

Tratamiento farmacológico de la fibromialgia

Javier Rivera Redondo. Reumatólogo. Unidad de Reumatología. Instituto de Rehabilitación. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

En el tratamiento farmacológico de la fibromialgia los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina y la ciclobenzaprina, otros antidepresivos como la fluoxetina; los analgésicos como el paracetamol, solo o asociado a tramadol, y algunos anticonvulsivantes del tipo de la pregabalina, son los fármacos que mejor han demostrado su eficacia en el control de los síntomas de la enfermedad. Otros antidepresivos como los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, han mostrado en estudios preliminares que pueden ser una buena alternativa en el futuro del tratamiento de estos pacientes, pero faltan todavía estudios que corroboren los primeros datos. Otros fármacos como los AINE, los opioides mayores o los tratamientos hormonales, no han demostrado ninguna utilidad. Ante la falta de un número suficiente de ensayos clínicos de buena calidad que demuestren la eficacia de las diversas pautas de tratamiento en estos pacientes, en la actualidad el tratamiento de la fibromialgia todavía sigue dependiendo de las opiniones de comités de expertos.

PALABRAS CLAVE: Fibromialgia, Tratamiento farmacológico, Dolor crónico, Antidepresivos

ABSTRACT:

In the treatment of fibromyalgia some tricyclic antidepressants, such as amitriptyline or cyclobenzaprine; other antidepressants like fluoxetine; analgesics like acetaminophen, alone or in combination with tramadol, and some anticonvulsant drugs like pregabalin, have shown the best evidence about the efficacy in controlling clinical symptoms of the disease. In some preliminary studies, serotonin and norepinephrine dual inhibitors antidepressants have shown good results but more studies are necessary to confirm these preliminary results. Other drugs such as NSAID, major opioids and hormonal treatments have not shown any efficacy.

Due to the low number of good quality clinical assays demonstrating the efficacy of possible different treatments charts in these patients, actually the treatment of fibromyalgia is still based on the expert committee opinions.

KEY WORDS: Fibromyalgia, Pharmacologic treatment, Chronic pain, Antidepressants

Inf Ter Sist Nac Salud 2008; 32: 107-115.

Introducción

Aunque no se conoce la etiología de la fibromialgia (FM), en los últimos años se han producido varios hallazgos que sugieren la implicación directa de una serie de mecanismos fisiopatológicos que están sirviendo como base racional para el tratamiento de la misma ⁽¹⁾.

El más importante, y el mejor estudiado, es que en la FM probablemente exista una alteración de los neurotransmisores del sistema nervioso central que conduce a un desequilibrio de los mecanismos de modulación del dolor responsable del cuadro clínico fundamental. Además, las alteraciones neuroendocrinas, la disautonomía del sistema nervioso autónomo, los trastornos del flujo

vascular en determinadas áreas del cerebro y las alteraciones del estado de ánimo, hallazgos todos ellos bien documentados en los pacientes con FM, se podrían explicar en el contexto de una alteración primaria o secundaria de los neurotransmisores del sistema nervioso central ⁽¹⁾.

Con esta base, los fármacos analgésicos, antiinflamatorios, antidepresivos, anticonvulsivantes, los inductores del sueño y, en general, todos los fármacos que actúan de una manera u otra sobre del sistema nervioso central pueden ejercer un efecto positivo en el tratamiento de estos pacientes.

En una enfermedad crónica en la que no existe un tratamiento curativo es perfectamente lógico probar todas aquellas medidas terapéuticas, aun careciendo de

una buena base científica, que intenten mejorar la situación. Pero también es importante saber hasta dónde se puede llegar en este intento para evitar efectos secundarios debidos a la toxicidad de los fármacos y que añaden más morbilidad a la enfermedad.

Utilizando la medicina basada en la evidencia, esta metodología nos permite conocer con bastante exactitud el grado de eficacia que un fármaco ha demostrado frente a un síntoma o una enfermedad; cuándo existen sólo indicios que sugieren alguna eficacia, pero que es necesario comprobar con más ensayos clínicos, y cuándo no existe ningún estudio que justifique su utilización ⁽²⁾.

El conocimiento de estos aspectos es fundamental para el médico que va a saber cómo tratar la enfermedad de la manera más eficaz posible, y también para el paciente que va a poder conocer hasta dónde llegan las opciones terapéuticas que tiene.

En el momento actual, *no existe un criterio unánime sobre cómo tratar la FM* y, por el momento, las mejores recomendaciones disponibles provienen de las opiniones de comités de expertos ^(3,4). En este sentido, es importante señalar que la conclusión fundamental a la que llegan estos comités de expertos es que el abordaje de la FM debe ser multidisciplinar y debe incluir tres pilares básicos: terapia basada en ejercicio físico, terapia psicológica y tratamiento farmacológico.

En este trabajo vamos a tratar de exponer las conclusiones de las mejores revisiones sistemáticas de la literatura sobre los hallazgos y las recomendaciones más relevantes para el uso de fármacos en los pacientes con FM.

Tratamiento farmacológico

Se han utilizado una gran variedad de fármacos para el tratamiento de la FM, pero con alguno de ellos el número de estudios y ensayos clínicos que se encuentra en la literatura médica es escaso y de baja calidad metodológica, por lo que en estos casos resulta difícil sacar conclusiones sobre su posible eficacia. Sin embargo, con otros fármacos, especialmente los más modernos, tenemos ya un buen número de ensayos clínicos de buena calidad que sí permiten obtener conclusiones prácticas.

En este trabajo vamos a tratar de exponer los hallazgos sobre la eficacia de los distintos fármacos.

• Analgésicos y antiinflamatorios

A pesar de que el dolor es uno de los síntomas más prevalentes en estos pacientes, y con mucha frecuencia el que determina la consulta al médico, existen pocos ensayos clínicos que evalúen la eficacia de los analgésicos en la FM. Los mejores estudios disponibles han mostrado que el uso de tramadol, un *opioides menor*, solo o

asociado con paracetamol es superior al placebo en el control del dolor. Según la calidad y el número de ECA disponibles el grado de evidencia actual que disponemos es moderado ⁽⁵⁾.

En un ensayo clínico aleatorizado ⁽⁶⁾ se evaluó la eficacia de la asociación de tramadol y acetaminofeno (paracetamol) frente a placebo en 313 pacientes con FM. Se observó una menor tasa de discontinuidad de la medicación en el grupo de tratamiento y una mejoría del dolor y de las medidas de impacto general de la enfermedad en la vida de los pacientes. Hay que destacar que en este estudio los pacientes recibían otras medicaciones concomitantes como inhibidores de la recaptación de serotonina, zolpidem, flurazepam, etc., lo que hace difícil evaluar los posibles beneficios.

En un estudio posterior, estos mismos autores ⁽⁷⁾ analizan la calidad de vida que produce el tratamiento con tramadol y paracetamol en los pacientes con FM llegando nuevamente a la conclusión de que producen una mejoría tanto en la calidad de vida como en el dolor. No obstante, se trata de dos estudios realizados por los mismos autores por lo que hay que esperar que otros investigadores obtengan resultados similares en otros estudios para poder disponer de un buen grado de evidencia.

Los *opioides mayores*, como la morfina y oxycodona por vía oral, o la buprenorfina y el fentanilo en forma de parches transdérmicos, son fármacos cada vez más utilizados en el tratamiento del dolor crónico no oncológico con buenos resultados. Sin embargo, a pesar de tener un buen perfil terapéutico y un buen grado de seguridad en su manejo, estos fármacos son poco empleados en el tratamiento de la FM y no existe hasta la actualidad ningún ensayo clínico que avale su eficacia en estos pacientes. Por otra parte, el hecho de que en los pacientes con FM los resultados del tratamiento siempre deben plantearse a largo plazo unido a la frecuencia elevada de aparición de efectos adversos con el empleo continuado de estos fármacos, hacen desaconsejable la utilización de los mismos en los pacientes con FM.

En los pacientes con FM no existen evidencias claras de que exista un proceso inflamatorio de base por lo que el empleo de *antiinflamatorios no esteroideos* (AINEs) parece que no estaría indicado. A pesar de carecer de una buena base racional, el uso de AINEs está muy extendido en el tratamiento de la FM, probablemente porque se emplean a dosis subterapéuticas en donde se comportan más como analgésicos que como antiinflamatorios. Tampoco existe ningún ensayo clínico que analice la eficacia individual de cualquier AINE en el tratamiento de la FM por lo que no existe actualmente ningún grado de evidencia que justifique su uso.

En resumen, existe un grado de evidencia moderado de que el tramadol, solo o asociado con paracetamol,

mejora el dolor en la FM. No existe ninguna evidencia de que los AINEs o los opioides mayores sean eficaces en el tratamiento de estos pacientes.

La Sociedad Española de Reumatología en su documento consenso sobre la FM ⁽⁴⁾ sólo recomienda el uso de paracetamol y tramadol -solos o asociados- como analgésicos en el tratamiento de estos pacientes y no considera el uso de opioides mayores o AINEs.

• **Antidepresivos**

Se ha comprobado que en los pacientes con depresión y dolor crónico los fármacos antidepresivos poseen también capacidad analgésica propia, mejorando otras manifestaciones clínicas asociadas como el dolor, la capacidad funcional y la calidad de vida. Estos hallazgos se han podido comprobar en pacientes con distintas formas de dolor crónico no maligno, especialmente en el dolor de origen neuropático. En la FM también se ha demostrado su efecto beneficioso en el control de estas manifestaciones clínicas.

Sin embargo, no todos los antidepresivos poseen la misma eficacia para controlar las manifestaciones clínicas en la FM y esto probablemente sea debido a sus distintos mecanismos de acción sobre la recaptación de los principales neurotransmisores del sistema nervioso ⁽¹⁾.

Los primeros antidepresivos en utilizarse para el dolor en pacientes con FM fueron los tricíclicos considerándose que la acción analgésica que producían era debida a su acción sobre la recaptación de serotonina y/o norepinefrina. Inicialmente se pensó que la acción sobre la recaptación de serotonina era la más importante, pero más tarde se pudo comprobar que la inhibición de la recaptación de norepinefrina era probablemente la acción más relevante de los antidepresivos en cuanto al control del dolor. Estudios posteriores han podido comprobar que la actuación sobre el sistema noradrenérgico solo o la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina de forma simultanea pero en proporciones parecidas de ambos muestran un comportamiento superior a la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina (tabla I).

Vamos a analizar separadamente el grado de evidencia disponible sobre la eficacia en el tratamiento de los pacientes con FM de cada grupo de fármacos antidepresivos.

Antidepresivos tricíclicos

Este grupo de fármacos antidepresivos ha sido uno de los más estudiados en el tratamiento de los pacientes con FM y en donde se han hallado, hasta el momento, los mejores grados de evidencia sobre su eficacia ⁽⁵⁾. No obstante, hay que decir también que los antidepresivos tricíclicos se llevan utilizando desde hace mucho más tiempo por lo que el número de ensayos clínicos en la literatura médica es superior a la de los más modernos antidepresivos.

Tabla I
Fármacos antidepresivos, mecanismos de acción y principales referencias en la literatura sobre en el tratamiento de la FM.

CLASE	MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO	REFERENCIA EN FM (*)
Antidepresivos tricíclicos	Bloqueo recaptación de serotonina y norepinefrina. Antagonistas histamínico y colinérgico. Antagonistas receptores NMDA. Bloqueantes de canales iónicos.	Amitriptilina Doxepina Ciclobenzaprina	Arnold 2000
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Inhiben selectivamente recaptación de serotonina.	Fluoxetina Sertralina Citalopram Escitalopram	Goldenberg 1996 Celiker 2000 Norregaard 1995
Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)	Inhiben la recaptación equilibrada de serotonina y norepinefrina. Antagonistas receptores NMDA.	Venlafaxina Milnacipran Duloxetina Sibutramina	Dwight 1998 Vitton 2004 Arnold 2004
Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (ISRN)	Inhiben selectivamente recaptación de norepinefrina.	Reboxetina	
Inhibidores reversibles de la monoaminooxidasa A	Impiden la metabolización de los neurotransmisores una vez liberados.	Moclobemida Pirlindol	Hannonen 1998
Nefazodona	Antagonista 5HT ₂ Actúa también como un débil IRSN	Nefazodona Trazodona	
Mirtazipina	Bloquea autoreceptores α ₂ , 5HT ₂ y 5HT ₃	Mirtazipina	
Bupropión	Inhibidor no específico de recaptación de monoaminas: dopamina, serotonina y norepinefrina	Bupropión	

(*)= Estas referencias son ensayos clínicos de alta calidad publicados en la literatura.

Los antidepresivos tricíclicos tienen varios mecanismos de acción por los cuales pueden producir su acción analgésica, pero el mecanismo principal es la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina con una proporción claramente favorable a la serotonina. Además, los antidepresivos tricíclicos poseen una acción antagonista de los receptores de histamina, receptores colinérgicos, receptores NMDA y tienen capacidad bloqueante de los canales iónicos.

Existen tres revisiones sistemáticas con meta-análisis incluido sobre la eficacia de los antidepresivos en la FM⁽⁸⁻¹⁰⁾ y el mayor número de ensayos clínicos está precisamente realizado utilizando fármacos tricíclicos.

En general, hubo una mejoría significativa en todas las variables clínicas analizadas, principalmente en la calidad del sueño, y un menor grado de mejoría en la rigidez y la sensibilidad generalizada. La amitriptilina se muestra superior al placebo en el control del dolor, los puntos dolorosos, la calidad de sueño y la sensación general de bienestar.

El número necesario de pacientes a tratar para mejorar alguno de los síntomas de la FM fue de 4⁽¹⁰⁾. No obstante, el beneficio de estos fármacos lo alcanzan solamente entre un 25-37% de pacientes.

Un ensayo clínico⁽¹¹⁾ comparó la eficacia de la amitriptilina frente a nortriptilina y placebo en 118 pacientes con FM durante dos meses de tratamiento. Ambos fármacos mostraron mejoría al mes de tratamiento: 86,5% el grupo con amitriptilina y 72,2% en el grupo de la nortriptilina frente a un 54,5% del grupo placebo. Esta mejoría fue en los tres grupos significativa ($p < 0,05$) con respecto a la basal, tanto en la capacidad funcional medida por el FIQ -*Fibromyalgia Impact Questionnaire*, cuestionario específico que mide la calidad de vida en los pacientes con FM-, como en la escala visual análoga del dolor. No se encontraron diferencias entre la amitriptilina y la nortriptilina, y la mejoría reflejada por ambos fármacos fue muy escasa en relación al placebo.

Existe un solo ensayo clínico en el que se comparan sertralina y amitriptilina en pacientes con FM no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento⁽¹²⁾.

Con respecto a los efectos adversos, los más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal, sequedad de boca, somnolencia y cefaleas, y no fueron de especial relevancia, aunque en la mitad de los ECA no se describen. En este sentido, hay que decir que la dosis empleada para el tratamiento de los pacientes con FM se encuentra entre los 25 y 50 mg por día, dosis netamente inferiores a las que se emplean para el tratamiento de los episodios de depresión mayor.

Otros antidepresivos tricíclicos como la maprotilina, diotepina o clomipramina se han utilizado en un menor número de estudios.

En resumen, existe un grado de evidencia fuerte de que la amitriptilina mejora el dolor y otras manifestaciones clínicas en los pacientes con FM

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

La serotonina es uno de los principales neurotransmisores involucrados en la inhibición del dolor a través de las vías descendentes inhibitorias. También está rela-

cionada con la fase de sueño profundo, siendo responsable del comienzo y del mantenimiento de esta fase.

En los pacientes con FM hay varias evidencias que sugieren alteraciones en el metabolismo de la serotonina consistentes en una disminución de su actividad⁽¹⁾. Además del cuadro de dolor, la alteración en los niveles de serotonina podría explicar también algunos otros síntomas como la fatiga, las alteraciones del sueño y las frecuentes manifestaciones de depresión presentes en estos pacientes.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) actúan inhibiendo la enzima responsable de la recaptación de la serotonina a nivel postsináptico permitiendo la acción del neurotransmisor durante un mayor tiempo. Su eficacia en el tratamiento de cuadros de depresión mayor está ampliamente documentada y en su momento desplazaron a los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la MAO por su eficacia, su mayor seguridad y sus menores efectos secundarios.

Los ISRS pronto se ensayaron en pacientes con dolor crónico no oncológico existiendo una revisión de la literatura sobre su eficacia en este tipo de patología⁽¹³⁾. En este ensayo, se revisaron 3 estudios válidos publicados en la literatura y realizados con pacientes con FM. En el primero de ellos⁽¹⁴⁾ se evaluaron 42 pacientes tratados con fluoxetina 20 mg/día frente a placebo durante un periodo de 6 semanas no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos al final del tratamiento.

Un segundo estudio cruzado⁽¹⁵⁾ evaluó 19 pacientes tratados con fluoxetina 20mg/día frente a amitriptilina 25 mg/día y frente a placebo encontrando una mejoría en el dolor, el FIQ y la calidad del sueño en ambos grupos.

En el tercer estudio⁽¹⁶⁾ se trataron 22 pacientes con el ISRS citalopram a dosis de 20 y 40 mg/día frente a placebo durante un periodo de 8 semanas, pero no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

En una revisión sistemática realizada con posterioridad⁽⁵⁾ se encontraron otros 2 ensayos clínicos de buena calidad en los que se utilizaban ISRS en el tratamiento de pacientes con FM. En el primero de ellos⁽¹⁷⁾ se evaluó la eficacia de la fluoxetina a dosis entre 10 y 80 mg/día frente a placebo en 60 pacientes. A las 12 semanas, se encontró una mejoría significativa en la funcionalidad, el dolor, la fatiga y la depresión a favor del grupo de tratamiento farmacológico.

En un segundo ensayo clínico de alta calidad⁽¹⁸⁾ se analiza la eficacia del citalopram a dosis de 20mg/día comparándola con placebo durante un periodo de 4 meses en 40 pacientes con FM. A los 2 meses de tratamiento se observó una mejoría significativa de los síntomas depresivos y del dolor, pero el efecto desaparecía con posterioridad a los 4 meses.

En otro ensayo clínico de alta calidad ⁽¹⁵⁾ se probó la asociación simultánea de fluoxetina y amitriptilina demostrando ser superior en algunas de las variables al uso de cualquiera de los dos fármacos por separado. A pesar de los buenos resultados, es sólo un ensayo clínico por lo que el grado de evidencia sobre su eficacia es débil.

En general, los ensayos clínicos en los que se han usado ISRS tienen unas características metodológicas superiores a los realizados con antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO.

En resumen, en cuanto a los ISRS, existe un grado de evidencia moderada de que la fluoxetina es superior al placebo en el control del dolor, la fatiga y los síntomas depresivos, mientras que el citalopram no ha demostrado su eficacia. Existe un grado de evidencia débil de que la asociación entre amitriptilina y fluoxetina es superior a cada uno de los fármacos por separado.

Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina

Los dos sistemas descendentes moduladores del dolor más importantes que van por los funículos dorso laterales de la médula utilizan los neurotransmisores serotonina y norepinefrina producidos en los centros de la médula rostro ventromedial y en los grupos celulares productores de catecolaminas del área pontina dorso lateral, respectivamente.

A nivel medular, los efectos de los centros de la médula rostro ventromedial parecen ser inhibidores del dolor en primera instancia, y estimuladores en determinadas circunstancias, mientras que los efectos de los grupos celulares productores de catecolaminas del área pontina dorso lateral son inhibidores del dolor. El efecto analgésico de ambos sistemas se suma en determinadas circunstancias debido a la estrecha interconexión entre ambos.

Pero no se conoce todavía con exactitud la proporción ideal que debe existir de los dos neurotransmisores para que su acción analgésica individual se sume produciendo el mayor grado de analgesia posible. Los modernos fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) actúan sobre la recaptación de ambos neurotransmisores de una forma parecida.

Un ensayo clínico reciente alta calidad ⁽¹⁹⁾ evaluó la eficacia de 120 mg/día de duloxetina comparada con placebo en 207 pacientes con FM. A las 12 semanas, hubo una mejoría de la puntuación total del FIQ y en los parámetros del dolor medio, número y severidad del dolor en puntos dolorosos, impresión global del paciente y en varios aspectos de su calidad de vida.

Un hallazgo interesante en este trabajo es que los pacientes mejoraron las manifestaciones clínicas de su

enfermedad independientemente de si tenían o no cuadro de depresión mayor asociada, lo cual corrobora que la capacidad de mejoría del dolor y de otras manifestaciones clínicas que tienen los IRSN es intrínseca e independiente de la mejoría del cuadro depresivo asociado.

No obstante, este trabajo sólo tuvo una duración de 12 semanas y no se hizo un seguimiento posterior de los pacientes para valorar la persistencia de la mejoría. En la actualidad se está realizando un nuevo EC con este mismo esquema de tratamiento pero tratando de valorar la eficacia de la duloxetina a largo plazo.

Otro IRSN, el milnacipranⁱ, ha mostrado también su eficacia en la FM en un ensayo clínico de alta calidad ⁽²⁰⁾. Previamente, se había comprobado la eficacia del milnacipran en el tratamiento de diversos síndromes de dolor crónico como la glosodinia y la neuralgia post herpética en pacientes que no tenían asociado un cuadro de depresión mayor ni antecedentes de haberlo tenido. En el trabajo de Vitton y col. ⁽²⁰⁾, los autores encuentran una mejoría global significativa en el doble de los pacientes tratados con el fármaco frente a los tratados con placebo. Parte de la mejoría supuso una reducción significativa en un tercio de los pacientes del 50% en la variable que medía intensidad del dolor, diferencia significativa con los pacientes del grupo de placebo.

En este estudio hubo una mayor mejoría, estadísticamente significativa, en los pacientes que no presentaban episodio depresivo mayor asociado que en aquellos otros que sí lo tenían, confirmando la capacidad analgésica independiente del estado de ánimo que tiene este grupo de fármacos.

Como en el estudio anterior, aunque es un ensayo clínico bien diseñado y de alta calidad metodológica, sigue siendo insuficiente el tiempo de tratamiento. En la actualidad también se está realizando un nuevo ensayo clínico para valorar la evolución a largo plazo.

En varios ensayos clínicos, la venlafaxina se ha mostrado superior a los ISRS en el control de los síntomas somáticos asociados en los pacientes con cuadros de depresión mayor y dolor neuropático. En la FM, existen algunos estudios abiertos en los que se ha mostrado una reducción importante de las manifestaciones clínicas en general ⁽²¹⁾ -50% de mejoría en el 40% de los pacientes- pero no existe hasta la actualidad ningún EC que avale la eficacia de la venlafaxina.

Por último, la sibutramina, otro IRSN que se utiliza para el tratamiento de la obesidad ha demostrado en estudios abiertos en dolor de origen neuropático una mejoría del síntoma de dolor, retornando el cuadro cuando se suspende la medicación. No existe ningún estudio en pacientes con FM.

i No autorizado en España.

En resumen, el grado de evidencia disponible sobre la eficacia de los IRSN analizados por separado es entre moderada y débil. Sin embargo, hay que tener en cuenta que son los fármacos antidepresivos más recientemente incorporados a la práctica clínica y que todavía no existen datos suficientes para valorar su eficacia. Habrá que esperar a los resultados de los ECA que están realizándose en estos momentos con varios de estos fármacos.

Otros fármacos antidepresivos

Los más recientes fármacos antidepresivos, que están todavía en diferentes fases experimentales de estudio con el objetivo de introducirlos en la práctica clínica, no están aprobados en la mayoría de los países. En general, la experiencia con ellos es todavía escasa y, sobre todo, centrada fundamentalmente en sus efectos como fármacos antidepresivos por lo que habrá todavía que esperar a que en estudios posteriores se analice su capacidad analgésica.

El fármaco trazodona no ha sido capaz de mostrar propiedades analgésicas en distintos cuadros de dolor crónico no maligno, incluida la FM. En el caso de la moclobemida, los resultados preliminares en FM tampoco han demostrado propiedades analgésicas. Sin embargo, con el pirlindol en un estudio piloto existe una cierta evidencia de su eficacia como analgésico ⁽¹⁾.

No obstante, con todos estos nuevos fármacos hay que esperar a la realización de más ensayos clínicos que permitan obtener una clara evidencia sobre su eficacia en la FM.

• Relajantes musculares

La ciclobenzaprina es un fármaco comercializado como relajante muscular, aunque su estructura química es la de un antidepresivo tricíclico.

Existe un meta-análisis reciente sobre la eficacia de la ciclobenzaprina en la FM ⁽²²⁾ que ha demostrado ser superior al placebo en el control del dolor y de la calidad de sueño, pero sus efectos beneficiosos no se mantienen a lo largo del tiempo. Entre 22 estudios seleccionados, el número necesario de pacientes a tratar para encontrar mejoría en las variables seleccionadas fue de 4,8. El dolor y la calidad del sueño, pero no la fatiga ni los puntos dolorosos, mejoran al principio del tratamiento, pero los efectos no se mantienen a lo largo del tiempo.

Otro relajante muscular empleado en la práctica clínica, la clormezanona, ha sido menos estudiado en ensayos clínicos.

En resumen, el grado de evidencia sobre la eficacia de la ciclobenzaprina en la FM es fuerte, similar a la de los antidepresivos tricíclicos con los que comparte estructura química, con la excepción de que su efecto parece que se pierde a lo largo del tratamiento.

• Anticonvulsivantes

Alguno de estos fármacos han demostrado su eficacia analgésica en varias formas de dolor crónico ⁽²³⁾. Los mecanismos de acción conocidos y los diferentes fármacos que forman este grupo pueden verse en la tabla II.

Tabla II
Fármacos anticonvulsivantes más conocidos

Bloqueantes de los canales de sodio de las membranas celulares
<ul style="list-style-type: none"> • Fenitoina • Carbamazepina • Oxcarbamazepina • Lamotrigina
Inhibición sináptica mediada por GABA
<ul style="list-style-type: none"> • Clonazepam • Ácido valproico
Otros mecanismos
<ul style="list-style-type: none"> • Gabapentina • Pregabalina • Topiramato

El mecanismo final de acción de todos ellos es a través de una disminución de la excitabilidad de las membranas celulares impidiendo que se produzcan descargas ectópicas y reduciendo la liberación de neurotransmisores cerebrales ⁽¹⁾.

Los anticonvulsivantes han demostrado claramente su eficacia en varias formas de dolor neuropático como la neuralgia del trigémino, la neuropatía diabética y la neuralgia post herpética, pero en la FM existen todavía pocos estudios que avalen su eficacia.

Recientemente, fármacos anticonvulsivantes estructuralmente relacionados como la gabapentina y la pregabalina han sido probados en pacientes con diferentes patologías reumáticas.

En este último año se han publicado también los resultados de un estudio comparativo con gabapentina frente a placebo en la FM ⁽²⁴⁾. La conclusión fundamental es que la gabapentina a dosis entre 1200 y 2400 mg al día es segura y eficaz para el tratamiento del dolor en los pacientes con FM.

Los resultados de un ensayo clínico de alta calidad ⁽²⁵⁾, con pregabalina frente a placebo en 529 pacientes con FM muestran que a la dosis de 450mg/día la pregabalina reduce de forma significativa el dolor, y que un porcentaje de pacientes significativamente mayor en el grupo de tratamiento (29% del grupo con pregabalina frente al 13% del grupo placebo, $p < 0,003$) redujo esta variable en más de un 50% de la evaluación inicial. También hubo una mejoría significativa en otras variables como la calidad del sueño, la fatiga y el estado general del paciente. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la

somnolencia y los mareos, pero en general fueron bien tolerados por los pacientes.

Teniendo en cuenta los resultados que demuestran la eficacia de la pregabalina en estos pacientes, la FDA americana ha decidido aprobar la indicación de este fármaco para el tratamiento de la FM. De hecho, en la actualidad, es el único fármaco aprobado para el tratamiento de la FM. En nuestro país y en Europa todavía no está aprobada la indicación.

En resumen, podemos concluir con que la evidencia más fuerte sobre la eficacia de los anticonvulsivantes en el tratamiento de los pacientes con FM la tiene la pregabalina, siendo para el resto de los anticonvulsivantes por el momento débil.

• Antagonistas y agonistas de receptores de neurotransmisores

Antagonistas de los receptores de la serotonina 5HT₃

En dos estudios de muy corta duración (entre 5 y 10 días) se evaluaron la eficacia del tropisetron –un bloqueante de los receptores 5HT₃– en forma endovenosa comparado con placebo. En uno de ellos se observó una mejoría del dolor en los 21 pacientes que recibieron la medicación. En el segundo estudio se evaluó la eficacia del tropisetron a distintas dosis comparado con placebo en 418 pacientes con FM. Se observó que la tasa de respondedores –definidos como aquellos que mejoraban un 35% o más de la puntuación del dolor– fue mayor en el grupo que recibió 5 mg comparado con placebo y que con el resto de pacientes que recibían otras dosis. También se acompañó de mejoría del número de puntos sensibles ⁽⁴⁾.

Otro estudio aleatorizado de 16 semanas de duración se comparó ritanserina –un bloqueante de los receptores 5HT₂– con placebo en 51 pacientes con FM. Hubo una mejoría significativa sólo con respecto a la cefalea y la sensación de bienestar matinal ($p < 0.05$), pero no tuvo efecto sobre: el dolor, la fatiga o el consumo de analgésicos, entre otras variables analizadas ⁽⁵⁾.

Agonistas de los receptores de dopamina

La dopamina controla las descargas bruscas de adrenalina producidas en el *locus ceruleus* que son las responsables de las alteraciones del sueño que presentan los pacientes con FM. Controlando la modulación de dopamina, teóricamente se podrían controlar dichas descargas y mejorar la calidad del sueño en estos pacientes.

Un ensayo clínico de alta calidad analiza la eficacia del pramipexol –un agonista del receptor 3 de la dopamina– en 60 pacientes con FM durante un periodo de 14 semanas. Al final del tratamiento, los pacientes que reci-

bieron pramipexol redujeron el dolor en un 36% frente a un 9% de los pacientes que recibieron placebo. Otras variables que también mejoraron fueron la fatiga, la capacidad funcional y el estado general. Este tratamiento fue seguro y bien tolerado por los pacientes ⁽⁵⁾.

En resumen, respecto a este grupo de fármacos, existe una débil evidencia de su eficacia en cuanto al tratamiento de los pacientes con FM. No obstante, habrá que esperar nuevos ensayos clínicos que confirmen estos resultados positivos.

• Benzodiazepinas

Tampoco existe ninguna evidencia disponible sobre la eficacia de este grupo de fármacos en el tratamiento de la FM. Las benzodiazepinas parecen actuar fundamentalmente sobre la calidad de sueño, pero teóricamente no tienen ninguna acción sobre el resto de las manifestaciones clínicas de la enfermedad ⁽³⁾.

No obstante, este tipo de fármacos son muy empleados para el tratamiento de los pacientes con FM, tanto en las alteraciones del sueño como en otras manifestaciones del estado de ánimo que presentan los pacientes, pero lamentablemente no se dispone de ensayos clínicos de calidad que nos puedan dar información precisa de hasta donde son capaces de mejorar estos otros aspectos de los pacientes con FM.

• Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central

La *S-adenosil-metionina* se ha asociado con una mejoría del estado físico, varias de las manifestaciones clínicas de la FM y el estado psicológico en un estudio, pero en otro estudio diferente no se pudo comprobar esta mejoría y, por el contrario, se observó un empeoramiento del estado psicológico ⁽⁵⁾.

Un estudio con *5-hidroxitriptofano*, un metabolito intermedio del triptófano-L, ha demostrado una mejoría en el estado físico, los síntomas asociados a la FM y en el estado psicológico ⁽⁴⁾.

El *oxibato sódico* es la sal sódica del ácido graso gama-hidroxi-butírico, directamente implicado en la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central. En un estudio cruzado ⁽²⁶⁾ se evaluó el efecto del oxibato sódico en los síntomas de dolor, fatiga, otras manifestaciones clínicas y en el patrón del sueño en 24 pacientes con FM que presentaban un examen de polisomnografía alterado. En este estudio se apreció un efecto beneficioso significativo en el dolor, la fatiga global, la fatiga al levantarse por la mañana, la fatiga al final del día, y en la calidad del sueño. En la actualidad se está realizando un estudio multicéntrico sobre la eficacia del

oxibato sódico en el control del dolor y otros síntomas en los pacientes con FM.

El *modafinilo*, un fármaco psicoestimulante empleado para el tratamiento de los problemas de hipersomnia asociado con algunas enfermedades y con los efectos secundarios de algunos fármacos, se está también probando para tratar la fatiga en los pacientes con FM. Todavía no existen estudios que permitan obtener conclusiones sólidas.

Tratamientos hormonales

En la FM existen algunas evidencias sobre la existencia de ciertas alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal y también del sistema nervioso autónomo que, a su vez, pudieran ser los responsables de algunos de los trastornos endocrinos observados en estos pacientes. Aunque los hallazgos actuales sugieren una disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, en general son poco consistentes y, además, se piensa que pueden ser una consecuencia del propio cuadro clínico de la FM más que la causa de la misma ⁽⁴⁾.

La disfunción del sistema nervioso autónomo explicaría satisfactoriamente algunas de las manifestaciones clínicas más frecuentes como los trastornos del ritmo intestinal, sudoración, taquicardia, alteraciones digestivas, etc., pero, al igual que los hallazgos de las alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, se piensa que es una consecuencia más de la alteración de los neurotransmisores del sistema nervioso central ⁽²⁷⁾.

Con esta base racional, se han probado numerosos tratamientos dirigidos a corregir las alteraciones descritas.

En la actualidad, no existe ninguna evidencia sólida por falta de ensayos clínicos sobre la eficacia de la calcitonina, hormona tiroidea o melatonina para los pacientes con FM ⁽³⁾.

Con otros tratamientos no se ha podido demostrar el supuesto efecto beneficioso de algún fármaco en ensayos clínicos bien diseñados, como es el caso de los corticoesteroides y la dehidroepiandrosterona ⁽⁵⁾.

En un solo ensayo clínico ⁽²⁸⁾ se evaluó la eficacia de un tratamiento con hormona de crecimiento en 45 pacientes con FM mostrando una mejoría significativa en el FIQ, en los puntos dolorosos y en la fatiga, aunque la mejoría demostrada fue más bien modesta. En este campo también existen en la actualidad iniciativas encaminadas a demostrar que la administración de hormona del crecimiento puede mejorar las manifestaciones clínicas en los pacientes con FM.

En resumen, no existe un buen grado de evidencia de la eficacia de los tratamientos hormonales en los pacientes

con FM. La mayoría de los estudios son escasos y de baja calidad metodológica que impide obtener conclusiones.

Otros fármacos complementarios, suplementos dietéticos y medidas homeopáticas

Existe un amplio uso de medicinas alternativas y complementarias en el tratamiento de la FM. Desde el punto de vista farmacológico, se emplean con frecuencia productos naturales no considerados como fármacos pero que en realidad algunos poseen principios activos específicos que sí lo son.

Este tipo de tratamientos genera siempre una gran controversia entre los facultativos que tratan a los pacientes con FM. Por una parte, la medicina alternativa y complementaria, especialmente los productos de herbolario, son ampliamente utilizados por los pacientes. Por otra parte, no existen buenos estudios que avalen el empleo de estas medidas en el tratamiento de la FM por lo que su uso no está justificado desde el punto de vista científico ⁽²⁹⁾.

La mejor forma de demostrar la eficacia de estos productos es realizando estudios bien diseñados de los que se puedan obtener conclusiones satisfactorias. En este sentido, hay que alabar la reciente iniciativa del Ministerio de Sanidad que ha creado una convocatoria para financiar estudios clínicos con fármacos y otras modalidades terapéuticas que carecen de interés comercial. Es de esperar que esta iniciativa permita realizar en un futuro próximo este tipo de estudios dirigidos a demostrar la utilidad de todos estos productos en el tratamiento y manejo de los pacientes con FM.

Conclusiones

Las principales conclusiones sobre la eficacia de los distintos fármacos que se utilizan en la actualidad en el tratamiento de la FM pueden verse en la tabla III.

No obstante, hay que tener en cuenta que con muchos de estos fármacos la experiencia que se tiene en el tratamiento de estos pacientes es limitada ya que muchos de ellos son moléculas recientemente introducidas en la práctica clínica. En otros muchos casos, aunque el fármaco no es nuevo, la experiencia disponible es en el terreno de otras enfermedades y no precisamente en la FM.

También hay que hacer referencia a la baja calidad metodológica de muchos estudios, que impide obtener conclusiones definitivas; el escaso número de pacientes, y la corta duración de la mayoría de los ensayos clínicos.

Tabla III
Resumen del grado de evidencia disponible sobre las distintas modalidades de tratamiento farmacológico en la FM.

Evidencia fuerte

- Antidepresivos tricíclicos
- Ciclobenzaprina
- Pregabalina

Evidencia moderada

- Analgésicos (Tramadol con o sin Paracetamol)
- Fluoxetina

Evidencia débil o incongruente

- Citalopram
- IRSN: Duloxetina, Milnacipran, Venlafaxina
- Asociación de Fluoxetina y Amitriptilina
- Tropisetron, Ritanserina, 5-Hidroxi-triptófano, Gabapentina, Oxibato sódico, Hormona del crecimiento
- Pramipexol

Ausencia de evidencia

- Antiinflamatorios no esteroideos
- Opioides mayores
- Benzodiazepinas
- S-adenosil metionina, Corticoesteroides, Melatonina, Dehidroepiandrosterona, Calcitonina
- Otros fármacos antidepresivos

De cara al futuro, para ir teniendo unos mejores grados de evidencia sobre la eficacia de los distintos fármacos en el tratamiento de los pacientes con FM habrá que esperar a los resultados que se obtengan de los ensayos clínicos que en la actualidad se están realizando y que como hemos ido describiendo a lo largo de esta revisión son numerosos. Este aspecto permite enfocar con bastante optimismo el futuro del tratamiento de estos pacientes.

Bibliografía

1. Rao SG. The neuropharmacology of centrally-acting analgesic medications in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 2002; 28: 235-259.
2. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH y col. User's guide to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence based medicine working group. *JAMA* 1994; 272: 1367-1371.
3. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; 292: 2388-2395.
4. Rivera J, Alegre C, Ballina F y col. Documento consenso de Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin* 2006; 2 (Supl 1): S55-S66.
5. Alegre de Miquel C, Pereda CA, Nishishinya MB, Rivera J. Revisión sistemática de las intervenciones farmacológicas en la fibromialgia. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 784-787.
6. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003; 114: 537-545.
7. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR y col. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 519-527.
8. Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N y col. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med* 1999; 21: 180-191.

9. Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000; 41: 104-113.
10. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G y col. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 659-666.
11. Heymann RE, Helfenstein M, Feldman D. A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 697-702.
12. Celiker R, Cagavi Z. Comparison of amitriptyline and sertraline in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43: S332.
13. Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med* 1997; 12: 384-389.
14. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1994; 23: 255-259.
15. Goldenberg DL, Mayskly M, Mossey C y col. A randomised, double blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheumatism* 1996; 39: 1852-1859.
16. Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995; 61: 445-449.
17. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI y col. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002; 112: 191-197.
18. Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2000; 4: 27-35.
19. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ y col. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2974-2984.
20. Vitton O, Gendreau M, Gendreau J y col. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipram in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19: S27-S35.
21. Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H y col. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 1998; 39: 14-17.
22. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 9-13.
23. Alonso A, Pereda CA, Usón J y col. Fundamentos y evidencias de los anticonvulsivos y antidepresivos en dolor reumático. *Reumatol Clin* 2006; 2 (Supl 1): S18-S22.
24. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB y col. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1336-1344.
25. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ y col. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1264-1273.
26. Scharf MB, Baumann M, Berkowitz DV. The effects of sodium oxybate on clinical symptoms and sleep patterns in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003; 30: 1070-1074.
27. Martinez-Lavin M. Is fibromyalgia a generalized reflex sympathetic dystrophy?. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 1-3.
28. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998; 104: 227-231.
29. Nishishinya MB, Rivera J, Alegre C, Pereda CA. Non pharmacologic and alternative treatments in fibromyalgia. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 295-299.