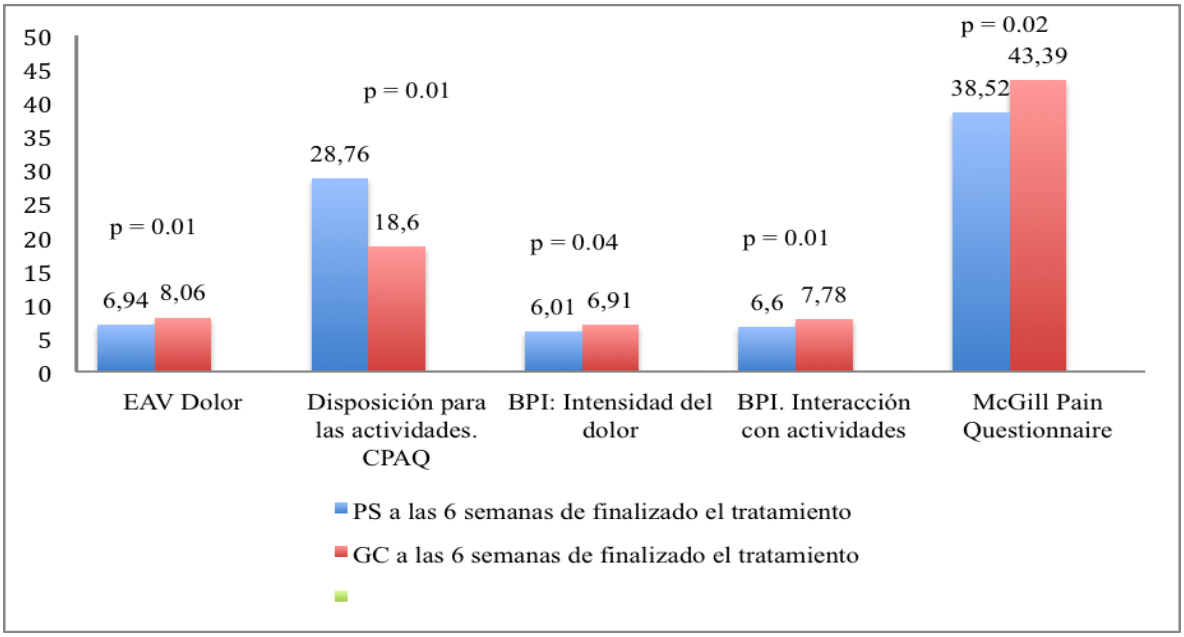
intensidad del dolor (media 6,18 versus 7,06; p = 0.03) y BPI interacción del dolor con actividades (media 6,16 versus 7,36; p = 0.01), así como en parámetros de aceptación: Disposición para las actividades del CPAQ (media 28,86 versus 18,75; p = 0.008). Figura 5.

Figura 5. Diferencias significativas en dolor y aceptación al finalizar la terapia



A las seis semanas de finalizado el tratamiento, la mejoría del dolor y de la aceptación continuaba resultando significativa, respecto a los controles en los mismos parámetros: EAV de dolor (media 6,94 versus 8,06; p = 0.01), McGill Pain Questionnaire (media 38,52 versus 43,39; p = 0.02), disposición para las actividades del CPAQ (media 28,76 versus 18,6; p = 0.01), intensidad del dolor del BPI (media 6,01 versus 6,91; p = 0.04), e interacción del dolor con actividades del BPI (media 6,6 versus 7,78; p = 0.01). Figura 6

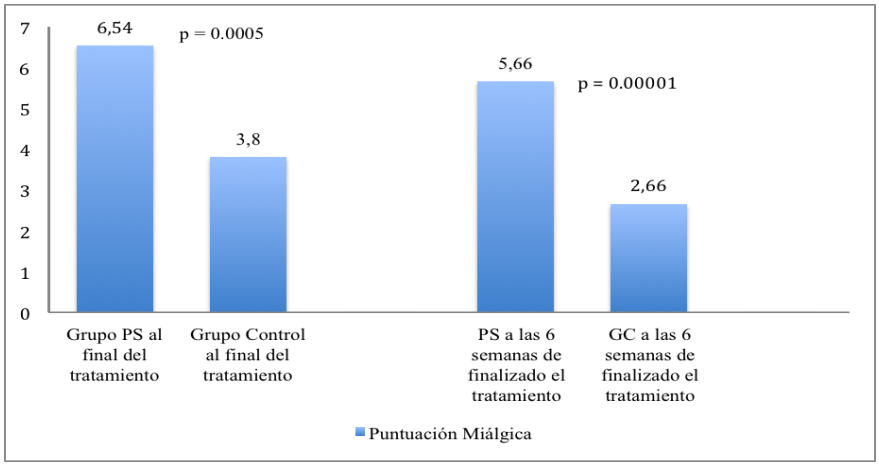
Figura 6. Diferencias significativas en dolor y aceptación a las seis semanas de finalizada la terapia.



3- Puntuación Miálgica:

Al final de la terapia, el grupo de PS mostraba diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control (media 6,54 en PS versus 3,8 en el grupo control; p = 0.0005). La diferencia significativa entre ambos grupos persistía a las 6 semanas de finalizada la terapia (media 5,66 para el grupo de PS versus 2,66 para el grupo control; p = 0.00001). Figura 7

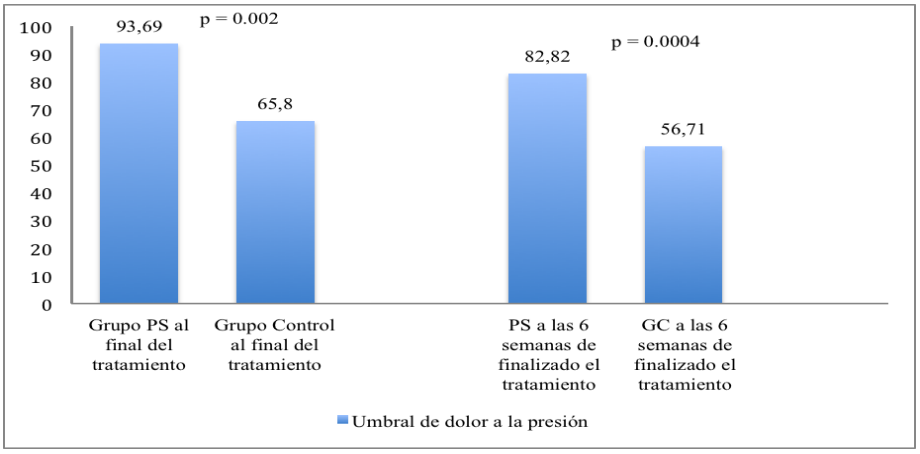
Figura 7. Diferencias significativas en la puntuación miálgica



4- Umbral de dolor a la presión

Al final de la terapia, el grupo de PS mostraba diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control en el umbral de dolor a la presión (media 93,69 para PS versus 65,80 en los controles; p = 0.002). La diferencia significativa persistía a las 6 semanas de finalizada la terapia (media 82,82 para el grupo de PS versus 56,71 en el grupo control; p = 0.0004). Figura 8.

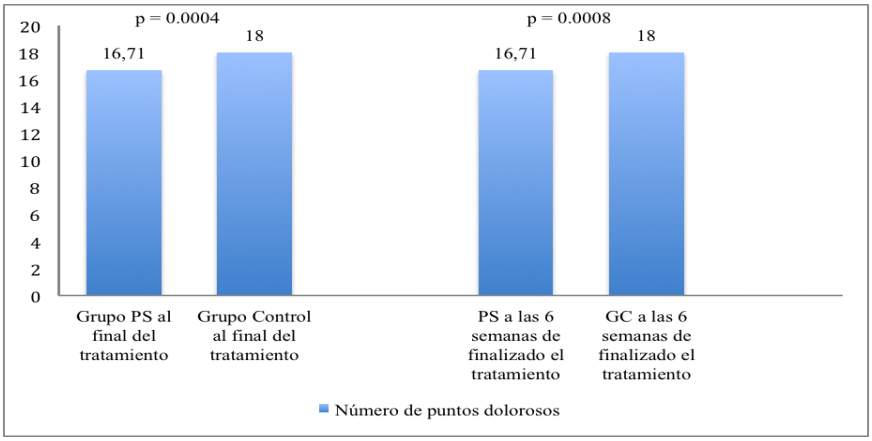
Figura 8. Diferencias significativas en el umbral de dolor a la presión.



5- Número de puntos dolorosos

Al final de la terapia, el grupo de PS mostraba diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control en el número de puntos dolorosos (media 16,71 para PS versus 18 en el grupo control; p = 0.0004). Esta diferencia significativa se mantenía a las 6 semanas de finalizada la terapia (media 16,71 en el grupo de PS versus 18 en el grupo control; p = 0.0008). Figura 9.

Figura 9. Diferencias significativas en el número de puntos dolorosos



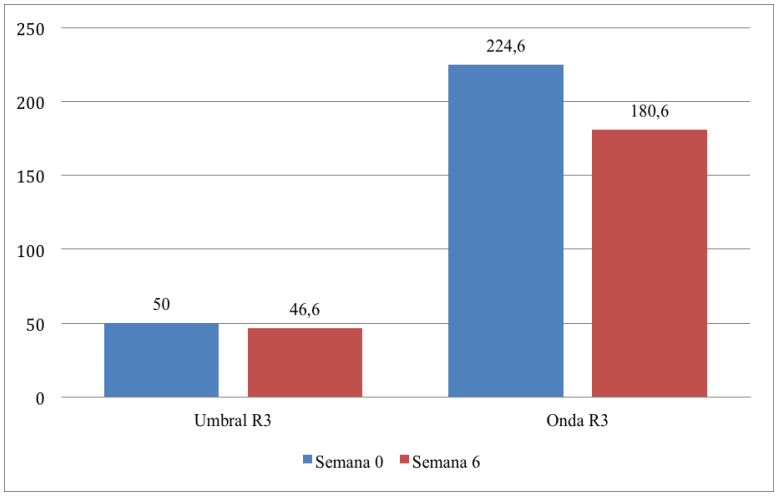
6- Reflejo de Flexión Nociceptivo

Como marcador fisiológico específico y objetivo de la sensación dolorosa, en 10 pacientes del grupo de PS se analizó el Reflejo Nociceptivo de Flexión antes del inicio de la terapia (semana 0) y al finalizar las sesiones de PS (semana 6). Aunque tras la terapia se observaba una disminución en el umbral R3 y en la onda R3, las diferencias no resultaban significativas. TABLA 5. Figura 10.

TABLA 5. Media y desviación típica (dt) del umbral R3 y de la onda R3 al inicio del estudio y tras terapia con PS

Parámetros	PS semana 0 (dt)	PS semana 6 (dt)	p
Umbral R3	50 (17,32)	46.66 (5,77)	0.8
Onda R3	224.66 (47,64)	180.66 (49,74)	0.1

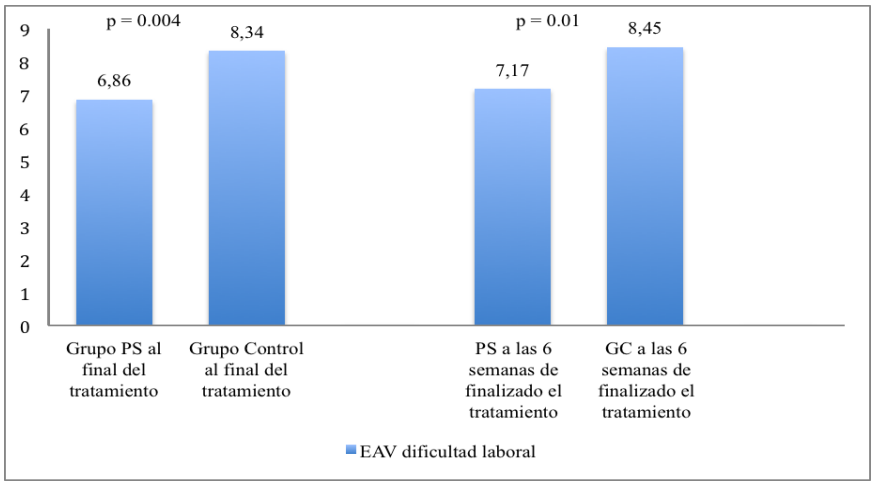
Figura 10. Umbral R3 y onda R3 al inicio y tras la la terapia de Punción Seca



7- Dificultad laboral

Al final de la terapia con PS existía una diferencia estadísticamente significativa en la EAV de dificultad laboral (media 6,86 para el grupo de PS versus 8,34 en grupo control; p = 0.004), que se mantenía significativa a las seis semanas de terminado el tratamiento (media 7,17 versus 8,45; p = 0.01). Figura 11

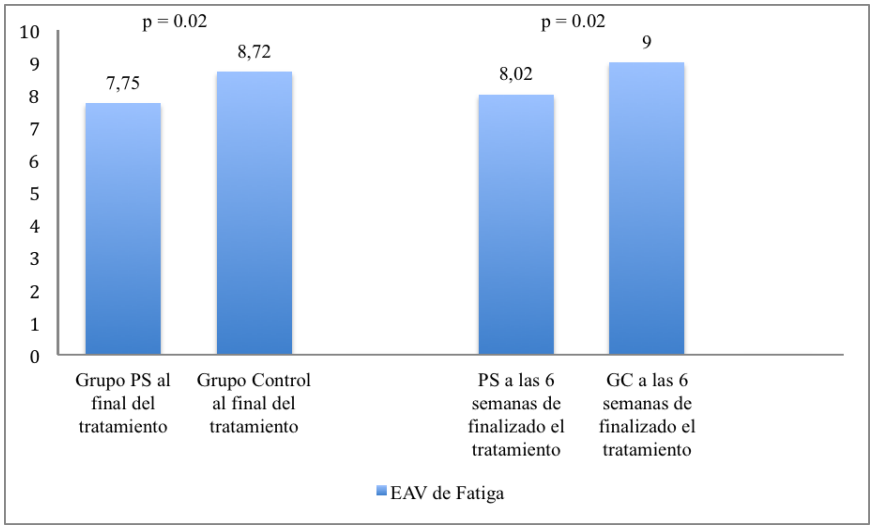
Figura 11. Diferencias significativas en la EAV de dificultad laboral



8- Fatiga

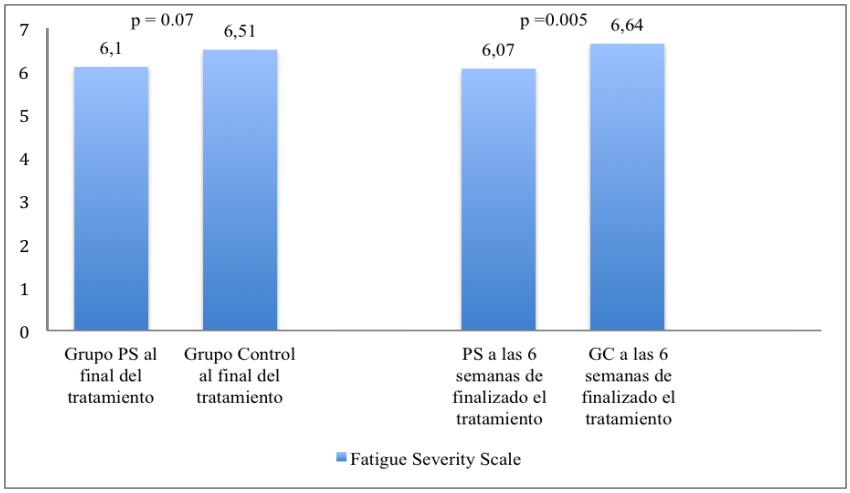
Tras las 6 semanas de terapia, el grupo de PS presentaba una disminución estadísticamente significativa en la EAV de fatiga respecto al grupo control (media 7,75 en el grupo de PS versus 8,72 en grupo control; p = 0.02), que se mantenía significativa a las 6 semanas de finalizada la terapia (media 8,02 para el grupo de PS versus 9 para el grupo control; p = 0.02). Figura 12.

Figura 12. Diferencias significativas en la EAV de Fatiga



Aunque la puntuación obtenida con la Fatigue Severity Scale resultaba menor para el grupo de PS, las diferencias al finalizar la terapia no mostraban significación estadística (media 6,1 para PS versus 6,51 para el grupo control; p = 0.07). A las 6 semanas de finalizada la terapia si existían diferencias estadísticamente significativas en la Fatigue Severity Scale (media 6,07 para el grupo de PS versus 6,64 para el grupo control; p = 0.005). Figura 13.

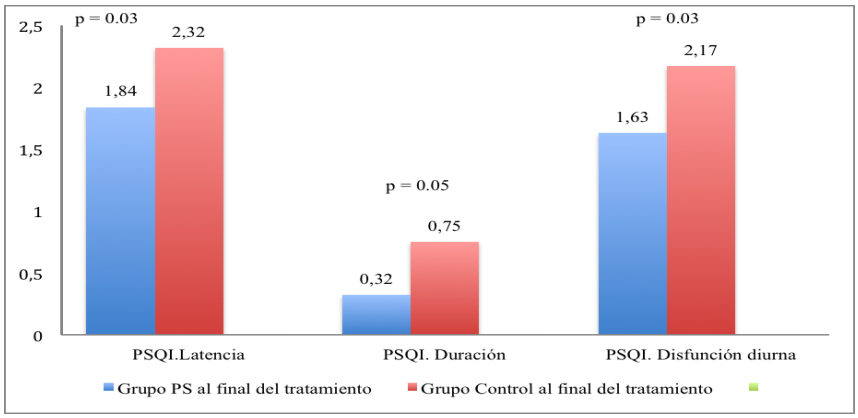
Figura 13. Diferencias en el Fatigue Severity Scale.



9- Sueño

Tras las 6 semanas de terapia, el grupo de PS presentaba mejoría significativa en la latencia del sueño (media 1,84 en grupo de PS versus 2,32 en el grupo control; p = 0.03), duración del sueño (media 0,32 en grupo PS versus 0,75 en grupo control; p = 0.05) y disfunción diurna (media 1,63 en grupo de PS versus 2,17 en el grupo control; p = 0.03). Figura 14

Figura 14. Diferencias significativas en componentes del sueño

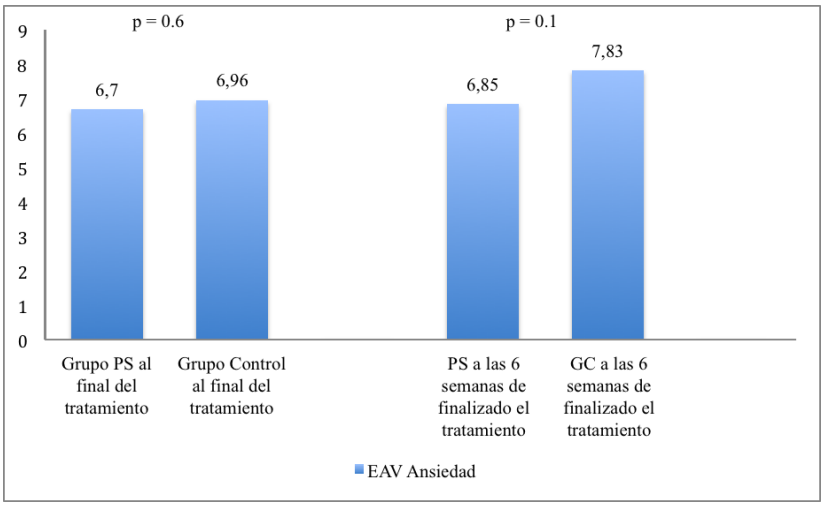


A las 6 semanas de finalizado el tratamiento, los pacientes del grupo de PS mostraban mejor índice de calidad de sueño que el grupo control, aunque las diferencias no alcanzaban significación estadística (media 12,32 en grupo de PS versus 14,25 en grupo control; p = 0.08).

10- Ansiedad

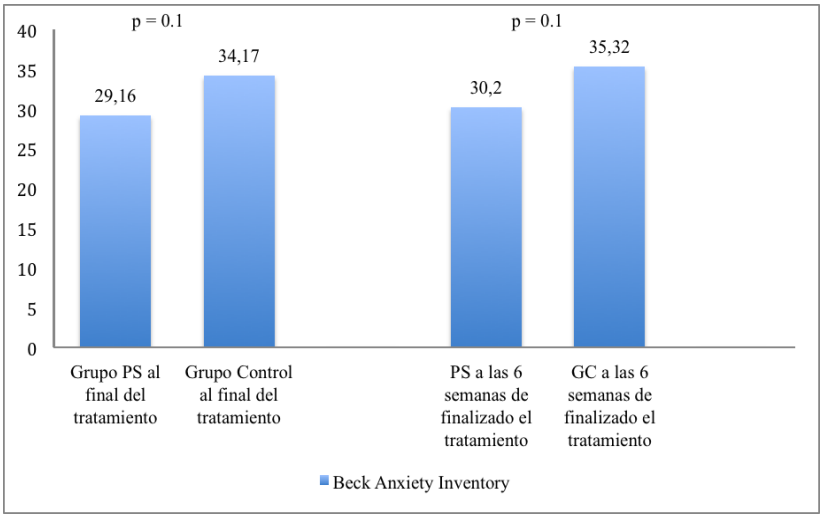
Tras las 6 semanas de terapia, el grupo de PS presentaba menores valores en la EAV de ansiedad que los controles, pero sin que la diferencia alcanzara significación estadística (media 6,7 en el grupo de PS versus 6,96 en el grupo control; p = 0.6). A las 6 semanas de finalizada la terapia, el grupo de pacientes que realizaba PS mantenía niveles menores en la EAV de ansiedad que el grupo control, pero sin alcanzar significación estadística (media 6,85 en el grupo de PS versus 7,83 en el grupo control; p = 0.1). Figura 15

Figura 15. EAV de ansiedad al final de la terapia y a las 6 semanas de su finalización



Las puntuaciones obtenidas con el Beck Anxiety Inventory al final de la terapia eran menores en el grupo de PS que en el grupo control, pero sin alcanzar significación estadística (media 29,16 en el grupo PS versus 34,17 en el grupo control; p = 0.1). A las seis semanas de finalizada la terapia, persistía una disminución en la puntuación de ansiedad, pero que tampoco resultaba estadísticamente significativa (media 30,02 en el grupo de PS versus 35,32 en el grupo control; p = 0.1). Figura 16

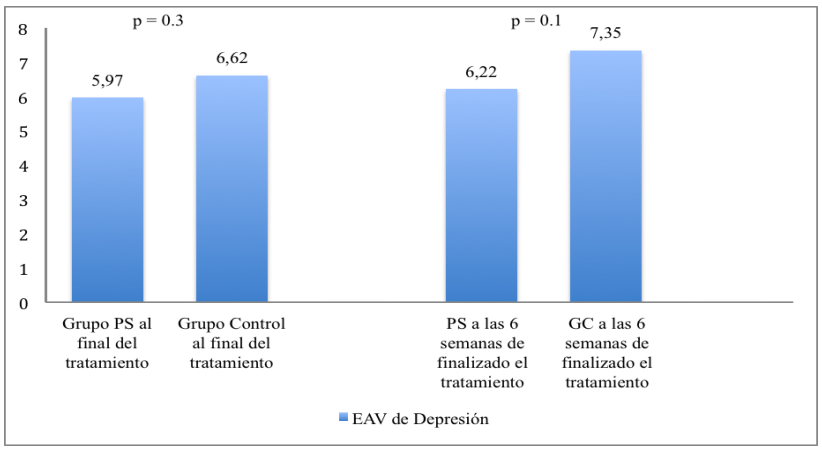
Figura 16. Puntuaciones del BAI al final de la terapia y a las 6 semanas de su finalización



11- Depresión

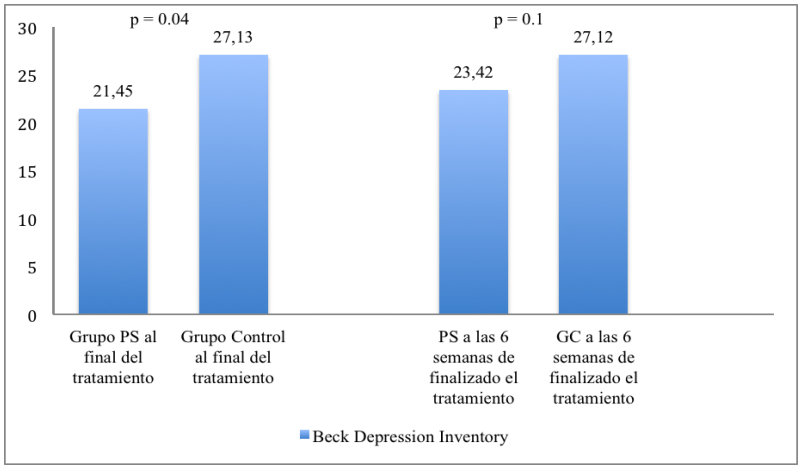
A la finalización de la terapia con PS, la EAV de depresión presentaba menor valor en el grupo de PS que en el grupo control, pero sin que la diferencia resultara significativa (media 5,97 en el grupo de PS versus 6,62 en el grupo control; p = 0.3). A las 6 semanas de finalizada la terapia, la EAV de depresión continuaba con valores menores en el grupo de PS que en el grupo control, pero la diferencia tampoco alcanzaba significación estadística (media 6,22 en el grupo de PS versus 7,35 en el grupo control; p = 0.1). Figura 17

Figura 17. EAV de depresión al final de la terapia y a las 6 semanas de su finalización



Al finalizar la terapia, los pacientes del grupo de PS presentaban una disminución estadísticamente significativa en el nivel de depresión evaluado con el Beck Depression Inventory (media 21,45 en el grupo de PS versus 27,13 en el grupo control; p = 0.04), que no se mantenía estadísticamente significativa a las 6 semanas de finalizada la terapia (media 23,42 en el grupo de PS versus 27,12 en el grupo control; p = 0.1). Figura 18

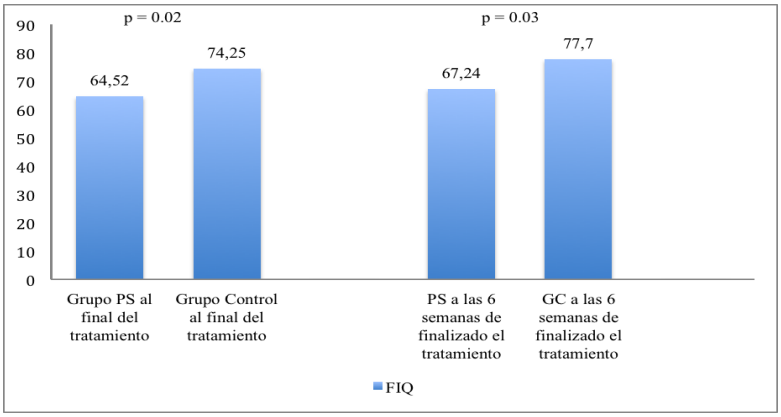
Figura 18. BDI al final de la terapia y a las seis semanas de su finalización



12- Impacto de la enfermedad

Al finalizar el periodo de terapia, el grupo de PS mostraba una disminución del impacto de la enfermedad, evaluado con el FIQ, significativamente diferente al obtenido en el grupo control (media 64,52 en el grupo de PS versus 74,25 en el grupo control; p = 0.02). Esta diferencia se mantenía significativa a las 6 semanas de finalizada la terapia (media 67,24 en el grupo de PS versus 77,7 en el grupo control; p = 0.03). Figura 19

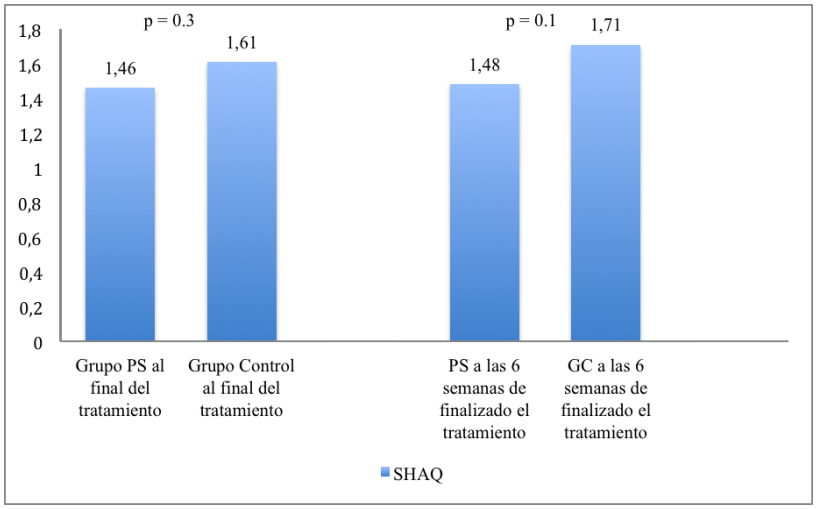
Figura 19. Diferencias significativas en el FIQ al final de la terapia y a las 6 semanas de la finalización



13- Estado de salud

Tanto al terminar la terapia, como a las seis semanas de su finalización, el grupo de PS presentaba mejores puntuaciones en el Stanford Health Assessment Questionnaire que el grupo control, aunque las diferencias encontradas no resultaban significativas (media 1,46 para el grupo de PS al finalizar la terapia versus 1,61 para el grupo control; p = 0.3; y media 1,48 para el grupo de PS a las 6 semanas de finalizada la terapia versus 1,71 para el grupo control; p = 0.1). Figura 20

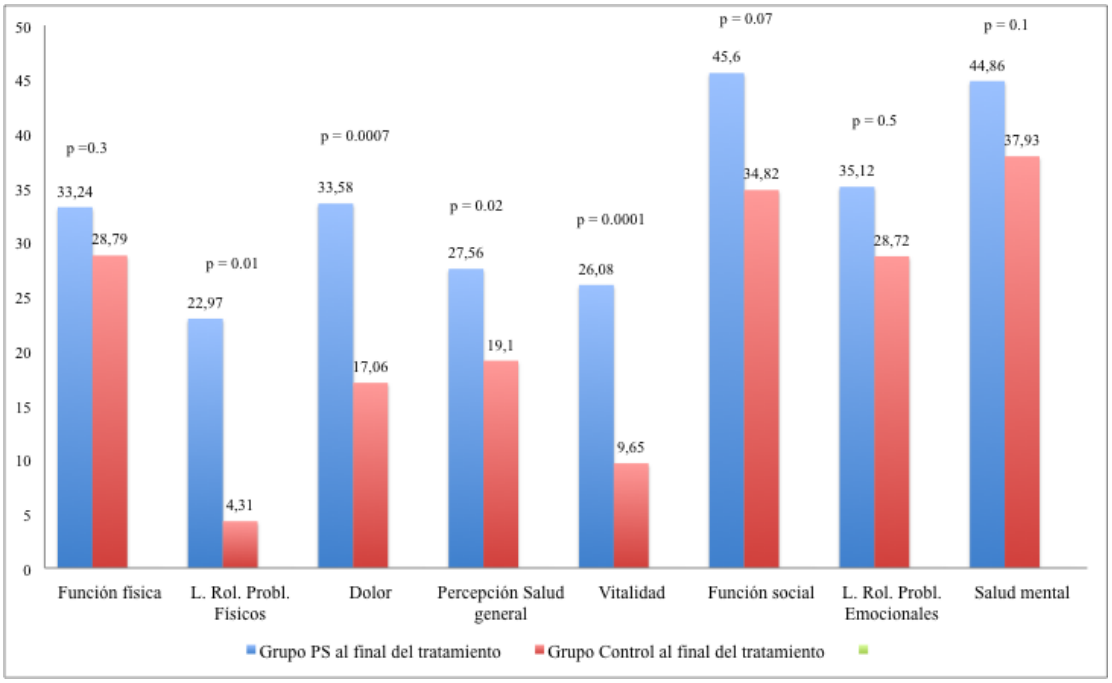
Figura 20. SHAQ al final de la terapia y a las 6 semanas de la finalización



14- Calidad de vida

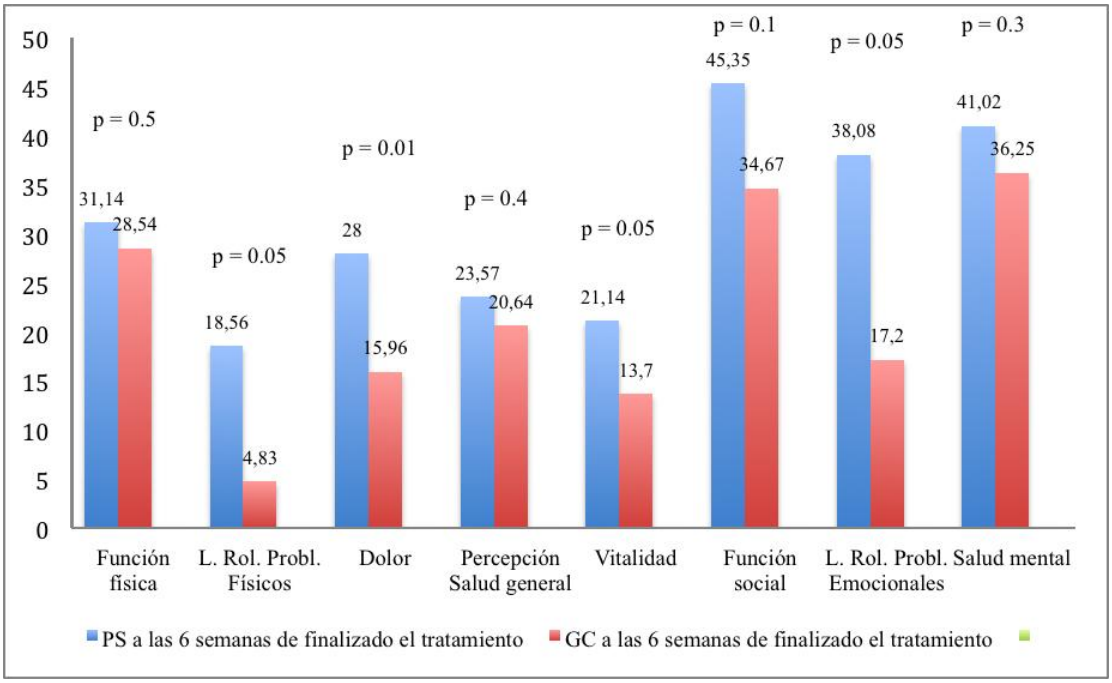
Al final de la terapia, las 8 dimensiones analizadas con el SF-36 presentaban mejores puntuaciones en el grupo de PS que en el grupo control. Las diferencias resultaban estadísticamente significativas para las limitaciones de rol por problemas físicos (media 22,97 para el grupo de PS versus 4,31 para el grupo control; p = 0.01), dolor (media 33,58 para PS versus 17,06 en grupo control; p = 0.0007), percepción de salud general (media 27,56 en el grupo PS versus 19,10 en el grupo control; p = 0.02) y vitalidad (media 26,08 para PS versus 9,65 para el grupo control; p = 0.0001). Figura 21

Figura 21. SF-36 al final de la terapia



A las seis semanas de finalizada la terapia el grupo de PS presentaba mejores puntuaciones que el grupo control en las 8 dimensiones analizadas por el SF-36. Las diferencias resultaban estadísticamente significativas para las limitaciones de rol por problemas físicos (media 18,57 en el grupo de PS versus 4,83 en el grupo control; p = 0.05), dolor (media 28 para el grupo de PS versus 15,96 en el grupo control; p = 0.01), vitalidad (media 21,14 para el grupo de PS versus 13,70 para el grupo control; p = 0.05) y limitaciones de rol por problemas emocionales (media 38,08 para el grupo de PS versus 17,2 para el grupo control; p = 0.05). Figura 22

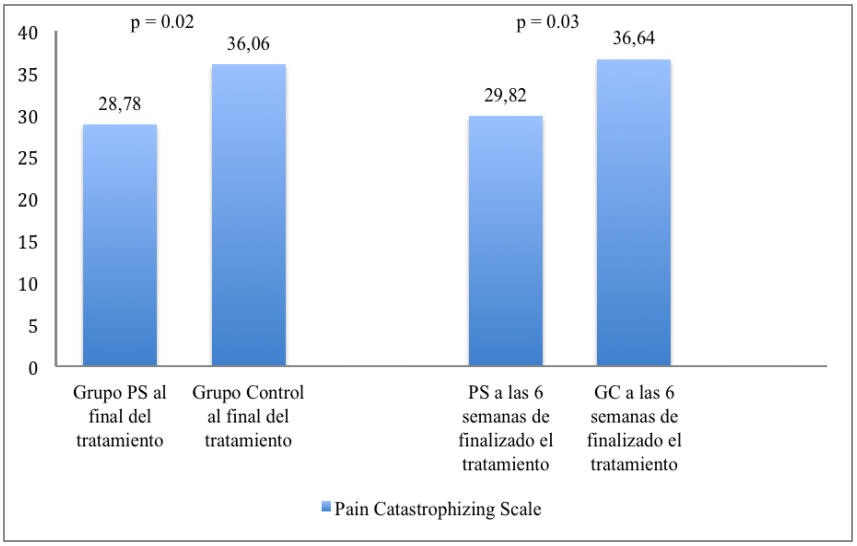
Figura 22. SF-36 a las seis semanas de finalizada la terapia



15- Catastrofismo

Al final de la terapia, el grupo de PS presentaba un menor nivel de catastrofismo, resultando las diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control (media 28,78 en el grupo de PS versus 36,06 en el grupo control; p = 0.02). A las seis semanas de finalizada la terapia, las diferencias en el nivel de catastrofismo permanecían estadísticamente significativas (media 29,82 para el grupo de PS versus 36,64 para el grupo control; p = 0.03). Figura 23

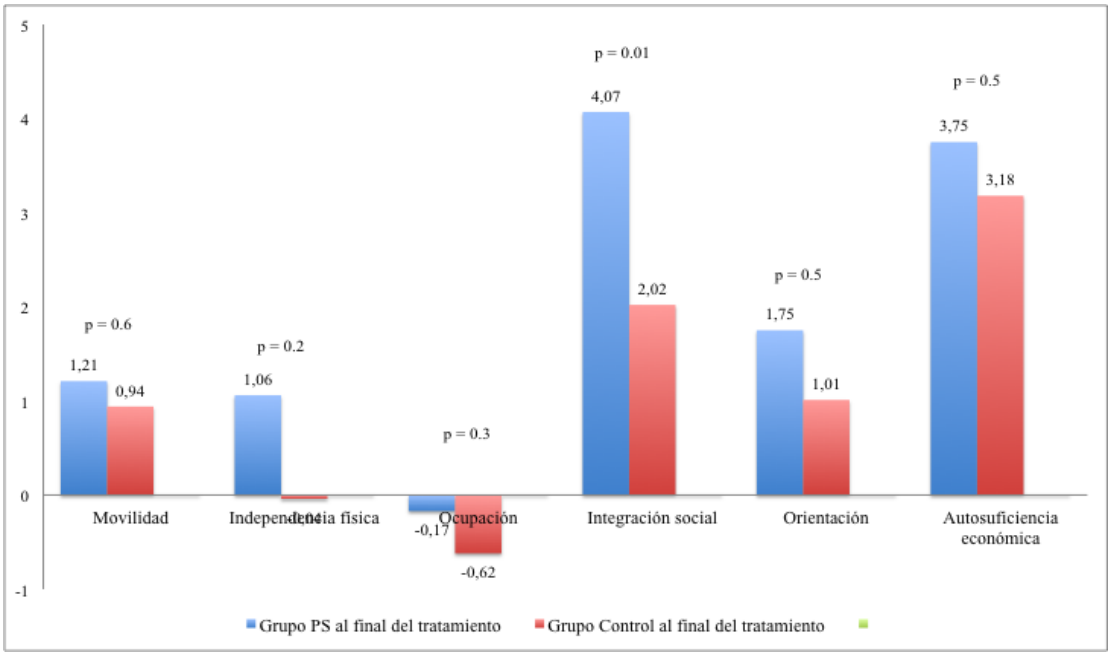
Figura 23. Diferencias significativas en la PCS



16- Discapacidad

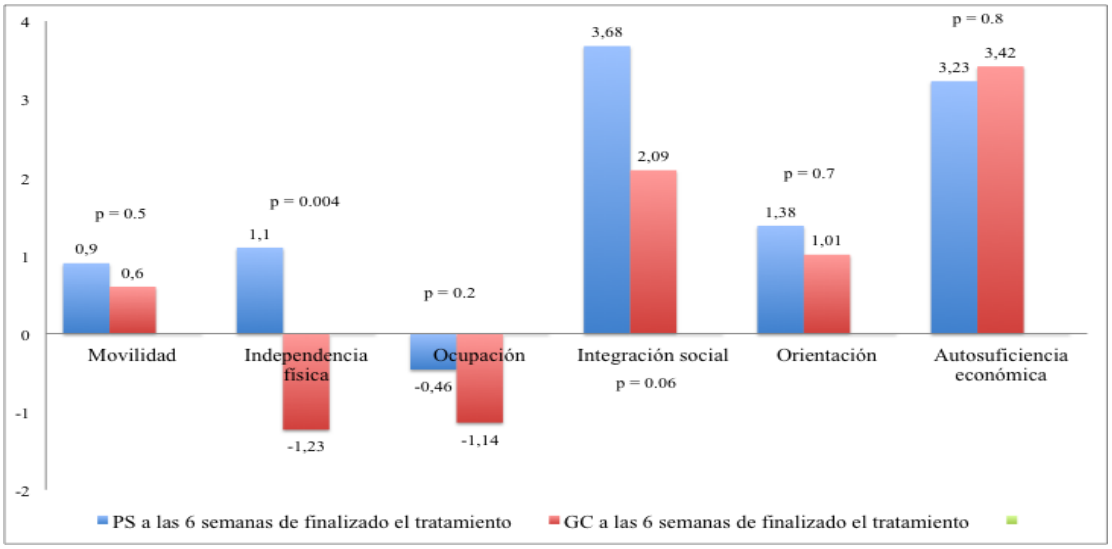
Al final del periodo de terapia, el grupo de PS presentaba mejoría estadísticamente significativa respecto al grupo control en el apartado de Integración Social de la London Handicap Scale (media 4,07 en el grupo de PS versus 2,02 en el grupo control; p = 0.01). Figura 24

Figura 24. Diferencias en la LHS al final de la terapia



A las seis semanas de finalizado el tratamiento, el grupo de PS presentaba mejores puntuaciones con diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control, en el apartado de Independencia física de la LHS (media 1,1 en el grupo de PS versus -1,2 en el grupo control; p = 0.004). Figura 25

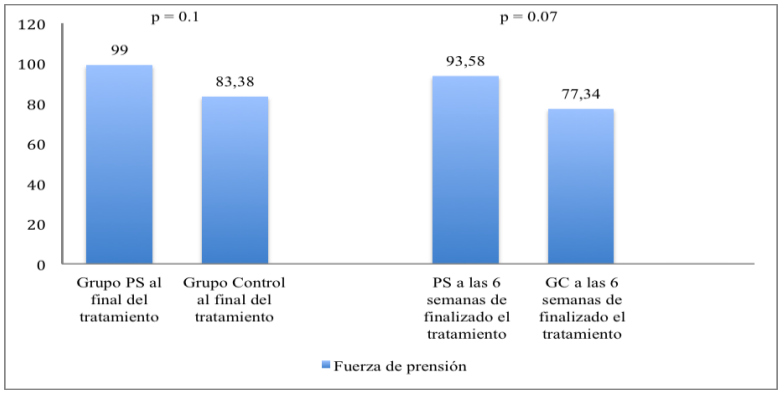
Figura 25. Diferencias en la LHS a las 6 semanas de finalizada la terapia



17- Fuerza de Prensión

Aunque la fuerza de prensión presentaba valores mas elevados en el grupo de PS respecto al grupo control, las diferencias no alcanzaban significación estadística al final de la terapia ni a las 6 semanas de su finalización. Figura 26

Figura 26. Fuerza de prensión al final de la terapia y a las 6 semanas de su finalización



18- Evaluación de respuesta

Aunque los apartados de evitación y fusión cognitiva del PIPS presentaban mejores puntuaciones en el grupo de PS, las diferencias con el grupo control no resultaban estadísticamente significativas. Figuras 27 y 28.

Figura 27. Diferencias en el apartado de evitación de la escala PIPS

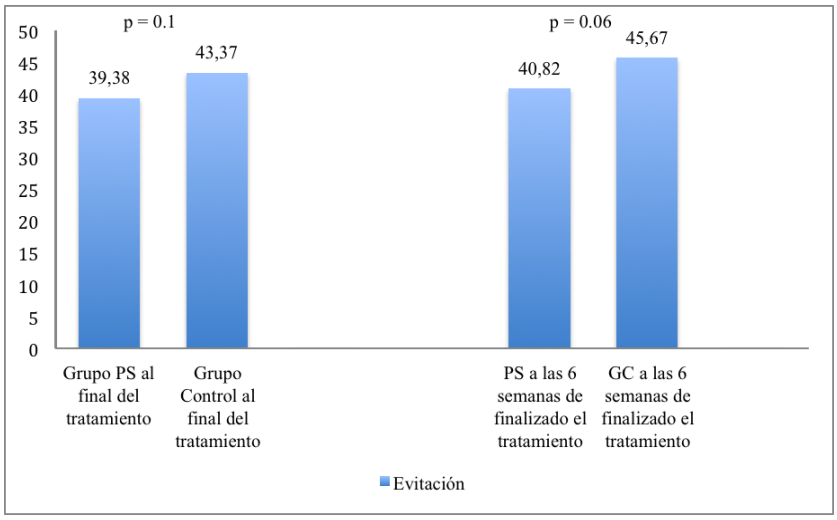
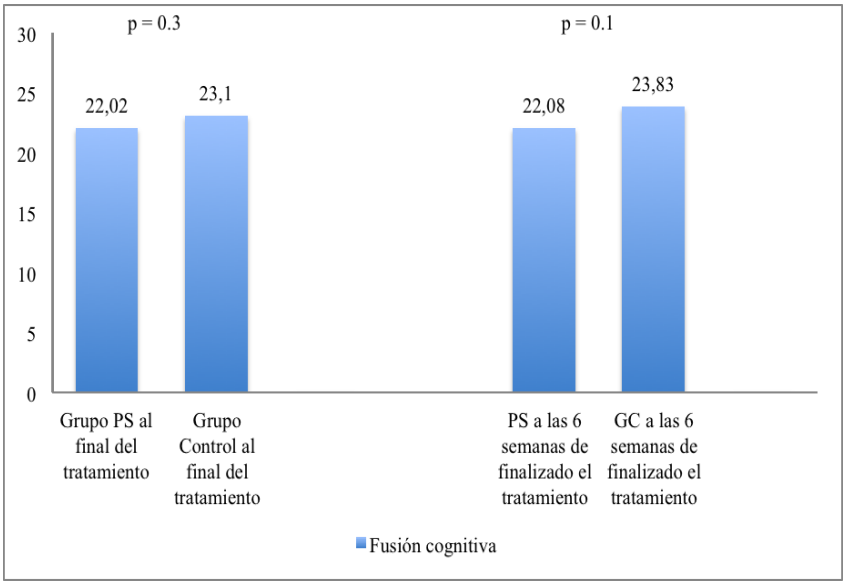


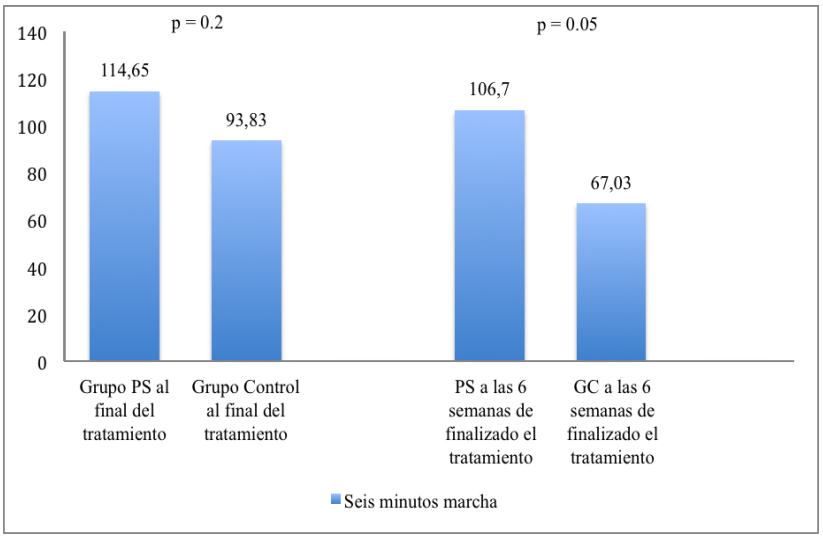
Figura 28. Diferencias en el apartado de Fusión cognitiva de la escala PIPS



19- Seis minutos marcha

El grupo de PS recorría mayor espacio en 6 minutos que el grupo control. Las diferencias fueron estadísticamente significativas a las 6 semanas de finalizada la terapia (media 106,7 en grupo de PS versus 67,03 en el grupo control; p = 0.05). Figura 29

Figura 29. Diferencias en los 6 minutos marcha



20- Impresión Subjetiva de mejoría

Tanto al finalizar la terapia, como a las 6 semanas de su finalización, el grupo de PS presentaba diferencias estadísticamente significativas en la impresión subjetiva de mejoría ($p < 0.0001$).

La TABLA 6 recoge, resumidamente, los resultados obtenidos al final de la terapia en el grupo de PS y en el grupo control, y la TABLA 7 los resultados de ambos grupos de pacientes a las seis semanas de finalizada la terapia.

TABLA 6. Resultados al final del tratamiento. Valores expresados en media (dt)

Datos analizados	Grupo Punción seca al final del tratamiento	Grupo Control al final del tratamiento	p
Número de síntomas	41,75 (16,56)	50,88 (17,32)	0.03
EAV de depresión	5,97 (2,92)	6,62 (3,12)	0.3
EAV de dolor	6,54 (2,12)	7,96 (1,29)	0.002
EAV dificultad laboral	6,86 (2,37)	8,34 (1,54)	0.004
EAV de ansiedad	6,7 (2,42)	6,96 (2,65)	0.6
EAV de fatiga	7,75 (1,89)	8,72 (1,3)	0.02
Beck Depression Inventory	21,45 (11,26)	27,13 (11,21)	0.04
Fibromyalgia Impact Questionnaire	64,52 (19,52)	74,25 (13,94)	0.02
Stanford Health Assessment Questionnaire	1,46 (0,69)	1,61 (0,57)	0.3
SF.36. Función física	33,24 (21,99)	28,79 (14,97)	0.3
SF-36. Limitaciones de rol: problemas físicos	22,97 (35,04)	4,31 (18,97)	0.01
SF-36. Dolor	33,58 (20,17)	17,06 (16,62)	0.0007
SF-36. Percepción salud general	27,56 (14,02)	19,10 (14,97)	0.02
SF-36. Vitalidad	26,08 (18,33)	9,65 (13,35)	0.0001
SF-36. Función social	45,6 (25,21)	34,82 (21,87)	0.07
SF-36. Limitac. de rol problemas emocionales	35,12 (45,09)	28,72 (40,55)	0.5
SF-36. Salud mental	44,86 (17,91)	37,93 (18,96)	0.1
Fatigue Severity Scale	6,1 (0,93)	6,51 (0,88)	0.07
Beck Anxiety Inventory	29,16 (14,39)	34,17 (13,2)	0.1
Pittsburgh Sleep Quality Index. Calidad	1,88 (0,78)	2,17 (0,81)	0.1
PSQI. Latencia	1,84 (0,93)	2,32 (0,77)	0.03
PSQI. Duración	0,32 (0,79)	0,75 (0,88)	0.05
PSQI. Eficiencia	2,09 (0,90)	2,25 (0,98)	0.5
PSQI. Alteraciones	1,94 (0,79)	2,20 (0,72)	0.1
PSQI. Uso de Medicaciones	2,24 (1,23)	2,20 (1,29)	0.9
PSQI. Disfunción Diurna	1,63 (1,12)	2,17 (0,75)	0.03
McGill Pain Questionnaire	38,05 (7,6)	42,81 (8)	0.02
Pain Catastrophizing Scale	28,78 (12,98)	36,06 (11,41)	0.02
London Handicap Scale. Movilidad	1,21 (2,45)	0,94 (2,88)	0.6
LHS. Independencia física	1,06 (3,60)	-0,04 (3,54)	0.2
LHS. Ocupación	-0,17 (2,32)	-0,62 (1,79)	0.3
LHS. Integración Social	4,07 (2,70)	2,02 (3,65)	0.01
LHS. Orientación	1,75 (5,07)	1,01 (5,70)	0.5
LHS. Autosuficiencia económica	3,75 (3,62)	3,18 (4,03)	0.5
LHS. Puntuación global	62,46 (12,99)	57,27 (14,07)	0.1
CPAQ. Disposición para las actividades	28,86 (16,3)	18,75 (13,17)	0.008
BPI. Intensidad del dolor	6,18 (1,88)	7,06 (1,3)	0.03
BPI. Interacción del dolor con actividades	6,16 (2,11)	7,36 (1,74)	0.01
Puntuación miálgica 6 Tender Points	6,54 (3,66)	3,8 (2,28)	0.0005
Umbral dolor a la presión	93,69 (42,89)	65,8 (27,14)	0.002
Fuerza de prensión	99 (41,3)	83,38 (47,39)	0.1
Espacio recorrido en 6 minutos	114,65 (82,16)	93,83 (80,38)	0.2
PIPS. Evitación	39,38 (11,69)	43,37 (10,56)	0.1
PIPS. Fusión cognitiva	22,02 (4,47)	23,1 (5,28)	0.3
Número Tender Points	16,71 (1,91)	18 (0)	0.0004
Impresión subjetiva de mejoría	0,523 (0,5)	0,078 (0,27)	0.0001

TABLA 7. Resultados a las seis semanas de finalizada la terapia. Valores expresados en media (dt)

Datos analizados	Grupo Punción seca al final del tratamiento	Grupo Control al final del tratamiento	p
Número de síntomas	44,05 (16,92)	53,19 (15,51)	0.02
EAV de depresión	6,22 (2,86)	7,35 (3,11)	0.1
EAV de dolor	6,94 (2,27)	8,06 (1,31)	0.01
EAV dificultad laboral	7,17 (2,46)	8,45 (1,45)	0.01
EAV de ansiedad	6,85 (2,86)	7,83 (2,68)	0.1
EAV de fatiga	8,02 (2,13)	9 (1,12)	0.02
Beck Depression Inventory	23,42 (12,15)	27,12 (9,4)	0.1
Fibromyalgia Impact Questionnaire	67,24 (21,54)	77,7 (16,37)	0.03
Stanford Health Assessment Questionnaire	1,48 (0,61)	1,71 (0,57)	0.1
SF.36. Función física	31,14 (18,86)	28,54 (17,23)	0.5
SF-36. Limitaciones de rol: problemas físicos	18,57 (35,53)	4,83 (18,72)	0.05
SF-36. Dolor	28 (23,42)	15,96 (13,97)	0.01
SF-36. Percepción salud general	23,57 (16,74)	20,64 (12,14)	0.4
SF-36. Vitalidad	21,14 (17,45)	13,70 (12,24)	0.05
SF-36. Función social	45,35 (29,87)	34,67 (23,43)	0.1
SF-36. Limitac. de rol problemas emocionales	38,08 (46,53)	17,2 (37,38)	0.05
SF-36. Salud mental	41,02 (21,87)	36,25 (20,93)	0.3
Fatigue Severity Scale	6,07 (0,98)	6,64 (0,52)	0.005
Beck Anxiety Inventory	30,02 (13,67)	35,32 (12,77)	0.1
Pittsburgh Sleep Quality Index. Calidad	1,94 (0,81)	2,17 (0,84)	0.2
PSQI. Latencia	1,97 (0,99)	2,09 (0,94)	0.6
PSQI. Duración	0,48 (0,88)	0,83 (0,89)	0.1
PSQI. Eficiencia	2 (1,03)	2,2 (0,99)	0.4
PSQI. Alteraciones	2,05 (0,72)	2,22 (0,88)	0.3
PSQI. Uso de Medicaciones	2,31 (1,23)	2,32 (1,22)	0.9
PSQI. Disfunción Diurna	1,94 (1,09)	2,09 (1,01)	0.5
PSQI. Puntuación global	12,32 (3,97)	14,25 (4,17)	0.08
McGill Pain Questionnaire	38,52 (8,96)	43,39 (8)	0.02
Pain Catastrophizing Scale	29,82 (13,03)	36,64 (12,53)	0.03
London Handicap Scale. Movilidad	0,93 (2,51)	0,6 (2,45)	0.5
LHS. Independencia física	1,10 (4,09)	-1,23 (1,66)	0.004
LHS. Ocupación	-0,46 (2,06)	-1,14 (2,27)	0.2
LHS. Integración Social	3,68 (3,19)	2,09 (3,65)	0.06
LHS. Orientación	1,38 (5,04)	1,01 (5,74)	0.7
LHS. Autosuficiencia económica	3,23 (3,43)	3,42 (3,24)	0.8
LHS. Puntuación global	60,56 (13,56)	55,36 (13,01)	0.1
CPAQ. Disposición para las actividades	28,76 (18,55)	18,6 (13,7)	0.01
CPAQ. Aceptación del dolor	12,29 (8,82)	15,43 (10,18)	0.1
BPI. Intensidad del dolor	6,01 (1,91)	6,91 (1,51)	0.04
BPI. Interacción del dolor con actividades	6,6 (2,03)	7,78 (1,61)	0.01
Puntuación miálgica 6 Tender Points	5,66 (3,46)	2,66 (1,93)	0.00001
Umbral dolor a la presión	82,82 (31,4)	56,71 (26,2)	0.0004
Fuerza de prensión	93,58 (38,35)	77,34 (37,15)	0.07
Espacio recorrido en 6 minutos	106,7 (90,16)	67,03 (74,42)	0.05
PIPS. Evitación	40,82 (10,06)	45,67 (10,53)	0.06
PIPS. Fusión cognitiva	22,08 (4,99)	23,83 (3,65)	0.1
Número Tender Points	16,71 (2,06)	18 (0)	0.0008
Impresión subjetiva de mejoría	0,564 (0,5)	0 (0)	0.00001

5. Discusión

Aunque una revisión sistemática de los ensayos aleatorizados, controlados y de meta-análisis, muestra una evidencia limitada de la punción con aguja como tratamiento efectivo de los trigger points miofasciales, y que el tamaño limitado de las muestras o la pobre calidad metodológica de estos estudios apoyan la necesidad de ensayos controlados con placebo (Tough EA. Eur J Pain 2009), la PS ha resultado eficaz para el tratamiento del dolor lumbar crónico con radiculopatía inducida (Ridgway K. Vet Clin North Am Equine Pract 1999), lumbalgia crónica (Furlan AD. Spine 2005), dolor idiopático anterior de rodilla (Naslund J. J Rehabil Med 2002), pacientes ancianos con dolor lumbar crónico (Itoh K. Acupunct Med 2004), dolor miofascial temporo-mandibular (Luis-Miguel González-Pérez. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2012), dolor torácico anterior localizado, no cardiaco, refractario (Westrick RB. Int J Sports Phys Ther 2012), epicondilitis (González-Iglesias J. J Manipulative Physiol Ther 2011), fascitis plantar (Cotchett MP. Acupunct Med 2011), síndrome del latigazo cervical (Sterling M. BMC Musculoskeletal Disorders 2009) y para el dolor miofascial con cefalea (Venâncio Rde A. Cranio 2008).

Algunos autores aceptan que la técnica de la PS consigue resultados favorables en el 80% de los casos de dolor miofascial de distintas localizaciones en unas 2-3 semanas y suponen que aquellos que no responden a la terapia probablemente pertenecen al grupo de pacientes con FM (Janssens LA. Probl Vet Med 1992), ya que el análisis de los factores de efectividad, asociados a un peor pronóstico en la reducción del dolor con la técnica de la PS son la larga duración del dolor, su elevada intensidad, la mala calidad del sueño y el estrés (Huang YT. J Altern Complement Med 2011), datos que habitualmente encontramos en los pacientes diagnosticados de FM. Sin embargo, se acepta que el reconocimiento y el tratamiento eficaz del dolor miofascial es un aspecto técnico importante para el manejo de los pacientes con dolor crónico difuso (Borg-Stein J. Rheum Dis Clin North Am 2002).

Se ha observado una eficacia a distancia de la PS, de manera que el tratamiento mediante PS de un trigger point distal puede producir un efecto remoto, reduciendo la irritabilidad de un trigger point miofascial proximal. Hay evidencias de que la inactivación mediante PS de un trigger point primario, inhibe la actividad en trigger points miofasciales satélites situados en zonas de dolor referido (Tsai CT. Am J Phys Med Rehabil 2010) (Hsieh YL. Am J Phys Med Rehabil 2007), lo que apoya el concepto de que la actividad en un trigger point miofascial primario, tiende al desarrollo de actividad en trigger points satélites, sugiriendo un mecanismo medular espinal responsable de este fenómeno. Estos fenómenos remotos de la PS parecen depender de una vía aferente intacta desde el punto de estimulación en la médula espinal a nivel de la inervación del músculo afectado (Hsieh YL. Arch Phys Med Rehabil 2011). Los métodos de imagen (sonoelastografía y resonancia magnética elastográfica) han establecido la seguridad y eficacia de la PS en los síndromes de dolor miofascial y mostrado que

en estos trigger points existen niveles elevados de mediadores inflamatorios asociados al dolor persistente. Además, la PS implica, al menos parcialmente, al control supraespinal del dolor vía activación de la materia gris periacueductal, y estudios recientes demuestran que el músculo distal puncionado reduce el dolor proximal por medio del control inhibitorio nocivo difuso (Vulfsons S. Curr Pain Headache Rep 2012). Se considera que los trigger point miofasciales activos pueden jugar un papel importante en la transición del dolor localizado a condiciones de dolor generalizado, vía sensibilización central, disminución de la inhibición descendente y control motor disfuncional (Ge HY. Chin Med 2011).

Ensayos aleatorizados, controlados, para el tratamiento del síndrome de dolor miofascial no han encontrado diferencias entre la utilización de la PS y la inyección de anestésico local (lidocaína) en la EAV, rango de movilidad y Beck Depression Inventory tras 4 ó 12 semanas de seguimiento (Ay S. Clin Rheumatol 2010). La PS incrementa los niveles plasmáticos de Met-encefalina en mujeres con FM a los 10 minutos de la sesión, al igual que sucede con la inyección local de lidocaína, una modalidad de tratamiento que ha demostrado eficacia en este grupo de pacientes (Figuerola ML. Funct Neurol 1998). La inyección de los "tender points" es una técnica bien establecida que puede utilizarse asociada al programa general de tratamiento de la FM. Se utiliza xilocaína al 0,5%, procaína o lidocaína al 1%, en alícuotas de 0,5 ml. Usualmente hay una respuesta en dos tiempos. Inicialmente se aprecia una inmediata mejoría del dolor, que permanece unas pocas horas, siguiéndose a menudo por una recurrencia debido al agotamiento del efecto anestésico. Tras un periodo de 2 a 5 días, el dolor vuelve a disminuir, con una mejoría subjetiva entre el 50 y el 80%, pudiendo durar este efecto varios meses. Se ha comparado el dolor tras inyección de los puntos dolorosos en pacientes con dolor miofascial con y sin fibromialgia asociada. Tras la inyección, los pacientes con dolor miofascial mejoran del dolor y del rango de movilidad, mientras los pacientes con FM solo mejoran en el rango de movilidad. Dos semanas después de la inyección ambos grupos mejoraban de ambos parámetros (Hong CZ. Arch Phys Med Rehabil 1996).

Existe evidencia indirecta de una disfunción del sistema modulador nociceptivo en los pacientes con FM. Numerosos hallazgos sugieren que el dolor en la FM esta asociado con hiperalgesia cutánea secundaria y primaria difusa, dinámicamente mantenida por impulsos de tejidos profundos y facilitación medular-cerebral (Staud R. Cur Rheumatol Rep 2010). Esta conclusión esta basada en resultados de estudios que demuestran que la inyección de anestésicos locales en los tender points normaliza la hiperalgesia de estos pacientes (Hong CZ. Arch Phys Med Rehabil 1996) y que el dolor puede desaparecer tras inyección epidural de lidocaína o el bloqueo epidural con opiáceos (Bengtsson M. Pain 1989), lo que sugiere para el dolor un origen nociceptivo.

Se ha observado que los pacientes con FM presentan un incremento lineal en la intensidad del dolor, distinto de la curva de respuesta encontrada en los sujetos normales (Kosek E. Pain 1996), tanto para estímulos mecánicos (Granges G. Arthritis Rheum 1993), como para el procesamiento del dolor con el frío y el calor (Gibson SJ. Pain 1994). Este procesamiento anormal de diferentes tipos de estímulos dolorosos, sugieren una alteración caracterizada por un déficit del procesamiento central del dolor no limitada específicamente al dolor muscular.

El fenómeno de sensibilización periférica se definiría como una reducción en el umbral de los receptores aferentes nociceptivos, motivada por cambios locales en la sensibilidad de fibras sensoriales, iniciado por daño tisular (Treede RD. Prog Neurobiol 1992). La neurona libera sustancia P (SP) y péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), que se unen a receptores localizados en células que intervienen en el proceso inflamatorio, como mastocitos, neutrófilos y monocitos, provocando la liberación de sustancias proinflamatorias del tipo de la histamina, citocinas y bradiquinina. La bradiquinina es una de las sustancias algésicas endógenas mas potentes, aunque su acción sobre estructuras centrales implicadas en la transmisión dolorosa no esta completamente aclarada. Su administración en la amígdala de la rata induce hiperalgesia térmica, que es abolida por la coadministración del antagonista del receptor B2, Hoe 140; por el antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA), MK-801; por el inhibidor de ciclooxigenasa, indometacina, y por el inhibidor de metabolismo glial, fluorocitrato. Esto implica que mecanismos de tipo glutaminérgico, prostanoide y glial están implicados en la hiperalgesia térmica tras activación de receptores B2 por bradiquinina (Dalmolin GD. Neuropeptides 2007). La activación de los nociceptores por bradiquinina esta mediada por la unión al receptor de membrana B2, acoplado a proteína G, y este mecanismo ha sido descrito en piel, músculo, articulaciones y órganos. Esta proteína G puede activar la fosfolipasa C y proteincinasa C, que actúa sobre los canales iónicos neuronales modulando su excitabilidad. La activación de la proteincinasa C en la médula espinal de la rata produce hiperalgesia mecánica que puede prevenirse mediante el bloqueo de los receptores de la proteincinasa C, NMDA ó AMPA/kainato. Sin embargo, la activación de la proteincinasa C en el modelo de dolor muscular no inflamatorio, no juega un papel en el mantenimiento de la hiperalgesia (Sluka KA. Mol Pain 2006). La bradiquinina también activa la ciclo-oxigenasa y se ha demostrado que sensibiliza fibras sensoriales a estímulos físicos y químicos, interactuando sinérgicamente con otros mediadores inflamatorios como prostaglandina E_2, I_2, serotonina, sustancia P, neurokinina A, péptido relacionado con el gen de calcitonina, IL-1, IL-6, TNFα, leucotrienos, tromboxano, factores tróficos, como el factor de crecimiento nervioso (NGF), a través de la liberación de histamina por los mastocitos (Khasar SG, Neuroscience 1995) (Barber LA. J Neurochem 1996) e incluso de opioides endógenos, que intentan modular esta respuesta nociceptiva periférica. Este acumulo inflamatorio origina cambios en el pH, síntesis y liberación de óxido nítrico, liberación de ATP por las estructuras lesionadas, activación de los receptores vanilloides y de ATP,

que amplificarán la respuesta hacia la medula y centros superiores, constituyendo el fenómeno de sensibilización periférica, que contribuye al mantenimiento del dolor crónico (Marchand F. Nat Rev Neurosci 2005).

Factores periféricos permiten predecir la mayor parte de las variaciones en el dolor clínico total en la FM, sugiriendo que las entradas dolorosas desde tejidos periféricos son clínicamente importantes (Staud R. Rheumatology Oxford 2006). Se ha evaluado la hiperalgesia secundaria inducida por capsaicina, como un marcador del procesamiento nociceptivo alterado, en pacientes con FM, artritis reumatoide e individuos normales. El área de hiperalgesia secundaria se encontraba sustancialmente aumentada en ambas patologías versus los controles normales, lo que sugiere que en la FM existe un aumento de sensibilidad de las neuronas nociceptivas a nivel espinal (Morris V. Neurosc Lett 1998). La aplicación tópica de capsaicina produce en los pacientes con FM una respuesta dermográfica exagerada en comparación con los controles (Littlejohn GO. J Rheumatol 1987), indicando una sensibilización de los nociceptores, fundamentalmente polimodales C, a estímulos químicos (Alvarez Lario B. Med Clin Barc 1999). Además, la utilización de capsaicina tópica 3 veces al día durante 6 semanas, sobre los 18 tender points de pacientes con FM severa, mejora significativamente parámetros de dolor, como la puntuación miálgica o el umbral de dolor a la presión (Casanueva B. Rheumatol Int 2012). El dolor de la FM puede mejorarse también mediante infiltración con anestesia local de los tender points, o aliviarse mediante el bloqueo epidural con opiáceos (Bengtsson M. Pain 1989), lo que indica que existiría actuación sobre el dolor de la FM mediante acciones periféricas (Hong CZ. Arch Phys Med Rehabil 1996). El hecho de que los puntos hiperalgésicos desaparezcan con el bloqueo epidural sugiere que la transmisión de impulsos desde la periferia es un prerrequisito para la percepción del dolor en esta enfermedad, aunque una vez establecida la hiperalgesia no se precisan impulsos desde el tejido periférico para mantenerse.

Todos estos datos participan en la idea de que el dolor en la FM no se inicia en el SNC, sino que parece provocarse y posiblemente mantenerse por impulsos aferentes desde la periferia y diversas alteraciones periféricas apoyan o bien un origen propiamente dicho, o al menos un componente periférico en la enfermedad. Eneström y colaboradores (Eneström S. Scand J Rheumatol 1997) han encontrado depósitos de IgG en el colágeno de las biopsias cutáneas de 25 pacientes con FM, así como un aumento en el número de mastocitos, confirmándose estos datos por otros autores (Caro XJ. Arthritis Rheum 1984) (Dinerman H. J Rheumatol 1986). Aunque no se haya encontrado una clara explicación a la presencia de inmunoglobulinas en la dermis de los pacientes con FM, puede pensarse que la "inflamación neurógena", producida por la liberación de sustancia P o de otros neuropéptidos activaría los mastocitos con la consiguiente liberación de histamina, producción de vasodilatación, aumento de permeabilidad capilar y depósito de IgG. En biopsias cutáneas de la región del trapecio de pacientes con FM, se ha observado que la mayoría de las células de Schwann se encontraban hinchadas

y en algunos casos con una estructura plegada de la vaina. Los axones de la mayoría de los pacientes tendían a localizarse en la periferia de la vaina de la célula de Schwann, con hinchazón de la célula, un plegado simplificado de la vaina y axones pequeños. Estas características diferenciales al microscopio electrónico de las fibras nerviosas, podrían contribuir al bajo umbral de dolor en la piel de algunos pacientes (Kim SH. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2006) (Kim SH. Clin Rheumatol 2008). Los cambios en la microcirculación de pacientes con FM (Morf S. Ann Rheum Dis 2002), la descripción de una cantidad de colágeno intramuscular significativamente más baja en el músculo vasto lateral de mujeres con FM (Gronemann ST. Rheumatology Oxford 2004) o el aumento de expresión de la subunidad 2D del receptor NMDA en la piel de pacientes con FM (Kim SH. J Rheumatol 2006), son hallazgos que apoyarían esta hipótesis.

La alteración de la sumación temporal del segundo dolor y la sensibilización central descrita en estos pacientes, ocurren tras estímulos prolongados de nociceptores C y dependen de la activación de neuronas nociceptoras específicas del asta dorsal, que resulta un centro fundamental en la integración dolorosa. En esta sensibilización central, la señal aumentada desde la periferia produce un incremento en la liberación de glutamato que se une al receptor específico NMDA, y posteriormente al receptor metabotrópico del glutamato, receptores acoplados a proteína G y que modulan segundos mensajeros intracelulares, pero que no se expresan en situaciones de dolor agudo. Esta activación, además de despolarizar la neurona postsináptica, genera cambios intracelulares con expresión de oncogenes, síntesis de proteínas y activación enzimática, que aumentarán la señal nociceptiva. El papel de este receptor ha cobrado nuevo interés con los trabajos de Kim y colaboradores, que han investigado la expresión de los subtipos de receptores NMDA-NR2B y NMDA-NR2D, en la piel de mujeres con FM, comparándolo con la de mujeres sanas, tomadas como grupo control (Kim SH. J Rheumatol 2006). La expresión del receptor 2D estaba aumentada en la piel de pacientes con FM y no existía diferencia en la expresión del receptor 2B entre pacientes y controles. Este incremento parece indicar una presencia aumentada de la expresión del subtipo de receptor NMDA-2D en nervios periféricos, lo que sugiere que el papel de las terminaciones nerviosas en la FM puede ser mayor de lo que se piensa (Kim SH. Med Hypotheses 2007).

Pero además, su activación también libera sustancia P, que se unirá a receptores específicos NK1. Esto induce en la neurona postsináptica un incremento de la síntesis de ciclooxigenasa y óxido nítrico, que difundirá hacia la neurona presináptica, activando la liberación de SP por el óxido nítrico y la síntesis de prostaglandina E_2, algógena, por la ciclooxigenasa. Además, en situaciones de dolor crónico se produce una reorganización neuronal, con aparición de ramificaciones de colaterales axónicas que aumentan la liberación de glutamato al espacio intersináptico y se ha descrito una disminución de la inhibición descendente por degeneración celular neuronal, con menor liberación de opioides endógenos. Esta sensibilización central no depende solamente de mecanismos neuronales, ya

que la activación de células gliales también contribuye a estos mecanismos (DeLeo JA. J Bone Joint Surg Am 2006). La activación glial no solo respondería a destrucción, sino que funcionaría como un mecanismo plástico de adaptación a la enfermedad. Su activación produciría cambios funcionales en los que las neuroquinas, interleuquinas y otras moléculas de señal introducirían diferencias cualitativas en la comunicación celular, que estarían normalmente ausentes en el tejido nervioso adulto sano (Banati RB. J Physiol Paris 2002). La presencia de un umbral alterado para el dolor a la presión en áreas que no se corresponden con los "tender points", indicaría la presencia de un proceso central que modificaría el umbral doloroso y conduciría hacia un estado de hiperalgesia generalizada (Lautenbacher S. Pain 1994).

El sistema receptor opioide, otro sistema importante para modular la nocicepción, muestra conexiones con el sistema NMDA, de forma que los receptores opioides μ y δ inhiben o potencian los receptores NMDA, mientras los Kappa antagonizan la actividad mediada por el receptor NMDA. La existencia de diferencias sexuales en el sistema receptor opioide para la modulación de la nocicepción y presumiblemente sus diferentes mecanismos de actuación sobre el receptor NMDA, podrían jugar un papel en el mecanismo explicatorio de las diferencias de género encontradas en la FM. Las pacientes con FM exhiben un procesamiento central del dolor aumentado en el estudio de resonancia magnética funcional y una disminución del receptor opioide μ en múltiples regiones cerebrales, lo que sugiere que este procesamiento aumentado del dolor en la FM no es debido a una función atenuada del sistema opioide intrínseco y explicaría porque las pacientes responden menos a la administración de opioides ya que la disponibilidad del receptor opioide μ esta potencialmente disminuida para unirse a ligandos exógenos (Harris RE. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2006).

Los estudios de neuroimagen del dolor experimental, permiten observar que la estimulación dolorosa causa activación neuronal en la corteza somatosensorial primaria y secundaria contralateral, corteza cingular anterior, ínsula y tálamo. Han revelado que algunas áreas cerebrales, especialmente S1 y S2, también se activan por estímulos mecánicos no dolorosos, por lo que se suponen implicadas en el procesamiento de las dimensiones sensoriales-discriminativas del dolor. La corteza cingular anterior, que forma parte del sistema límbico, se ha asociado al procesamiento afectivo-emocional de la dimensión dolorosa y la actividad neuronal a este nivel puede modificarse cambiando el desagrado del dolor mediante hipnosis. La ínsula anterior, presenta conexiones al sistema somatosensorial y al sistema límbico y ha demostrado estar implicada en la integración de señales nociceptivas con emociones y memoria. La aplicación por diferentes autores, de estudios de neuroimagen funcional en la FM, ha permitido identificar patrones comparativos en la activación neuronal y han ayudado a conocer mejor la interacción de variables biológicas y psicológicas en la percepción dolorosa.

La posibilidad de que el dolor obtenido en los “tender points” pueda emanar del músculo, se ha basado en la noción de que el dolor muscular focal es un potente inductor de sensibilización central, como se ha demostrado en modelos de ratas (Wall PD. J Physiol 1984). Hallazgos como la atrofia de fibras de tipo II, la acumulación subsarcolémica de mitocondrias en la microscopía electrónica, la aparición de “rubber band” en el 63% de los pacientes con FM en algunos estudios, el hallazgo de alteraciones morfológicas con bandas elásticas o reticulares alrededor de las fibras musculares, el aumento de las fibras “moth-eaten” (apolilladas), y de las fibras “ragged red” (desflecadas), pertenecientes al tipo I, la existencia de un metabolismo muscular alterado con disminución de los fosfatos de alta energía, la disminución de la presión tisular de oxígeno en los músculos dolorosos, el descenso del umbral del dolor durante la contracción isométrica del músculo, la hipoxia muscular, o la observación mes reciente de incremento en la fragmentación del DNA y cambios ultraestructurales en las fibras musculares (Kokebie R. ACR/ARHP Scientific Meeting. San Francisco. 2008) (González Crespo MR. Reumatol Clin 2007), parecen indicar la importancia del músculo en el desarrollo del dolor, aunque los trabajos de resonancia magnética nuclear espectroscópica no apoyen un trastorno metabólico muscular generalizado de importancia (Simms RW. Arthritis Rheum 1994) (Jubrias SA. Arthritis Rheum 1994). La fascia esta densamente inervada por mecanorreceptores íntimamente conectados con el SNC y especialmente con el sistema autónomo (Schleip R. J Bodyw Mov Ther 2003). Sustancias liberadas en situaciones de disminución de presión tisular de oxígeno o ante demanda de energía superior a la existente, pueden activar los nociceptores y así el descenso del pH y la isquemia, entre otras condiciones pueden promover la liberación de bradicinina como estimulante de los nociceptores (Mense S. Pain 1993). El dolor muscular esta generalmente mal localizado porque se trataría de dolor referido de estructuras profundas, resultando el desarrollo de los puntos gatillo un acontecimiento puramente periférico, mientras que el dolor muscular referido esta basado en mecanismos nerviosos centrales (Mense S. Schmerz 1999). A nivel de medula espinal las entradas de nociceptores musculares inducen cambios neuroplásticos medulares y también en centros más altos del SNC. Estos cambios se asociarían con una hiperexcitabilidad de las neuronas, fenómeno de sensibilización central, y contribuiría a la hiperalgesia de los pacientes (DeSantana JM. Curr Pain Headache Rep 2008).

Es evidente que los pacientes con FM presentan una mayor activación del SNC en respuesta a estímulos nociceptivos. La posibilidad biológica de que un estímulo doloroso local se generalice, se ha documentado, en animales (Coderre TJ. Pain 1993) y humanos (Torebjork HE. J Physiol 1992), teniendo como base cambios soportados en el SNC y denominados neuroplasticidad. Así, el dolor muscular en áreas focales, puede extenderse a otras áreas y convertirse en dolor corporal generalizado. Las evidencias neurocientíficas han revelado que el cerebro adulto es capaz de cambios plásticos sustanciales en áreas como la corteza somatosensorial primaria que antiguamente se pensaba que era

solo modificable durante las experiencias tempranas. Actualmente se acepta que la PS tiene un efecto modulador sobre la hiperalgesia y es eficaz para el alivio de síntomas de hiperexcitabilidad central (Kong J. J Pain 2005).

Todos estos hallazgos sugieren que la PS puede resultar eficaz en el manejo de pacientes con FM, pero su utilización en esta patología no había sido investigada.

En nuestro estudio, tras la terapia con PS mejoraban de forma significativa varias medidas sobre el dolor, incluyendo la EVA, MPQ, PCS, BPI, escala de dolor del SF-36, puntuación miálgica, número de TP, impresión subjetiva de mejoría y umbral de dolor a la presión. Esta mejoría significativa del dolor se mantenía significativa a las 6 semanas de finalizado el tratamiento en la EAV, dolor del SF-36, MPQ, PCS, BPI, puntuación miálgica, umbral de dolor a la presión, número de TP e impresión subjetiva de mejoría. Para esta disminución del dolor, además de una posible actuación sobre mediadores periféricos de inflamación, sobre los conocidos efectos remotos disminuyendo la irritabilidad de trigger points adyacentes, sobre los efectos antinociceptivos segmentarios y sobre la reducción del dolor proximal por medio del control inhibitorio nocivo difuso, se ha observado con la acupuntura y con la falsa acupuntura, utilizando tomografía de emisión de positrones, una modificación en la actividad del receptor opioide μ en mujeres con FM. Junto a la reducción del dolor, las pacientes presentaban un aumento significativo en la disponibilidad del receptor opioide μ en el núcleo accumbens y amígdala bilateral, que se correlacionaba con la reducción de la sintomatología clínica (Scott DJ. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2006). El dolor crónico se ha asociado con cambios en la estructura y función cerebral. Multiples estudios han observado una disminución de la materia gris cerebral y una función cortical anormal asociada al dolor crónico y la magnitud de estos cambios se relaciona con la duración y la intensidad del dolor. Además, cambios en algunas regiones cerebrales se asocian a condiciones dolorosas específicas y numerosos estudios han observado cambios en áreas envueltas en la modulación dolorosa, incluyendo el cortex prefrontal (Schweinhardt P. J Clin Invest 2010), también implicado en ansiedad y depresión. La inducción de lesión nerviosa en ratas normales desarrolla hipersensibilidad a estímulos sensoriales y disminución de la materia gris en el cortex prefrontal, varios meses después de la lesión (Seminowicz DA. Neuroimage 2009). Este dolor crónico por lesión de nervio periférico se asocia con cambios epigenéticos en el cerebro de la rata, que son reversibles (Tajerian M. Plos One 2013). La reducción del dolor crónico en humanos, revierte los cambios relacionados con el dolor en estructuras del cortex prefrontal. La terapia con PS podría revertir, a través de mecanismos periféricos, los cambios estructurales relacionados con el dolor a nivel central, justificando los datos de mejoría del dolor.

En nuestro trabajo, también mejoraba significativamente la fatiga, dificultad laboral, vitalidad y variables del humor (BDI). Aunque estos hallazgos no han sido previamente descritos con la terapia

de PS, una posible explicación para estos resultados resulta de los ensayos con acupuntura, que incluían PS, y que observaron una disminución de TNF-α, IL-1 e IL-6 en sangre periférica y liquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide (Ouyang BS. Zhongguo Zhen Jiu 2010), así como en el modelo de dolor neuropático crónico en la rata (Sun T. Zhen Ci Yan Jiu 2010). En biopsias cutáneas de mujeres con FM se han detectado positividades para IL-1β en el 38% de las pacientes, para IL-6 en el 27% y para TNFα en el 32%, sin que ninguna de las citoquinas se detectara en las muestras de piel de los controles normales (Salemi S. J Rheumatol 2003) (Salemi S. Arthritis Rheum 2001). La detección de estas citoquinas en la piel de pacientes con FM, indicaría la presencia de focos de inflamación neurógena en aproximadamente el 30% de los casos, sugiriendo un componente inflamatorio en la inducción del dolor. La actuación de la PS sobre estas citoquinas podría contribuir a reducir la hiperalgesia, la alodinia, la fatiga y la depresión, ya que la IL-1 promueve la hiperalgesia, el TNF-α la alodinia y la IL-6 fatiga y depresión (Wallace DJ. Rheumatology (Oxford) 2001).

La PS ha mostrado en nuestros pacientes con FM una eficacia significativa en la mejoría del número de síntomas físicos, impacto de la enfermedad, percepción de salud general, disposición para las actividades, catastrofismo, impresión subjetiva de mejoría y finalmente en los 6 minutos marcha. Esto resulta particularmente interesante, ya que la caminata de 6 minutos se ha relacionado con el máximo consumo de oxígeno, se ha utilizado como medida de resultados en tratamientos multidisciplinares, se ha considerado una medida objetiva de movilidad en pacientes con limitaciones físicas, y es aceptada como una medida funcional para pacientes con FM (Pankoff BA. Arthritis Care Res 2000).

A pesar de la frecuente utilización del NFR en investigación clínica y experimental del dolor, no hay consenso para definir el umbral del reflejo. Numerosos estudios han demostrado que las aferentes que median R2 son transportadas por fibras Aβ no-nociceptivas, de grueso diámetro y bajo umbral, mientras las mediadoras del R3 son Aδ nociceptivas de alto umbral y menor diámetro. Pero también parecen contribuir a la activación del reflejo de flexión aferentes que incluyen fibras nociceptivas y no-nociceptivas de piel y músculo. La estimulación del nervio sural produce dos respuestas de flexión diferentes en el músculo bíceps femoral. La primera, R2, de latencia corta y bajo umbral, se corresponde con el reflejo táctil. La segunda, R3, de latencia más larga y mayor umbral, se corresponde al reflejo nociceptivo. El umbral de R3 es mas elevado por estimulación del nervio sural (10 mA) que por estímulo cutáneo (5 mA) y en este procedimiento, el umbral del reflejo esta íntimamente relacionado con el umbral doloroso, de manera que este umbral R3 es considerado el umbral de la sensación dolorosa (Willer JC. Pain. 1977). Estos valores serían reproducibles en el mismo sujeto de una a otra sesión y en todos los sujetos con una mínima variación interindividual y sin diferencias sexuales significativas, con lo que el reflejo de flexión nociceptiva puede considerarse como un marcador fisiológico específico y objetivo de la sensación dolorosa (Willer JC. Neurophysiol

Clin. 1990), sin que por ejemplo las diferencias en la ansiedad modifiquen significativamente el umbral del reflejo (French DJ. Pain. 2005). Para algunos autores, el reflejo se reduce durante la fase lútea, lo que produciría una mayor susceptibilidad a la percepción de la sintomatología dolorosa en esta fase del ciclo menstrual (Tassorelli C. Psychosom Med. 2002) y otros han encontrado ciertas diferencias étnicas entre afro-americanos, en los que la intensidad de estimulación para producir el reflejo es mas baja, y blancos no-hispanos, aunque el dolor era percibido de forma similar en ambos grupos (Campbell CM. Pain. 2008). El dolor y el reflejo nociceptivo se deprimen de forma similar por morfina intravenosa o epidural, de forma dosis-respuesta y el bloqueo opioide con 50 mg. de naltrexona, en hombres y mujeres adultos sanos, produce una disminución del reflejo de flexión, y de los niveles de tolerancia y umbral de dolor (France CR. Biol Psychol. 2007). La activación selectiva de fibras nociceptivas aferentes primarias de la piel por capsaicina, produce una facilitación central del reflejo de flexión nociceptiva (Grönroos M. Neurosci Lett. 1993). Muchos estudios han demostrado que la excitabilidad del reflejo flexor esta influenciada por estados patológicos como las lesiones espinales, la espasticidad, síndrome de Wallenberg, cefalea o la FM (Banic B. Pain. 2004), entre otros, y que puede ser modulado por neurotransmisores y numerosas drogas (Sandrini G. Prog Neurobiol. 2005).

Numerosos investigadores han desarrollado definiciones que varían en términos de criterios EMG, duración de activación y ventana de respuesta tras estimulación, lo que dificulta la comparación de resultados. La estimulación eléctrica del nervio sural, que es usualmente un área de dolor no espontáneo en los pacientes con FM, obtiene en el estudio de Desmeules una disminución significativa del umbral (Desmeules JA. Arthritis Rheum 2003). Aunque en nuestro estudio se constataba una disminución del umbral R3 y de la onda R3 tras la terapia con PS, a diferencia del estudio de Desmeules, la disminución no alcanzaba significación estadística. Este resultado puede ser parcialmente explicado porque en el análisis de Desmeules se excluía del estudio a los pacientes que no interrumpieran el tratamiento con analgésicos, AINES, opioides, antidepresivos o anticonvulsivantes, al menos 15 días antes antes de realizar la prueba, mientras nuestros pacientes continuaban con su tratamiento previo. Se ha descrito que el ibuprofeno produce un incremento significativo respecto al placebo en el umbral del reflejo nociceptivo (Sandrini G. Int J Clin Pharmacol Res 1992), y la terapia con antidepresivos ha mostrado modificar e incrementar el umbral del reflejo tras una sola dosis en voluntarios sanos (Coquoz D. Clin Pharmacol Ther 1993). Nuestros hallazgos son similares a los obtenidos por Bennett y colaboradores (Bennett RM. Arthritis Rheum 2012) que analizan el reflejo en 30 pacientes con FM. Al igual que en nuestro trabajo, no pueden confirmar una disminución del reflejo R3 al compararlo con los resultados obtenidos en 30 controles normales.

Aunque en nuestro estudio la PS consigue mejorías significativas sobre el dolor y sobre numerosos parámetros en pacientes con FM severa, que no habían respondido a terapias

convencionales, existen algunas limitaciones. En primer lugar la duración de la terapia (6 semanas) y la duración del seguimiento (6 semanas), no permite generalizar estos resultados para periodos mas largos de tratamiento. Su eficacia a largo plazo deberá explorarse en futuros ensayos clínicos. En segundo lugar, los resultados del ensayo no pueden extenderse a pacientes con severas alteraciones psiquiátricas, enfermedades neoplásicas, inflamatorias o autoinmunes, porque la existencia de estas patologías, asociadas a la FM, resultaba motivo de exclusion.

6. Conclusiones

1- Una hora a la semana de terapia con Punción Seca, durante 6 semanas, resulta eficaz y segura para el tratamiento del dolor y de otros síntomas asociados a la Fibromialgia.

2- La eficacia sobre la sintomatología dolorosa se mantiene a las 6 semanas de finalizada la terapia. La persistencia de su eficacia durante tiempos más largos, deberá ser investigada.

3- Además de la actuación sobre el dolor, la técnica de la Punción Seca consigue mejorías significativas sobre los principales síntomas de la enfermedad, incluídos fatiga, depresión, dificultad laboral, vitalidad, número de síntomas físicos, impacto de la enfermedad, percepción de salud general, disposición para las actividades, catastrofismo, impresión subjetiva de mejoría y 6 minutos marcha.

4- La técnica de la Punción Seca, asociada a tratamiento convencional, es un método terapéutico de fácil ejecución, bajo coste y demostrada seguridad, que puede ser utilizado en pacientes con Fibromialgia severa, no respondedores a medidas habituales de tratamiento.

5- Nuestro ensayo establece un cambio de paradigma sobre la utilización de esta técnica fisioterápeutica. Estudios previos habían demostrado su utilidad para el síndrome de dolor miofascial y otros procesos dolorosos localizados. Tras nuestro estudio se demuestra utilidad para el dolor crónico generalizado.

6- Nuestros datos apoyan, que al menos en algunos casos, el dolor musculoesquelético crónico puede ser resultado de sensibilización periférica con posterior sensibilización central, jugando un papel en la transición de dolor agudo a dolor crónico.

7- Nuestros resultados sugieren también que los fenómenos de sensibilización central pueden modificarse mediante la actuación periférica de la Punción Seca.

7. Bibliografía

Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, et al.: *Narrative review: The pathophysiology of fibromyalgia*. Ann Intern Med 2007; 146: 726-734.

Ackenheil M, Zill P.: *Genetics or what can we learn from genetics in affective disorders*. Les Entretiens du Carla 2005; 8: 84-89.

Adak B, Tekeoglu I, Ediz L, et al.: *Fibromyalgia frequency in hepatitis B carriers*. J Clin Rheumatol 2005; 11 (3): 157-159.

Adams K, Assefi N.: *Applications of acupuncture to women's health*. Prim Care Update OB/GYNS 2001; 8 (6): 218-225.

Akkus S, Senol A, Ayvacioglu NB, et al.: *Is female predominance in irritable bowel syndrome related to fibromyalgia?*. Rheumatol Int 2004; 24 (2): 106-109.

Akkus S, Senol A, Tunc E, et al.: *Fibromyalgia among patients with irritable bowel syndrome: a comparative study of demographical, clinical and psychological aspects.* Ann Rheum Dis 2002; 61 (Suppl 1). THU0300.

Al-Rawi ZS, Abdul-Aziz Z.: *Fibromyalgia syndrome among patients with bronchial asthma*. Ann Rheum Dis 2003; 62: (Suppl I). SAT0071.

Alagiri M, Chottiner S, Ratner V, et al.: *Interstitial cystitis: unexplained associations with other chronic diseases and pain syndromes*. Urology 1977; 49: 52-57.

Alasehirli B, Demiryurek S, Arica E; et al.: *No evidence for an association between the Glu298Asp polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene and fibromyalgia syndrome*. Rheumatol Int 2007; 27 (3): 275-280.

Albarracin TA.: *Sobre terapéutica del reumatismo: otra vez ciencia y charlatanismo*. En: La Hidra de las Siete Cabezas: Esbozo de una historia de la Reumatología Española. Medical & Marketing Communications. Madrid 1998.

Albornoz J, Povedano J, Quijada J, et al.: *Alteraciones analíticas y radiológicas de la fibromialgia en España*. XXII Congreso Nacional de la S.E.R. Zaragoza 22-25 Mayo 1996.

Albornoz J, Povedano J, Quijada J, et al.: *Exploración reumatológica en pacientes con fibromialgia*. XXII Congreso Nacional de la S.E.R. Zaragoza 22-25 Mayo 1996.

Alexander RW, Bradley LA, Alarcon GS, et al.: *Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia: association with outpatient health care utilization and pain medication usage*. Arthritis Care Res 1998; 11 (2): 102-115.

Alvarez Lario B, Alonso Valdivielso JL, Alegre Lopez J.: *Fisiopatología del dolor en el síndrome de fibromialgia: en el umbral de su comprensión*. Med Clin (Barc) 1999; 112 (16): 621-630.

Ambrose K, Whalen G, Lyden A, et al.: *Catecholamine responses to standardized stressors in fibromyalgia (FM) and chronic fatigue syndrome (CFS)*. Arthritis Rheum 2002; program 180.

Amel Kashipaz MR, Swinden D, Todd I, et al.: *Normal production of inflammatory cytokines in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes determined by intracellular cytokine staining in short-term cultured blood mononuclear cells*. Clin Exp Immunol 2003; 132 (2): 360-365.

Amital H, Amital D, Fostick L, et al.: *Fibromyalgia in men and the post-traumatic stress disorder*. Ann Rheum Dis 2004; 63 (Sup.): OP0029.

Andary MT, Wieting JM, Baer D, et al.: *The prevalence of fibromyalgia in collegiate athletes*. J Clin Rheumatol 2004; 10 (6): 323-325.

Anders C, Sprott H, Scholle HC.: *Surface EMG of the lumbar part of the erector trunci muscle in patients with fibromyalgia*. Clin Exp Rheumatol 2001; 19 (4): 453-455.

Araújo MP, Faria AC, Takano CC, et al.: *Urodynamic study and quality of life in patients with fibromyalgia and lower urinary tract symptoms*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2008; 19 (8): 1103-1107.

Araujo P, Mateus M, Pimentão JB, et al.: *Mycoplasma infection in fibromyalgia*. Ann Rheum Dis 2003; 62: Suppl I. SAT0076.

Arnold LM, Crofford LJ, Martin SA, et al.: *Self-reported levels of depressive and anxiety symptoms in a randomized controlled trial of patients with fibromyalgia (FM)*. Arthritis Rheum 2003; 48 (9 Suppl): 708.

Arnold LM, Iyengar SK, Khan MA, et al.: *Genetic linkage of fibromyalgia to the serotonin receptor 2A region on chromosome 13 and the HLA region on chromosome 6*. Arthritis Rheum 2003; 48 (9 Suppl): 505.

Assefi NP, Sherman KJ, Jacobsen C, et al.: *A randomized clinical trial of acupuncture compared with sham acupuncture in fibromyalgia*. Ann Intern Med 2005; 143 (1): 10-19.

Ataoglu S, Ataoglu A, Erdogan F, et al.: *Comparison of paroxetine, amitriptyline in the treatment of fibromyalgia*. Turk J Med Sci 1997; 27 (6): 535-539.

Auvinet B, Bileckot R, Alix AS, et al.: *Les troubles de la marche chez le patient atteint de fibromyalgie*. Rev Rhumatisme 2006 ; 73 (9) : 932-935.

Ay S, Evcik D, Tur BS.: *Comparison of injection methods in myofascial pain syndrome: a randomized controlled trial*. Clin Rheumatol 2010; 29 (1): 19-23

Bagis S, Tamer L, Sahin G, et al.: *Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder?*. Rheumatol Int 2005; 25 (3): 188-190.

Bagis S, Tamer L, Sahin G, et al.: *Is fibromyalgia an oxidative disorder?. Free radicals and antioxidans in fibromyalgia*. Ann Rheum Dis 2003; 62: (Suppl I). AB0515.

Balasubramaniam R, De Leeuw R, Zhu H, et al.: *Prevalence of temporomandibular disorders in fibromyalgia and failed back syndrome patients: A blinded prospective comparison study*. Oral Surg Oral Med Oral Patthol Radiol Endod 2007; 104 (2): 204-216.

Baldry P.: *Management of myofascial trigger point pain*. Acupunct Med 2002; 20 (1): 2-10.

Baldry P.: *Superficial dry needling at myofascial trigger point sites*. J Musculoskel Pain 1995; 3 (3): 117-126.

Baldry P.: *Superficial versus deep dry needling*. Acupunct Med 2002; 20 (2-3): 78-81.

Baldry PE.: *Myofascial pain and fibromyalgia syndromes*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2001.

Banati RB.: *Brain plasticity and microglia: is transsynaptic glial activation in the thalamus after limb denervation linked to cortical plasticity and central sensitisation?*. J Physiol Paris 2002; 96 (3-4): 289-299.

Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK, et al.: *Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia*. Pain 2004; 107 (1-2): 7-15.

Barber LA, Vasko MR.: *Activation of protein kinase C augments peptide release from rat sensory neurons*. J Neurochem 1996; 67: 72-80.

Barton A, Pal B, Whorwell PJ, et al.: *Increased prevalence of sicca complex and fibromyalgia in patients with irritable bowel syndrome*. Am J Gastroenterol 1999; 94 (7): 1898-1901.

Beck AT, Brown G, Epstein N, et al.: *An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric Properties*. J Consul Clin Psychol 1988; 56: 893-897.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al.: *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry 1961; 4: 561-571.

Benbadis SR*.: A spell in the epilepsy clinic and a history of "chronic pain" or "fibromyalgia" independently predict a diagnosis of psychogenic seizures*. Epilepsy Behav 2005; 6 (2): 264-265.

Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J.: *Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Light-microscopical and histochemical findings.* Scand J Rheumatol 1986; 15 (1): 1-6.

Bengtsson A.: *The muscle in Fibromyalgia. Editorial*. Rheumatology 2002; 41: 721-724.

Bengtsson M. Bengtsson A., Jorfeldt L.: *Diagnostic epidural opioid blockade in primary fibromyalgia at rest and during exercise.* Pain 1989; 39: 171-180.

Bennet RM, Clark SR, Campbell SM, et al.: *Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain*. Arthritis Rheum 1992; 35: 1113-1116.

Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, et al.: *Symptoms of Raynaud´s syndrome in patients with fibromyalgia. A study utilizing the Nielsen Test, digital photoplethysmography, and measurements of platelet alpha 2-adrenergic receptors*. Arthritis Rheum 1991; 34: 264-269.

Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, et al.: *Aerobic fitness in patients with fibrositis. A controlled study of respiratory gas exchange and ^{133}Xenon clearance from exercising muscle.* Arthritis Rheum 1989; 32 (4): 454-460.

Bennett RM. *Fibrositis: misnomer for a common rheumatic disorder*. West J Med 1981; 134: 405-413.

Bennett RM, Jones KD, Hoffman J.: *A comparison of the Nociceptive Flexion Reflex, Pressure Algometry and Summated Widespread Pain in the diagnosis of Fibromyalgia*. Arthritis Rheum 2012; 64 (Suppl 10): S350.

Berglund B, Harju EL, Kosek E, et al.: *Quantitative and qualitative perceptual analysis of cold dysesthesia and hyperalgesia in fibromyalgia*. Pain 2002; 96 (1-2): 177-187.

Berman BM, Ezzo J, Hadhazy V, et al.: *Is acupuncture effective in the treatment of fibromyalgia?*. J Fam Pract 1999; 48 (3): 213-218.

Berman BM, Swyers JP, Ezzo J.: *The evidence for acupuncture as a treatment for rheumatic conditions.* Rheum Dis Clin N Am 2000; 26 (1): 103-115.

Bernard G, Avila JR, Zambrano RM, et al.: *Fuerza de prensión en un grupo de pacientes con fibromialgia primaria*. Revista Mexicana de Reumatología 2002; 17 (5): 1-6.

Birch S, Hesselink JK, Jonkman FA, et al.: *Clinical research on acupuncture: part 1. What have reviews of the efficacy and safety of acupuncture told us so far?*. J Altern Complement Med 2004; 10 (3): 468-480.

Boixader GJ.: *Alta prevalencia de trastornos alérgicos en la fibromialgia. La constitución alérgica con marcador de riesgo*. Inflamación y regulación del crecimiento celular. 1995; 6: 240-245.

Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, et al.: *The T102-C polymorphism of the 5-H2A receptor gene in fibromyalgia*. Neurobiol Dis 1999; 6: 433-439.

Boothby JL, Thorn BE, Stroud MW, et al.. *Coping with pain*. In: Gatchel RJ and Turk DC (eds.). Psychosocial factors in pain. Edinburg. Guilford Press. 1999.

Borg-Stein J.: *Management of peripheral pain generators in fibromyalgia*. Rheum Dis Clin North Am 2002; 28 (2): 305-317.

Bote ME, García JJ, Hinchado MD, et al.: *Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia.* Neuroimmunomodulation 2012; 19 (6): 343-351.

Bou-Holaigah I, Calkins H, Flynn JA, et al.: *Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia*. Clin Exp Rheumatol 1997; 15 (3): 239-246.

Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM.: *The fibromyalgia impact questionnaire: Development and validation*. J Rheumatol 1991; 18: 728-733.

Burton R.: *The anatomy of melancholy* (1621, Da Capo Press). Amsterdam: Theatrum Orbus Terrarum, 1971.

Buskila D, Fefer P, Harman-Boehm I, et al.: *Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hiperprolactinemic women*. J Rheumatol 1993; 20 (12): 2112-2115.

Buskila D, Neumann L.: *Genetics of fibromyalgia*. Curr Pain Headache Rep 2005; 9 (5): 313-315.

Buskila D. Neumann L, Vaisberg G, et al. *Increased rates of fibromyalgia (FM) following cervical spine injury: a controlled study of 161 cases of traumatic injury.* Arthritis Rheum 1997; 40: 446-452.

Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al.: *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research*. Psychiatry Res 1989; 28 (2): 193-213.

Caballero-Uribe CV.: *Hiperprolactinemia en pacientes con fibromialgia y otras enfermedades asociadas al estrés*. Rev Colomb Reumatol 1996; 3: 29-33.

Cabyoglu MT, Ergene N, Tan U.: *The mechanism of acupuncture and clinical applications*. Int J Neurosc 2006; 116 (2): 115-125.

Campbell CM, France CR, Robinson ME, et al.: *Ethnic differences in the nociceptive flexion reflex (NFR)*. Pain 2008; 134 (1-2): 91-96.

Campbell SM, Clark S, Tindall EA, et al.: *Clinical characteristics of fibrositis. I. A "blinded" controlled study of symptoms and tender points.* Arthritis Rheum 1983; 26: 817-824.

Campbell SM. *Is the tender point concept valid?*. Am J Med 1986; 81 (3A): 33-37.

Carbonell J, Caubére J, André E, et al. : *Prevalence of fibromyalgia in Spain: Updated results*. Ann Rheum Dis 2007; 66 (Suppl II): 426. FRI0490-AHP.

Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER study group.: *The burden of musculoskeletal diseases in the general populations of Spain: results from a national survey*. Ann Rheum Dis 2001; 60 (11): 1040-1045.

Caro XJ. *Immunofluorescent detection of IgG at the dermalepidermal junction in patients with apparent primary fibrositis syndrome*. Arthritis Rheum 1984; 27: 1174-1179.

Casanueva B, Rodero B, Quintial C, et al.: *Short-term efficacy of topical capsaicin therapy in severily affected fibromyalgia patients.* Rheumatol Int 2012; Jul 28. PMID: 22842953.

Casanueva Fernández B, Díaz Gómez M, Teigeiro Núñez V, et al.: *Los pacientes con fibromialgia (FM) presentan una elevada frecuencia de síntomas nasales*. Reumatol Clin 2008; 4 (Supl 2): 78-79.

Casanueva Fernández B, Pérez Martín A, González-Gay MA, et al.: *Relevancia de los síntomas auditivos en pacientes con fibromialgia (FM)*. Reumatol Clin 2008; 4 (Supl 2): 78.

Casanueva Fernández B, Teigeiro Nuñez V, Díaz Gómez M, et al.: *Análisis de la sintomatología laríngea y cérvico-facial en pacientes con fibromialgia (FM)*. Reumatol Clin 2008; 4 (Supl 2): 79.

Casanueva Fernández B, Teigeiro Núñez V, Díaz Gómez M, et al.: *Prevalencia de la sintomatología oro-faríngea en pacientes con fibromialgia (FM)*. Reumatol Clin 2008; 4 (Supl 2): 79.

Casanueva Fernández B. *Evolución histórica*. Tratado de Fibromialgia. Ed. Cantabria Imagen. ISBN: 978-84-611-6618-3. 2007; pg 5.

Casanueva Fernández B.: *Is sleep quality a bookmark of clinical severity in fibromyalgia?* Arthritis Rheum 2009; 60 (suppl 10): S36-S37.

Ceccherelli F, Rigoni MT, Gagliardi G, et al.: *Comparison of superficial and deep acupuncture in the treatment of lumbar myofascial pain: a double-blind randomized controlled study*. Clin J Pain 2002; 18: 149-153.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC).: *Projected state-specific increases in self-reported doctor-diagnosed arthritis-attributable activity limitations-United States, 2005-2030*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007; 56 (17): 423-425.

Centonze V, Bassi A, Cassiano MA, et al.: *Migraine, daily chronic headache and fibromyalgia in the same patient: an evolutive "continuum" of non organic chronic pain ?. About 100 clinical cases*. Neurol Sci 2004; 25 (Suppl 3): S291-S292.

Chang L.: *The association of functional gastrointestinal disorders and fibromyalgia*. Eur J Surg Suppl 1998; 583: 32-36.

Clark LA, Watson D.: *Tripartite model of anxiety and depression: Psychometric evidence and taxonomic implications*. J Abnormal Psychol 1991; 100: 316-336.

Clauw DJ, Schmidt M, Radulovic D, et al.: *The relationship between fibromyalgia and interstitial cystitis*. J Psychiatr Res 1997; 31 (1): 125-131.

Cleeland CS.: *Pain assessment: global use of the pain inventory*. An Acad Med 1994; 23: 129-138.

Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, et al. : *Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence*. Pain 1993; 52 (3): 259-285.

Conrad I.: *Diagnosis and clinical signs of fibromyalgia*. Schmerz 2003; 17 (6): 464-474.

Consensus document on fibromyalgia. *The Conpenhagen Declaration 1992.* Copenhagen Danish Rheumatic Association. October 1992.

Cook DB, Lange G, Ciccone DS, et al: *Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia*. J Rheumatol 2004; 31 (2): 364-378.

Coquoz D, Porchet H, Dayer P. *Central analgesic effects of desipramine, fluvoxamine, and moclobemide after single oral dosing: a study in healthy volunteers*. Clin Pharmacol Ther 1993; 54: 339–44.

Cordero MD, Moreno-Fernandez AM, deMiguel M, et al.: *Coenzyme Q10 distribution in blood is altered in patients with fibromyalgia* Clin Biochem 2009; 42 (7-8):732-735.

Cortet B, Houvenagel E, Forzy G, et al.: *Evaluation of the effectiveness of serotonin (fluoxetine hydrochloride) treatment. Open study in fibromyalgia.* Rev Rhum Mal Osteoartic 1992; 59 (7-8): 497-500.

Cotchett MP, Landorf KB, Munteanu SE, et al.: *Consensus for dry needling for plantar heel pain (plantar fasciitis): a modified Delphi study.* Acupunct Med 2011; 29 (3): 193-202

Cruz BA, Catalan-Soares B, Proietti F, et al.: *Higher prevalence of fibromyalgia in patients infected with human T cell lymphotropic virus type I*. J Rheumatol 2006; 33: 2300-2303.

Csillag C.: *Fibromyalgia: The Copenhagen declaration*. Lancet 1992; 340 (8820): 663-664.

CummingsTM, White AR.: *Needling therapies in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review*. Arch Phys Med Rehabil 2001; 82 (7): 986-992.

Curran T, Morgan JI.: *Fos: an immediate-early transcription factor in neurons*. J Neurobiol 1995; 26: 403-412.

Dalmolin GD, Silva CR, Bellé NA, et al.: *Bradykinin into amygdala induces thermal hyperalgesia in rats*. Neuropeptides 2007; 41 (4): 263-270.

Danneskiold-Samsoe B, Christiansen E, Lund B, et al.: *Regional muscle tension and pain ("fibrositis"). Effect of massage on myoglobin in plasma*. Scand J Rehabil Med 1983; 15(1): 17-20.

Dauvilliers Y, Touchon J.: *Sleep in fibromyalgia patients: clinical and polysomnography pattern*. Clin Neurophysiol 2001; 31 (1): 18-33.

Davidson P.: *Fibromyalgia: A Painful and treatable illness*. San Francisco Medical Society. Feb. 2002. www.sfms.org/sfm/sfm202b.htm.

DeLeo JA.: *Basic science of pain*. J Bone Joint Surg Am 2006; 88 (Suppl 2): 58-62.

Delgado M, Ganea D.: *Vasoactive intestinal peptide inhibits IL-8 production in human monocytes by downregulating nuclear factor kappaB-dependet transcriptional activity*. Biochem Biophys Res Commun 2003; 302 (2): 275-283.

DeSantana JM, Sluka KA.: *Central mechanisms n the maintenance of chronic widespread noninflammatory muscle pain*. Curr Pain Headache Rep 2008; 12 (5): 338-343.

Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, et al.: *Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia*. Arthritis Rheum 2003; 48 (5): 1420-1429.

Dinerman H, Goldenberg DL, Felson DT.*: A prospective evaluation of 118 patients with fibromyalgia syndrome: prevalence of Raynaud's phenomenon, sicca symptoms, ANA, low complement, and Ig deposition at the dermal-epidermal junction*. J Rheumatol 1986; 13 (2): 368-373.

Disdier P, Harle JR, Brue T, et al.: *Severe fibromyalgia after hypophysectomy for Cushing's disease*. Arthritis Rheum 1991; 34 (4): 493-495.

Dommerholt J.: *Dry Needling in Orthopaedic Physical Therapy Practice*. Orthopaedic Practice 2004; 16 (3): 11-16

Eneström S, Bengtsson A, Frodin T.: *Dermal IgG deposits and increase of mast cells in patients with fibromyalgia-relevant findings or epiphenomena?*. Scand J Rheumatol 1997; 26 (4): 308-313.

Engel GL.: *The need for a new medical model: A challenge for biomedicine*. Science 1977; 196: 129-136.

Eriksen W.: *Linking work factors to neck myalgia: the nitric oxide/oxygen ratio hypothesis*. Med Hypotheses 2004; 62 (5): 721-726.

Ernberg M, Voog U, Alstergren P, et al.: *Plasma and serum serotonin levels and their relationship to orofacial pain and anxiety in fibromyalgia*. J Orofac Pain 2000; 14 (1): 37-46.

Fasy TM, Russell IJ, Xiao YM, et al.: *Nocistatin-binding and Nociceptin-binding autoantibodies in a subset of fibromyalgia patients*. Arthritis Rheum 2001; 44 (9). Suppl. S69.

Feldman D, Da Costa M.*: Treatment of fibromyalgia with acupuncture. A randomized , placebo controlled trial of 16 weeks duration*. Arthritis Rheum 2001; 44 (9). Suppl. S68.

Figuerola ML, Loe W, Sormani M, et al.: *Met-enkephalin increase in patients with fibromyalgia under local treatment*. Funct Neurol 1998; 13 (4): 291-295.

Filingim RB, Wilkinson CS, Powell T.: *Self-report abuse history and pain complaints among young adults*. Clin J Pain 1999; 15: 85-91.

Fillingim RB, Ness TJ.: *Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses*. Neurosci Biobehav Rev 2000; 24; 485-501.

Fordyce WE.: *Learning processes in pain*. The Psychology of Pain. Edited by RA Sternbach. New York, Raven Press. 1978.

Forseth KO, Gran JT: *The prevalence of fibromyalgia among women aged 20-49 years in Arendal, Norway*. Scand J Rheumatol 1992; 21 (2): 74-78.

France CR, Al'Absi M, Ring C, et al.: *Nociceptive flexion reflex and pain rating responses during endogenous opiate blockade with naltrexone in healthy young adults*. Biol Psychol 2007; 75 (1): 95-100.

French DJ, France CR, France JL, et al.: *The influence of acute anxiety on assessment of nociceptive flexion reflex thresholds in healthy young adults*. Pain 2005; 114 (3): 358-363.

Fries JF, Spitz p, Kraines RG, et al.: *Measurement of patient outcome in arthritis*. Arthritis Rheum 1980; 23 (2): 137-145.

Furlan AD, Van Tulder MW, Cherkin DC, et al: *Acupuncture and dry-needling for low back pain: an updated systematic review within the framework of the Cochrane collaboration.* Spine 2005; 30 (8): 944-963

Ge HY, Fernandez-de-las-Peñas C, Yue SW.: *Myofascial trigger points: spontaneous electrical activity and its consequences for pain induction and propagation*. Chin Med 2011; 6: 13

Gibson SJ. Littlejohn GO, Gorman MM, et al.: *Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following pain fun CO_2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome.* Pain 1994; 58 (2): 185-193.

Giesecke T, Clauw DJ, Grant MAB, et al.: *The effect of depression and depressive symptomatology on functional MRI (fMRI) of pain processing in patients with fibromyalgia (FM)*. Arthritis Rheum 2003; 48 (9 Suppl): 527.

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.

Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L.: *Management of fibromyalgia syndrome*. JAMA 2004; 292 (19): 2388-2395.

Goldenberg DL.: *Fibromyalgia syndrome. An emergent but controversial condition*. JAMA 1987; 257: 2782-2787.

González Crespo MR, Campos Y, Martin MA, et al.: *Estudio del ADN mitocondrial en músculo de pacientes con fibromialgia*. Reumatol Clin 2007; 3 (Espec Congr): 132.

González-Iglesias J, Cleland JA, del Rosario Gutiérrez-Vega M, et al.: *Multimodal management of lateral epicondylalgia in rock climbers: a prospective case series*. J Manipulative Physiol Ther 2011; 34 (9): 635-642

Gowers WR.: *A lecture on lumbago. Its lessons and analogues.* Br Med J 1904; i: 117-121.

Gracely R, Giesecke T, Kumar R, et al.: *fMRI analysis of continuous pressure in patients with fibromyalgia and in healthy controls*. Arthritis Rheum 2002; October 25-29, program 1028.

Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, et al: *Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia.* Arthritis Rheum 2002; 46 (5): 1333-1343.

Graham W.: *Fibrositis*. In: Comroe B, ed. Arthritis and allied conditions. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1949: 633.

Granges G, Littlejohn GO.: *A comparative study of clinical signs in fibromyalgia/fibrositis syndrome, healthy and exercising subjects.* J Rheumatol 1993; 20: 344-351.

Granges G, Littlejohn GO.: *Pressure pain threshold in pain-free subjects, in patients with chronic regional pain syndromes, and in patients with fibromyalgia syndrome*. Arthritis Rheum 1993; 36: 642-646.

Grasmüller S, Irnich D.: *Acupuncture in pain therapy*. MMW Fortschr Med 2007; 149 (25-26): 37-39.

Greenfield S, Fitzcharles MA, Esdaile JM.: *Reactive fibromyalgia syndrome*. Arthritis Rheum 1992; 35: 678-681.

Griep EN, Boersma JW, De Kloet ER.: *Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome*. J Rheumatol 1994; 21: 2125-2130.

Grond S, Meuser T, Pietruck C, et al.: *Nociceptin and the ORL1 receptor: pharmacology of a new opioid receptor*. Anaesthesist 2002; 51 (12): 996-1005.

Gronemann ST, Ribel-Madsen S, Bartels EM, et al.: *Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients*. Rheumatology (Oxford) 2004; 43 (1): 27-31.

Grönroos M, Pertovaara A.: *Capsaicin-induced central facilitation of a nociceptive flexion reflex in humans*. Neurosci Lett 1993; 159 (1-2): 215-218.

Guedj E, Taieb D, Cammilleri S, et al.: *(99m)Tc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 34 (1): 130-134.

Gur A, Oktayoglu P.: *Status of immune mediators in fibromyalgia*. Curr Pain Headache Rep 2008; 12 (3): 175-181.

Gursoy S, Erdal E, Herken H, et al.: *Significance of catechol-O-methyltranferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome*. Rheumatol Int 2003; 23 (3): 104-107.

Hamaty D, Valentine JL, Howard R, et al.: *The plasma endorphin, prostaglandin and catecholamin profile of patients with fibrositis treated with cyclobenzaprine and placebo: a 5-month study*. J Rheumatol 1988; (Suppl. 19): 164-168.

Harris RE, Scott DJ, Naylor GA, et al.: *Accentuated Pain Processing Despite Decreased mu-Opioid Receptor (MOR) Availability in Fibromyalgia*. Arthritis Rheum 2006; Presentation number 2113.

Harris RE, Tian X, Cupps TR, et al.: *The treatment of fibromyalgia with acupuncture: effects of needle placement, needle stimulation, and dose*. Arthritis Rheum 2003; 48 (9 Suppl): 1811.

Harris RE, Tian X, Williams DA, et al.: *Treatment of fibromyalgia with formula acupuncture: investigation of needle placement, needle stimulation, and treatment frequency.* J Altern Complement Med 2005; 11 (4): 663-671.

Harwood R, Rogers A, Dickinson E, et al.: *Measuring handicap: the London Handicap Scale, a new outcome measure for chronic disease.* Qual Health Care 1994; 3 (1): 11-16.

Hayem G, Roux F, Rouidi S, et al.: *Chronic fibromyalgia-polyarthralgia syndrome related to fluoroquinolone treatment*. Ann Rheum Dis 2002; 61 (Suppl.1): B0427. 453.

Hayley S, Merali Z, Anisman H.: *Stress and cytokine-elicited neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness*. Stress 2003; 6: 19-32.

Hench PK.: *Nonarticular Rheumatism. 22nd rheumatism review. Review of the American and English literature for the years 1973 an d 1974*. Arthritis Rheum 1976; 19 (Supl): 1081-1089.

Henck PK: *Evaluation and differencial diagnosis of fibromyalgia. Approach to diagnosis and manegement*. Rheum Dis Clin N Am 1985; 1: 19-29.

Henriksson CM.: *Longterm effects of fibromyalgia on everyday life*. Scand J Rheumatol 1994; 23: 36-41.

Hong CZ, Hsueh TC.: *Difference in pain relief after trigger point injections in myofascial pain patients with and without fibromyalgia.* Arch Phys Med Rehabil 1996; 77 (11): 1161-1166.

Hong CZ.: *Lidocaine injection versus dry needling to myofascial trigger point. The importance of the local twitch response*. Ma J Phys Med Rehabil 1994; 73 (4): 256-23.

Houvenagel E, Forzy G, Leloire O, et al.: *Monoamines du liquide céphalo-rachidien dans la fibromyalgie primitive*. Rev Rhum Mal Osteoartic 1990; 57: 21-23.

Hrycaj P, Stratz T, Muller W.: *Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome*. J Rheumatol 1993; 20 (11): 1986-1988.

Hsieh YL, Chou LW, Joe YS, et al.: *Spinal cord mechanism involving the remote effects of dry needling on the irritability of myofascial trigger spots in rabbit skeletal muscle*. Arch Phys Med Rehabil 2011; 92 (7): 1098-1105

Hsieh YL, Kao MJ, Kuan TS, et al.: *Dry needling to a key myofascial trigger point may reduce the irritability of satellite MTrPs.* Am J Phys Med Rehabil 2007; 86 (5): 397-403

Hsu VM, Patella SJ, Sigal LH.: "*Chronic Lyme disease" as the incorrect diagnosis in patients with fibromyalgia*. Arthritis Rheum 1993; 36 (11): 1493-1500.

Huang YT, Lin SY, Neoh CA, et al.: *Dry needling for myofascial pain: prognostic factors*. J Altern Complement Med 2011; 17 (8): 755-762

Ifergane G, Shelef I, Buskila D.: *Migraine and fibromyalgia developing after a pontine haemorrhage*. Cephalalgia 2007; 27 (2): 191.

Inanici F, Yunus MB. : *History of fibromyalgia: past to present*. Curr Pain Headache Rep 2004; 8 (5): 369-378.

Itoh K, Karsumi Y, Kitakoji H.: *Trigger point acupuncture treatment of chronic low back pain in elderly patients – a blinded RCT.* Acupunct Med 2004; 22: 170-177

Janssens LA.: *Trigger point therapy*. Probl Vet Med 1992; 4 (1): 117-124

Jayson MI.: *Fibromyalgia and trigger point injections*. Bull Hosp Jt Dis 1996; 55 (4): 176-177.

Johnson KM, Bradley KA, Bush K, et al.: *Frequency of mastalgia among women veterans*. J Gen Intern Med 2006; 21 (Suppl 3): S70-S75.

Jones KD, Hugos C, Bhat SS, et al.: *Can clinicians predict neurally mediated hypotension and postural orthostatic tachycardia syndrome in fibromyalgia patients?*. Arthritis Rheum 2007; Presentation number 125.

Jubrias SA, Bennett RM, Klug GA.: *Increased incidence of a resonance in the phosphodiester region of ^{31}P nuclear magnetic resonance spectra in the skeletal muscle of fibromyalgia patients*. Arthritis Rheum 1994; 37 (6): 801-807.

Kalichman L, Vulfsons S.: *Dry needling in the management of musculoskeletal pain*. J Am Board Fam Med 2010; 23: 640-646.

Kalichman L.: *Association between fibromyalgia and sexual dysfunction in women*. Clin Rheumatol 2009; 28 (4): 365-369.

Karakurum B, Karaalin O, Coskun O, et al.: *The "dry-needle technique": intramuscular stimulation in tension-type headache*. Cephalagia 2001; 21 (8): 813-817.

Karjalainen K, Malmivaara A, Van Tulder M, et al.: *Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults*. Cochrane Database Syst Rev 2000; 3: 1-24.

Karjalainen KA, Hurri H, Jauhiainen M. Et al.: *Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults*. The Cochrane Database Systematic Reviews 2006. http://www.cochrane.org/reviews/en/ab001984.html.

Kasikcioglu E, Dinler M, Berker E.: *Reduced tolerance of exercise in fibromyalgia may be a consequence of impaired microcirculation initiated by deficient action of nitric oxide*. Med Hypotheses 2006; 66 (5): 950-952.

Katz RS, Forkash T, Katz C.: *Cervical spine radiographs of fibromyalgia patients*. Arthritis Rheum 2004; Presentation number: 210.

Keel P.: *Pain management strategies and team approach*. Best Pract Res Clin Rheumatol 1999; 13 (3): 493-506.

Kellgren JH.: *A preliminary account of referred pains arising from muscle*. Br Med J 1938; 1 (4023): 325-327.

Kellgren JH.: *Observations on referred pain arising from muscle*. Clin Sci 1938; 3: 175-190.

Kennedy M, Felson DT.: *A prospective long-term study of fibromyalgia syndrome.* Arthritis Rheum 1996; 39 (4): 682-685.

Khasar SG, Ouseph AK, Chou B, et al.: *Is there more than one prostaglandin E receptor subtype mediating hyperalgesia in the rat hindpaw?*. Neuroscience 1995; 64: 1161-1165.

Kim SH, Jang TJ, Moon IS.: *Increased expression of N-Methyl-D-Aspartate Receptor subunit 2D in the skin of patients with fibromyalgia*. J Rheumatol 2006; 33 (4): 785-788.

Kim SH, Kim DH, Oh DH, et al.: *Characteristic Changes of Unmyelinated Nerve Fibers in the Skin of Patients with Fibromyalgia*. Arthritis Rheum 2006; Presentation number 172.

Kim SH, Kim DH, Oh DH, et al.: *Characteristic electron microscopic findings in the skin of patients with fibromyalgia-preliminary study*. Clin Rheumatol 2008; 27(3): 407-411.

Kim SH: *Skin biopsy findings: Implications for the pathophysiology of fibromyalgia*. Med Hypotheses 2007; 69 (1): 141-144.

Klein R, Bansch M, Berg PA.: *Clinical relevance of antibodies against serotonin and gangliosides in patients with primary fibromyalgia syndrome*. Psychoneuroendocrinology 1992; 17 (6): 593-598.

Klineberg I, McGregor N, Butt H, et al.: *Chronic orofacial muscle pain: a new approach to diagnosis and management*. Alpha Omegan 1998; 91 (2): 25-28.

Kokebie R, Aggarwal R, Khan S, et al.: *Muscle tension is increased in fibromyalgia: Use of a pressure gauge*. Arthritis Rheum 2008; Presentation 1395.

Kong J, Fufa DT, Gerber AJ, et al.: *Psychological outcomes from a randomized pilot study of manual, electro, and sham acupuncture treatment on experimentally induced thermal pain*. J Pain 2005; 6 (1): 55-64

Korszun A.: *Facial pain, depression and stress, connections and directions*. J Oral Pathol Med 2002; 31 (10): 615-619.

Kosek E, Ekholm J, Hansson P.: *Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms.* Pain 1996; 68 (2-3): 375-383.

Kreutzberg GW.: *Microglia: a sensor for pathological events in the CNS*. Trends Neurosci 1996; 19: 312-318.

Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, et al.: *The Fatigue Severity Scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus*. Arch Neurol 1989; 46: 1121-1124.

Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, et al.: *Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways*. Pain 2000; 87 (2): 201-211.

Larsson B, Libelius R, Ohlsson K.: *Trapezius muscle changes unrelated to static work load. Chemical and morphological controlled studies of 22 women with and without neck pain*. Acta Orthop Scand 1992; 63 (2): 203-206.

Lautenbacher S, Rollman GB, McCain GA.: *Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia*. Pain 1994; 59 (1): 45-53.

Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al.: *Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States*. Arthritis Rheum 1998; 41 (5): 778-799.

Lee J, Jang H.: *Excessive tear evaporation was more common cause of dry eye in fibromyalgia patients*. Ann Rheum Dis 2007; 66 (Suppl II): AB0763.

Lee JH, Lee H, Jo DJ.: *An acute cervical epidural hematoma as a complication of dry needling.* Spine (Phila Pa 1976) 2011; 36 (13): E891-E893.

Lee YC, Lu B, Edwards RR, et al.: *The role of sleep problems in central pain processing in rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum 2013; 65 (1): 59-68.

Leone JE, Gray KA, Massie JE, et al.: *Celiac disease symptoms in a female collegiate tennis player: a case report*. J Athl Train 2005; 40 (4): 365-369.

Lewit K.: *The needle effect in the relief of myofascial pain*. Pain 1979; 6 (1): 83-90.

Li CD, Fu XY, Jiang ZY, et al.: *Clinical study on combination of acupuncture, cupping and medicine for treatment of fibromyalgia syndrome*. Zhongguo Zhen Jiu 2006; 26 (1): 8-10.

Littlejohn GO, Weinstein C, Helme RD.: *Increase neurogenic inflammation in fibrositis syndrome.* J Rheumatol 1987; 14 (5): 1022-1025.

Liu H, Mantyh PW, Basbaum AI.: *NMDA-receptor regulation of substance P release from primary afferent nociceptors*. Nature 1997; 386 (6626): 721-724.

Loevinger BL, Muller D, Alonso C, et al.: *Metabolic syndrome in women with chronic pain*. Metabolism 2007; 56 (1): 87-93.

Lubrano E, Iovino P, Tremolaterra F, et al.: *Fibromyalgia in patients with irritable bowel syndrome. An association with the severity of the intestinal disorder*. Int J Colorectal Dis 2001; 16 (4): 211-215.

Lucas HJ, Brauch CM, Settas L, et al.: *Fibromyalgia – new concepts of pathogenesis and treatment*. Int J Immunopathol Pharmacol 2006; 19 (1): 5-10.

Luis-Miguel González-Pérez, Pedro Infante-Cossio, Mercedes Granados-Nuñez, et al.: *Treatment of temporomandibular myofascial pain with deep dry needling*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2012; 17 (5): 781-785

Macfarlane GJ.: *Generalized pain, fibromyalgia and regional pain: an epidemiological view*. Best Pract Res Clin Rheumatol 1999; 13 (3): 403-414.

Maes M, Libbrecht I, Van Hunsel F, et al.: *Lower serum activity of prolyl endopeptidase in fibromyalgia is related to severity of depressive symptoms and pressure hyperalgesia*. Psychological Med 1998; 28: 957-965.

Maes M, Verkerk R, Delmeire L, et al.: *Serotoninergic markers and lowered plasma branched-chain-amino acid concentrations in fibromyalgia*. Psychiatry Res 2000; 97 (1): 11-20.

Mahowald ML, Mahowald MW.: *Nighttime sleep and daytime functioning (sleepiness and fatigue) in less well-defined chronic rheumatic diseases with particular reference to the 'alpha-delta NREM sleep anomaly'*. Sleep Med 2000; 1 (3): 195-207.

Marchand F, Perretti M, McMahon SB.: *Role of the immune system in chronic pain*. Nat Rev Neurosci 2005; 6 (7): 521-532.

Marcus DA, Bernstein C, Rudy TE.: *Fibromyalgia and headache: an epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome*. Clin Rheumatol 2005; 24 (6): 595-601.

Marder WD, Meenan RF, Felson DT, et al.: *The present and future adequacy of rheumatology manpower: a study of health care needs and physician supply*. Arthritis Rheum 1991; 34 (10): 1209-1217.

Martin DP, Sletten CD, Williams BA, et al.: *Improvement in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial*. Mayo Clin Proc 2006; 81 (6): 749-757.

Martínez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, et al.: *Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis*. Arthritis Rheum 1998; 41 (11): 1966-1971.

Martinez-Lavin M, Solano C.: *Dorsal root ganglia, sodium channels, and fibromyalgia sympathetic pain*. Med Hypotheses 2009; 72 (1): 64-66.

Martinez-Lavin M, Vidal M, Barbosa RE, et al.: *Noerepinephrine-evoked pain in fibromyalgia. A randomized pilot study*. BMC Musculoskelet Disord 2002; 3 (1): 2.

McCabe C, Lewis J, Shenker N, et al.: *Don't look now!. Pain and attention*. Clin Med 2005; 5 (5): 482-486.

McLean SA, Williams DA, Stein PK, et al.: *Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentration is associated with pain but not fatigue symptoms in patients with fibromyalgia*. Neuropsychopharmacology 2006; 31 (12): 2776-2782.

Mease PJ, Corbin AE, Young JP, et al.: *Fibromyalgia syndrome (FMS): correlation of the triad of pain, sleep disturbance and fatigue*. Ann Rheum Dis 2002; 61 (Suppl 1): THU0297.

Melzack R.: *Pain Measurement and Assessment*. New York. Raven Press 1993.

Mense S.: *Neurobiological basis of muscle pain*. Schmerz 1999; 13 (1): 3-17.

Mense S.: *Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain*. Pain 1993; 54: 241-289.

Miranda A, Peles S, Rudolph C, et al.: *Altered visceral sensation in response to somatic pain in the rat*. Gastroenterology 2004; 126 (4): 1082-1089.

Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, et al.: *Musculoskeletal symptoms and no-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects.* Psychosom Med 1975; 37(4): 341-351.

Moldofsky H, Scarisbrick P: *Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation*. Psychosom Med 1976; 38 (1): 35-44.

Moldofsky H, Warsh JJ.: *Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in nonarticular rheumatism (fibrositis syndrome)*. Pain 1978; 5: 65-71.

Montoya P, Sitges C, García-Herrera M, et al.: *Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia*. Arthritis Rheum 2006; 54 (6): 1995-2003.

Morf S, Forster A, Amann B, et al.: *Microcirculation changes in patients with fibromyalgia measured by capillary microscopy and laser doppler fluxmetry: a comparative study with healthy subjects and scleroderma patients*. Ann Rheum Dis 2002; 61 (Supp 1). 0P0065.

Morimoto M, Kawata K, Tsuuchiya N, et al.: *A case of acupuncture needle dermatitis*. Masui 2000; 49 (8): 887-889.

Morris V, Cruwys S, Kidd B.: *Increased capsaicin-induced secondary hyperalgesia as a marker of abnormal sensory activity in patients with fibromyalgia*. Neurosc Lett 1998; 250 (3): 205-207.

Muller W, Lautenschlager J.: *Die generaliserte tondomyopathie (GTM) teil 1: Klinic, Verlaut und Differential diagnose*. Z Rheumatol 1990; 49: 11-21.

Muller W.: *The fibrositis syndrome. Diagnosis, differential diagnosis and pathogenesis*. Scand J Rheumatol 1987; 65 (Supl.): 40-53.

Nabeta T, Kawakita K.: *Relief of chronic neck and shoulder pain by manual acupuncture to tender points-a sham-controlled randomized trial*. Complement Ther Med 2002; 10 (4): 217-222.

Nash P, Chard M, Hazleman B.: *Chronic Coxsackie-B infection mimicking primary fibromyalgia*. J Rheumatol 1989; 16 (11): 1506-1508.

Naslund J, Naslund UB, Odenbring S, et al.: *Sensory stimulation (acupuncture) for the treatment of idiopathic anterior knee pain.* J Rehabil Med 2002; 34: 231-238

Neeck G, Riedel W.: *Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome*. Ann N Y Acad Sci 1999; 876: 325-338.

Nicolodi M, Sicuteri F.: *Fibromyalgia and migraine, two faces of the same mechanism. Serotonin as the common clue for pathogenesis and therapy*. Adv Experim Med Biol 1996; 398: 373-379.

NIH Consensus Conference. *Acupuncture*. JAMA 1998; 280 (17): 1518-1524.

Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsoe B.: *A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia*. Pain 1995; 61 (3): 445-449.

Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, et al.: *Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region*. Arthritis Rheum 1999; 42 (11): 2482-2488.

Olivadoti MD, Lyden AK, Ambrose KR, et al.: *Chatecolamine responses to standardized stressors in chronic multi-symptom illnesses (CMI).* Arthritis Rheum 2003; 48 (9 Suppl): 1275.

Onen SH, Alloui A, Gross A, et al.: *The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects*. J Sleep Res 2001; 10 (1): 35-42.

Ouyang BS, Che JL, Gao J, et al.: *Effects of electroacupuncture and simple acupuncture on changes of IL-1, IL-4, IL-6 and IL-10 in peripheral blood and joint fluid in patients with rheumatoid arthritis*. Zhongguo Zhen Jiu 2010; 30 (10): 840-844.

Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, et al.: *Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns*. Rheumatol Int 2006; 26 (7): 598-603.

Paira SO.: *Fibromyalgia associated with female urethral syndrome*. Clin Rheumatol 1994; 13: 88-89.

Paiva ES. Da Costa ED, Scheinberg M.: *Fibromyalgia: an update and immunological aspects*. Curr Pain Headache Rep 2008; 12 (5): 321-326.

Pamuk ON, Cakir N.: *The frequency of smoking in fibromyalgia patients and its association with symptoms*. Ann Rheum Dis 2006; 65 (Suppl II): 559.

Pamuk ON, Dönmez S, Yesil Y, et al.: *Increased frequency of gastrointestinal symptoms in fibromyalgia patients and associated factors*. Ann Rheum Dis 2007; 66 (Suppl II): FRI0484.

Pankoff BA, Overend TJ, Lucy SD et al.: *Reliability of the six-minute walk test in people with fibromyalgia*. Arthritis Care Res 2000; 13 (5): 291-295.

Parrish I.: *Remarks on spinal irritation as connected with nervous diseases*. Am J Ment Sci 1832; 10: 293-314.

Pellegrino MJ, Van Fossen D, Gordon C, et al.: *Prevalence of mitral valve prolapse in primary fibromyalgia: a pilot investigation*. Arch Phys Med Rehabil 1989; 70 (7): 541-543.

Peres M, Zukerman E, Senne Soares C, et al.: *Cerebrospinal fluid glutamate levels in chronic migraine*. Cephalalgia 2004; 24 (9): 735-739.

Pérez-Ruiz F, Calabozo M, Alonso-Ruiz A, et al.: *High prevalence of undetected carpal tunnel syndrome in patients with fibromyalgia syndrome*. J Rheumatol 1995; 22 (3): 501-504**.**

Pieczenik SR, Neustadt J.: *Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease*. Exp Mol Pathol 2007; 83 (1): 84-92.

Pierrynowski MR, Tiidus PM, Galea V.: *Women with fibromyalgia walk with an altered muscle synergy*. Gait Posture 2005; 22 (3): 210-218.

Povedano J, Quijada J, Pérez-Vilchez D, et al.: *Características clínicas del paciente con dolor torácico secundario a fibromialgia*. XXII Congreso Nacional de la S.E.R. Zaragoza 22-25 Mayo. 1996.

Quijada J, Valenzuela A, Hernanz W, et al.: *Prevalencia del síndrome del túnel carpiano en la fibromialgia primaria.* Rev Esp Reumatol 1994; 21: 49-52.

Quintner J.: *Fibromyalgia: The Copenhagen declaration*. Lancet 1992; 340 (8827): 1103.

Raphael KG, Janal MN, Nayak S, et al.: *Familial aggregation of depression in fibromyalgia: a community-based test of alternate hypotheses*. Pain 2004; 110 (1-2): 449-460.

Reilly PA, Littlejohn GO.: *Peripheral arthralgia presentation of fibrositis/ fibromyalgia syndrome.* J Rheumatol 1992; 19: 281-283.

Reiss S.: *Expectancy theory of fear, anxiety, and pain*. Clin Psychol Rev 1991; 11: 141-153.

Rhodus NL, Fricton J, Carlson P, et al.: *Oral symptoms associated with fibromyalgia syndrome*. J Rheumatol 2003; 30 (8): 1841-1845.

Ribel-Madsen S, Bartels EM, Gronemann ST, et al.: *Joint hypermobility in fibromyalgia patients has no impact on tests for disease severity.* Ann Rheum Dis 2009; 68 (Suppl3): 695.

Ridgway K. *Acupuncture as a treatment modality for back problems*. Vet Clin North Am Equine Pract 1999; 15 (1): 211-221

Riedel W, Layka H, Neeck G.: *Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones*. Z Rheumatol 1998; 57 Suppl 2: 81-87.

Riedel W.: *Role of nitric oxide in the control of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis*. Z Rheumatol 2000; 59 Suppl 2: II/36-42.

Rivera J, De Diego A, Trinchet M, et al*: Fibromyalgia-associated hepatitis C virus infection.* Br J Rheumatol 1997; 36 (9): 981-985.

Roizenblatt S, Tufik S., Goldenberg J, et al. *Juvenile Fibromyalgia: Clinical and polisomnographic aspects*. J Rheumatol 1997; 24 (3): 579-585.

Rose S, Cottencin O, Chouraki V, et al.: *Study on personality and psychiatric disorder in fibromyalgia*. Presse Med 2009; 38 (5): 695-700.

Rosenhall U, Johansson G, Orndahl G.: *Eye motility dysfunction in chronic primary fibromyalgia with dysesthesia*. Scand J Rehabil Med 1987; 19 (4): 139-145.

Rosenhall U, Johansson G, Orndahl G.: *Otoneurologic and audologic findings in fibromyalgia.* Scand J Rehabil Med 1996; 28 (4): 225-232.

Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, et al.: *Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome*. J Rheumatol 1989; 16 (Supl. 19): 158-163.

Russell IJ, Orr MD, Littman B, et al.: *Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome*. Arthritis Rheum 1994; 37: 1593-1601.

Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, et al.: *Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum 1992; 35 (5): 550-556.

Russell IJ, Vipraio GA, Morgan WW, et al.: *Is there a metabolic basis for the fibrositis syndrome?*. Am J Med 1986; 81 (3A): 50-54.

Sabayan B, Bagheri M, Borhani Haghighi A.: *Possible joint origin of restless leg syndrome (RLS) and migraine*. Med Hypotheses 2007; 69 (1): 64-66.

Sackner MA, Gummels EM, Adams JA.: *Say NO to fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: an alternative and complementary therapy to aerobic exercise*. Med Hypotheses 2004; 63 (1): 118-123.

Salemi S, Bradley L, Alarcon G, et al.*: Expression of opioid receptors in human muscle and skin tissues detected by real time PCR*. American Fibromyalgia Syndrome Association 2000; 7 (2): www.afsafund.org/update0702abs.htm.

Salemi S, Rethage J, Kaeser L, et al.: *Detection of IL-1β, IL-6 and TNF-alpha in skin of fibromyalgia patients*. Arthritis Rheum 2001; 44 (9). Supp. S69.

Salemi S, Rethage J, Wollina U, et al.: *Detection of Interleukin 1β (IL-1β), IL-6, and Tumour Necrosis Factor-α in Skin of Patients with Fibromyalgia*. J Rheumatol 2003; 30 (1): 146-150.

San Pedro EC, Mountz JM, Mountz JD, et al.: *Familial painful restless legs syndrome correlates with pain dependent variation of blood flow to the caudate, thalamus, and anterior cingulate gyrus*. J Rheumatol 1998; 25 (11): 2270-2275.

Sandberg M, Lindberg LG, Gerdle B.: *Peripheral effects of needle stimulation (acupuncture) on skin and muscle blood flow in fibromyalgia*. Eur J Pain 2004; 8 (2): 163-171.

Sandrini G, Ruiz L, Capararo M, et al.: *Central analgesic activity of ibuprofen. A neurophysiological study in humans.* Int J Clin Pharmacol Res 1992; 12 (4): 197-204.

Sandrini G, Serrao M, Rossi P, et al.: *The lower limb flexion reflex in humans*. Prog Neurobiol 2005; 77 (6): 353-395.

Sara Maurel, Baltasar Rodero, Yolanda Lopez-del-Hoyo, et al.: *Correlational analysis and predictive validity of psychological constructs related with pain in fibromyalgia*. BMC Musculoskelet Disord 2011; 12: 4.

Schleip R.: *Fascial plasticity – a new neurobiological explanation. Part 2*. J Bodyw Mov Ther 2003; 7 (2): 104-116.

Schwarz MJ, Offenbaecher M, Neumeister A, et al.: *Evidence for an altered tryptophan metabolism in fibromyalgia*. Neurobiol Dis 2002; 11 (3): 434-442.

Schweinhardt P, Bushnell MC.: *Pain imaging in health and disease-how far have we come?*. J Clin Invest 2010; 120 (11): 3788-3797.

Scott DJ, Harris RE, Naylor GA, et al.: *Increased mu-Opioid Receptor Availability is Detected During Clinical Pain Reduction in Fibromyalgia Patients*. Arthritis Rheum 2006; Presentation number 158.

Scudds RA, Janzen V, Delaney G, et al.: *The use of topical 4% lidocaine in spheno-palatine ganglion blocks for the treatment of chronic muscle pain syndromes: a randomized, controlled trial*. Pain 1995; 62 (1): 69-77.

Seminowicz DA, Laferriere AL, Millecamps M, et al.: *MRI structural brain changes associated with sensory and emotional fuction in a rat model of long-term neuropathic pain*. Neuroimage 2009; 47: 1007-1014.

Semyatichko E, Nemtsova V, Shevchenko O.: *Prevalence of jaw pain and its meaning in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and fibromyalgia*. Ann Rheum Dis 2006; 65 (Suppl II): 488.

Sendur OF, Turan Y, Tastaban E, et al.: *Serum antioxidants and nitric oxide levels in fibromyalgia: a controlled study*. Rheumatol Int 2009; 29 (6): 629.633.

Severeijns R, Vlaeyen JW, Van den Hout MA, et al.: *Pain catastrophizing predicts pain intensity, disability, and psychological distress independent of the level of physical impairment*. Clin J Pain 2001; 17: 165-172.

Shafer N. *Pneumothorax following "trigger point" injection*. JAMA 1970; 213 (7): 1193

Shuer ML.: *Fibromyalgia: Symptom constellation and potential therapeutic options*. Endocrine 2003; 22 (1): 67-76.

Silver DS, Wallace DJ.: *The management of fibromyalgia-associated syndromes*. Rheum Dis Clin N Am 2002; 28 (2): 405-417.

Sim J, Adams N.: *Systematic review of randomized controlled trials of nonpharmacological interventions for fibromyalgia*. Clin J Pain 2002; 18 (5): 324-336.

Simms RW, Goldenberg DL.: *Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome*. J Rheumatol 1988; 15: 1271-1273.

Simms RW, Roy S, Hrovat M, et al.: *Fibromyalgia syndrome (FMS) is not associated with abnormalities in muscle energy metabolism*. Scand J Rheumatol 1992; (suppl 94): A121.

Simms RW, Roy SH, Hrovat M, et al.: *Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism*. Arthritis Rheum 1994; 37 (6): 794-800.

Simms RW, Zerbini CAF, Ferrante N, et al.: *Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team*. Am J Med 1992; 92: 368-374.

Simon L, A-Boukrat P, et al.: *Freeplasmatic tryptophan and plasma beta endorphins in primary fibromyalgia syndrome*. Arthritis Rheum 1990; 33 (Supl.): S 56.

Simons DG, Travell JG.: *Myofascial origin of low back pain. 3. Pelvic and lower extremity muscles*. Postgrad Med 1983; 73: 99.

Simons DG.: *Muscle pain syndromes*. Part II. Ma J Phys Med 1976; 55: 15-42.

Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, et al.: *High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis.* Hum Reprod 2002; 17(10): 2715-2724.

Singh BB, Wu WS, Hwang SH, et al.: *Effectiveness of acupuncture in the treatment of fibromyalgia*. Altern Ther Health Med 2006; 12 (2): 34-41.

Skljarevski V, Ramadan MN.: *The nociceptive flexion reflex in humans – review article*. Pain 2002; 96 (1-2): 3-8.

Slotkoff AT, Radulovic DA, Clauw DJ.: *The relationship between fibromyalgia and the multiple chemical sensitivity syndrome*. Scand J Rheumatol 1997; 26 (5): 364-367.

Sluka KA, Audette KM.: *Activation of protein kinase C in the spinal cord produces mechanical hyperalgesia by activating glutamate receptors, but does not mediate chronic muscle-induced hyperalgesia*. Mol Pain 2006; 2 (1): 13.

Smythe H, Bennett RM, Masi AT, et al.: *The fibrositis/fibromyalgia syndrome. Current issues and perspectives*. Am J Med 1986; 81 (3A): 1-115.

Smythe HA, Moldofsky H.: *Two contributions to understanding of de 'fibrositis' syndrome*. Bull Rhem Dis 1977; 28: 928-931.

Srbely JZ, Dickey JP, Lee D, et al.: *Dry needle stimulation of myofascial trigger points evokes segmental anti-nociceptive effects*. J Rehabil Med 2010; 42 (5): 463-468.

Staines D.: *Are vasoactive neuropeptide autoimmune fatigue-related disorders mediated via G protein-coupled receptors?*. Med Hypotheses 2005; 65 (1): 29-31.

Staines DR.: *Therapeutic and preventive interventions for postulated vasoactive neuropeptide autoimmune fatigue-related disorders*. Med Hypotheses 2005; 65 (4): 797-803.

Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, et al.: *Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome*. Pain 2003; 102 (1-2): 87-95.

Staud R, Smitherman ML.: *Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenetic role*. Curr Pain Headache Rep 2002; 6 (4): 259-266.

Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, et al.: *Overall fibromyalgia pain is predicted by ratings of local pain and pain-related negative affect-possible role of peripheral tissues*. Rheumatology (Oxford) 2006; 45 (11): 1409-1415.

Staud R.: *Are tender point injections beneficial: the role of tonic nociception in fibromyalgia*. Curr Pharm Des 2006; 12 (1): 23-27.

Staud R.: *Evidence of involvement of central neural mechanisms in generating fibromyalgia pain*. Curr Rheumatol Rep 2002; 4 (4): 299-305.

Staud R.: *Is it all central sensitization?. Role of peripheral tissue nociception in chronic musculoskeletal pain*. Cur Rheumatol Rep 2010; 12 (6): 448-454

Steindler A.: *Differential diagnosis of pain low in the back*. JAMA 1938; 110: 106.

Steindler A.: *The interpretation of sciatic radiation and the syndrome of low-back pain*. J Bone Joint Surgery 1940; 22: 28-34.

Sterling M, Valentin S, Vicenzino B, et al.: *Dry needling and exercise for chronic whiplash – a randomised controlled trial.* BMC Musculoskeletal Disorders 2009; 10: 160

Stormorken H, Brosstad F: *Fibromyalgia: Family clustering and sensory urgency with early onset indicate genetic predisposition and thus a true disease (letter)*. Scand J Rheumatol 1992; 21: 207.

Stormorken H, Brosstad F.: *Fibromyalgia: Urination frequency as an important diagnostic marker*. Tidsskr Nor Laegeforen 2005; 125 (1): 17-19.

Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J.: *The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation*. Psychological Assessment 1995; 7: 524-533.

Sun T, Cui CB, Luo JG, et al.: *Effect of electroacupuncture on the expression of spinal glial fibrillary acidic protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta in chronic neuropathic pain rats*. Zhen Ci Yan Jiu 2010; 35 (1): 12-16.

Tajerian M, Alvarado S, Millecamps M, et al.: *Peripheral nerve injury is associated with chronic reversible changes in global DNA methylation in the mouse prefrontal cortex*. PloS One 2013; 8 (1): e55259.

Targino RA, Imamura M, Kaziyama HH, et al.: *A randomized controlled trial of acupuncture added to usual treatment for fibromyalgia*. J Rehabil Med 2008; 40 (7): 582-588.

Targino RA, Imamura M, Kaziyama HH, et al.: *Pain treatment with acupuncture for patients with fibromyalgia*. Curr Pain Headache Rep 2002; 6 (5): 379-383.

Tassorelli C, Sandrini G, Proietti Cecchini A, et al.: *Changes in nociceptive flexion reflex threshold across the menstrual cycle in healthy women*. Psychosom Med 2002; 64: 621-626.

Thompson D, Lettich L, Takeshita J.: *Fibromyalgia: an overview*. Curr Psychiatry Rep 2003; 5 (3): 211-217.

Torebjork HE, Lundberg LE, LaMotte RH.: *Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans.* J Physiol 1992; 448: 765-780.

Tough EA, White AR, Cummings TM, et al.: *Acupuncture and dry needling in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.* Eur J Pain 2009; 13 (1): 3-10.

Traut EF.: *"Fibrositis"*. J Am Geriatr Soc 1968; 16: 531-538.

Travell JG, Simons DG.: *Myofascial pain and dysfunction*. *The trigger point manual*. Baltimore, London: William & Wilkins 1983.

Treede RD, Meyer RA, Raja SN, et al.: *Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia*. Prog Neurobiol 1992; 32: 397-421.

Tsai CT, Hsieh LF, Kuan TS, et al.: *Remote effects of dry needling on the irritability of the myofascial trigger point in the upper trapezius muscle*. Am J Phys Med Rehabil 2010; 89 (2): 133-140

Tunks E, McCain GA, Hart LE, et al.: *The reliability of examination for tenderness in patients with myofascial pain, chronic fibromyalgia and controls*. J Rheumatol 1995; 22 (5): 944-952.

Uçeyler N, Häuser W, Sommer C.: *Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome.* BMC Musculoskelet Disord 2011; 12: 245.

Vaeroy H, Helle R, Forre O, et al.: *Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis*. Pain 1988; 32 (1): 21-26.

Van Damme S, Crombez G, Bijttebier P, et al.: *A confirmatory factor analysis of the Pain Catastrophizing Scale: invariant factor structure across clinical and non-clinical populations*. Pain 2002; 96 (3): 319-324.

Van Houdenhove B, Egle U, Luyten P.: *The role of life stress in fibromyalgia*. Curr Rheumatol Rep 2005; 7 (5): 365-370.

Venâncio Rde A, Alencar FG, Zamperini C.: *Different substances and dry-needling injections in patients with myofascial pain and headaches*. Cranio 2008; 26 (2): 96-103

Viane I, Crombez G, Eccleston C, et al.: *Acceptance of pain is an independent predictor of mental well-being in patients with chronic pain: empirical evidence and reappraisal*. Pain 2003; 106 (1-2): 65-72.

Vulfsons S, Ratmansky M, Kalichman L.: *Trigger point needling: techniques and outcome.* Curr Pain Headache Rep 2012; 16 (5): 407-412

Wall PD, Woolf CJ.: *Muscle but not cutaneous C-afferent input produces prolonged increases in the excitability of the flexion reflex in the rat.* J Physiol 1984; 356: 443-458.

Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, et al.: *Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study*. Rheumatology (Oxford) 2001; 40 (7): 743-749.

Wallace DJ.: *Genitourinary manifestations of fibrositis: an increased association with the female urethral syndrome*. J Rheumatol 1990; 17 (2): 238-239.

Walleix F.: *Traité des neuralgies au affections douloreuses des nerfs*. Paris: J. B. Baillière. 1841; p. 654.

Ware JE, Sherbourne CD.: *The MOS 36 items short-form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection*. Med Care 1992; 30: 473-483.

Watkins L., Lorton D.: *Translation from animals to humans: Are chronic pain states in humans associated with glial activation in spinal cord and/or brain?*. American Fibromyalgia Syndrome Association. http://www.afsafund.org/researsh.htm

Weiss DJ, Kreck T, Albert RK.: *Dyspnea resulting from fibromyalgia*. Chest 1998; 113 (1): 246-249.

Weissman G.: *If leeches were a luxury*. MD Mag 1992; 8: 20.

Westrick RB, Zylstra E, Issa T, et al.: *Evaluation and treatment of musculoskeletal chest wall pain in a military athlete*. Int J Sports Phys Ther 2012; 7 (3): 323-332

White KP, Carette S, Harth M, et al.: *Trauma and fibromyalgia: is there an association and what does it mean?*. Semin Arthritis Rheum 2000; 29 (4): 200-216.

White KP, Speechley M, Harth M, et al.: *The London Fibromyalgia Epidemiology Study: Comparing the demographic and clinical characteristics in 100 random community cases of fibromyalgia versus controls*. J Rheumatol 1999; 26 (7) : 1577-1585.

Wicksell RK, Lekander M, Sorjonen K, et al.: *The Psychological Inflexibility in Pain Scale (PIPS) – statistical properties and model fit of an instrument to assess change processes in pain related disability.* Eur J Pain 2010; 14 (7): 771.e1-14.

Willer JC.: *Clinical exploration of nociception with the use of reflexologic techniques*. Neurophysiol Clin 1990; 20 (5): 335-356.

Willer JC.: *Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man*. Pain 1977; 3 (1): 69-80.

Wittrup IH, Christensen LS, Jensen B, et al.: *Search for Borna disease virus in Danish fibromyalgia patients*. Scand J Rheumatol 2000; 29 (6): 387-390.

Wittrup IH, Jensen B, Bliddal H, et al.: *Comparison of viral antibodies in 2 groups of patients with fibromyalgia*. J Reumatol 2001; 28 (3): 601-603.

Wolfe F, Anderson J, Harkness D, et al.: *Health status and disease severity in fibromyalgia: results of a six-center longitudinal study.* Arthritis Rheum 1997; 40 (9): 1571-1579.

Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ.: *A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgi*a. Scand J Rheumatol 1994; 23 (5): 255-259.

Wolfe F, Cathey MA.: *Prevalence of primary and secondary fibrositis*. J Rheumatol 1983; 10 (6): 965-968.

Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al.: *The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity*. Arthritis Care Res 2010; 62 (5): 600-610.

Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al.: *Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia*. J Rheumatol 2011; 38 (6): 1113-1122.

Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA, et al.: *Fibrositis: Symptom frequency and criteria for diagnosis*. *An evaluation of 291 rheumatic disease patients and 58 normal individuals.* J Rheumatol 1985; 12 (6): 1159-1163.

Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K, et al.: *The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease.* J Rheumatol 1996; 23: 1407-1417.

Wolfe F, Katz RS, Michaud K. : *Jaw Pain : Its prevalence and meaning in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and fibromyalgia*. J Rheumatol 2005; 32 (12): 2421-2428.

Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al.: *The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population*. Arthritis Rheum 1995; 38 (1): 19-28.

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al.: *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee.* Arthritis Rheum 1990; 33 (2): 160-172.

Wolfe F: *The clinical syndrome of fibrositis*. Am J Med 1986; 81(3A): 7-14.

Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, et al.: *Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain*. Eur J Neurosci 2007; 25 (12): 3576-3582.

World Health Organization International Classification of Diseases. *Manual of International Statistical Classification of Disease, injuries, and causes of Death*, Vol. 1: Numerical Index. Geneva: World Health Organization; 1977.

Yunus MB, Arslan S, Aldag JC, et al.: *Temporal relationship between onset of pain and onsets of psychological problems as well as overlapping syndromes in fibromyalgia*. Arthritis Rheum 2002; ACR 66th Annual Scientific Meeting. New Orleans 2002. Program 196.

Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, et al.: *Plasma and urinary catecholamines in primary fibromyalgia: a controlled study*. J Rheumatol 1992; 19 (1): 95-97.

Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, et al.: *Plasma Tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study*. J Rheumatol 1992; 19 (1): 90-94.

Yunus MB, Masi AT, Aldag JC, et al.: *A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: Clinical features and association with other functional syndromes.* J Rheumatol 1989; 19: 62-71.

Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ, et al.: *Primary Fibromyalgia (Fibrositis). Clinical Study of 50 patients with matched normal controls*. Sem Arthritis Rheum 1981; 11: 151-172.

Yunus MB.: *Psychological aspects of fibromyalgia syndrome: a component of the dysfunctional spectrum syndrome*. Baillière´s Clinical Rheumatology 1994; 8(4): 811-837.

8. Resumen

Introducción

La fibromialgia (FM), considerada el paradigma del dolor crónico, se caracteriza por dolor difuso, generalizado, de mas de tres meses de duración, junto al hallazgo exploratorio de dolor en mas de 11 de 18 "tender points" (TP) que fueron establecidos en los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1.990. Hasta el presente, solo tres fármacos, Pregabalina, Duloxetina y Milnacipram, han sido aprobados por la Food and Drug Administration para el tratamiento de estos pacientes, sin que exista ninguna terapia aprobada por la Agencia Europea del Medicamento. En general, la respuesta a las distintas modalidades terapéuticas, incluyendo las terapias multidisciplinares, es pobre y de duración limitada.

Teniendo en cuenta que la infiltración de los TP con anestésico ha resultado una técnica eficaz en algunos pacientes con FM y que la punción seca (PS) ha conseguido eficacia similar a la infiltración con anestésico en patologías como el síndrome de dolor miofascial, el objetivo del presente trabajo fue el de evaluar la eficacia de la PS en pacientes diagnosticados de FM, que no eran respondedores a la terapia farmacológica convencional.

Material y Método

Se incluyeron en el estudio 120 pacientes diagnosticados de FM de acuerdo con los criterios de clasificación del ACR de 1.990, que no habían respondido a ninguna de las terapias utilizadas previamente. El tiempo medio de retraso en el diagnóstico era de 10,98 años, la puntuación media del FIQ era 73,16, la mayoría estaban casados, tenían un nivel de educación primaria, realizaban moderada actividad física y no eran fumadores ni bebedores.

Tras la aprobación del estudio por el Comité Etico Local y la firma del correspondiente consentimiento informado, los pacientes fueron aleatorizados, mediante procedimiento informático, en dos grupos: Un grupo control de 56 mujeres y 4 hombres con una edad media de 50,82 años, que continuaban su tratamiento médico sin modificaciones durante el estudio, y un grupo experimental de 54 mujeres y 6 hombres con edad media de 56,26 años, que además de continuar su tratamiento médico añadían 1 sesión semanal de PS sobre los tender points, de 1 hora de duración, durante 6 semanas.

En todos los pacientes se realizaba al inicio del estudio (semana 0), tras la finalización del mismo (6 semanas) y a las seis semanas de finalizada la terapia (12 semanas), una evaluación consistente en: determinación del número de síntomas (sobre 79 síntomas somáticos), puntuación

miálgica obtenida con algómetro en 6 TP. Fuerza de prensión. Umbral de dolor a la presión. Espacio recorrido en 6 minutos. Impresión subjetiva de mejoría. Aplicación de escalas, que incluyeron EAV de depresión, dolor, dificultad laboral, ansiedad y fatiga. Análisis de dolor con el Brief Pain Inventory (BPI), Pain Catastrophizing Scale (PCS), Chronic Pain Assessment Questionnaire (CPAQ) y McGill Pain Questionnaire (MPQ); estudio de fatiga con el Fatigue Severity Scale (FSS), determinación de ansiedad y depresión con el Beck Depression Inventory (BDI) y Beck Anxiety Inventory (BAI), sueño valorado con el Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI); impacto de la fibromialgia estimado con el Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ); estado de salud con el Stanford Health Assessment Questionnaire (SHAQ); calidad de vida con el Medical Outcomes Survey Short Form-36 (SF-36) y discapacidad con la London Handicap Scale (LHS).

Para la técnica de la punción seca, se utilizaron agujas de acupuntura: Ener-Qi estériles. CE 0197. Novosan, SA. Medical & Health Products. www.novasan.es. novasan@novasan.es Fabricado por Suzhou Tu's Acupuncture Medical Applicance Co. Ltd. No. A. Chuangxin Industrial Zone. Weitang Town Xiang Cheng District Suzhou City. China.

Resultados

Al inicio del estudio y tras la aleatorización, no existían diferencias significativas entre los dos grupos en ninguno de los parámetros analizados, salvo en la edad (media 50,82 en el grupo control versus 56,26 en grupo de PS, p = 0.01) y en la puntuación global del MPQ (media 42,44 en el grupo control versus 39,06 en el grupo de PS, p = 0.03).

Un total de 100 pacientes (50 en cada grupo, 83.3%) concluían el estudio. Las causas de abandono/discontinuación fueron efectos adversos atribuibles a la PS (incremento del dolor o disconfor físico) o no rellenar correctamente los cuestionarios.

A las 6 semanas y tras completar la terapia con PS, existían diferencias significativas en el número de síntomas (p = 0.03), Escala Analógico Visual (EAV) de dolor (p = 0.002), EAV de dificultad laboral (p = 0.004), EAV fatiga (p = 0.02), BDI (p = 0.04), FIQ (p = 0.02), Limitaciones de rol por problemas físicos (p = 0.01), Dolor (SF-36) (p = 0.0007), Percepción de salud general (p = 0.02), Vitalidad (p = 0.0001), MPQ (p = 0.02), PCS (p = 0.02), disposición para las actividades del CPAQ (p = 0.008), intensidad del dolor del BPI (p = 0.03), Interacción del dolor con actividades del BPI (p = 0.01), Puntuación miálgica en 6 tender points (p = 0.0005), Umbral de dolor a la presión (p =0.002), Número de tender points (p = 0.0004) e impresión subjetiva de mejoría (p = 0.0001).

A las seis semanas de haber concluído la terapia, el grupo de PS presentaba mejorías estadísticamente significativas respecto a los controles en el número de síntomas (p = 0.02), EAV de dolor (p = 0.01), EAV de dificultad laboral (p = 0.01), EAV de fatiga (p = 0.02), FIQ (p = 0.03),

limitaciones de rol por problemas físicos (p = 0.05), dolor del SF-36 (p = 0.01), vitalidad (p = 0.05), limitaciones de rol por problemas emocionales (p = 0.05), FSS (p = 0.005), MPQ (p = 0.02), PCS (p = 0.03), disposición para las actividades del CPAQ (p = 0.01), intensidad del dolor del BPI (p = 0.04), interacción del dolor con actividades del BPI (p = 0.01), número de puntos dolorosos (p = 0.0008), puntuación miálgica (p = 0.00001), umbral de dolor a la presión (p = 0.0004), espacio recorrido en seis minutos (p = 0.05) e impresión subjetiva de mejoría (p = 0,00001).

Conclusión

Pacientes con FM severa no respondedores a terapia farmacológica convencional, pueden obtener mejoría del dolor y de los principales síntomas asociados, con la adición de una sesión semanal de PS sobre los TP, de 1 hora de duración, durante 6 semanas. Esta eficacia parece mantenerse a las 6 semanas de finalizado el tratamiento.

9. Apéndice

Consentimiento informado

Hoja informativa para pacientes

Cuestionarios

- Evaluación de Fibromialgia
- McGill Pain Questionnaire
- Brief Pain Inventory
- Pain Catastrophizing Scale
- Chronic Pain Acceptance Questionnaire
- Psychological Inflexibility in Pain Scale
- Fatigue Severity Scale
- Pittsburgh Sleep Quality Index
- Beck Anxiety Inventory
- Beck Depression Inventory
- Fibromyalgia Impact Questionnaire
- Stanford Health Assessment Questionnaire
- Medical Outcomes Survey Short Form-36
- London Handicap Scale