



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



Revisión

Tratamiento farmacológico en la fibromialgia

Javier Rivera Redondo

Instituto Provincial de Rehabilitación, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de abril de 2010

Aceptado el 28 de mayo de 2010

Palabras clave:

Fibromialgia

Tratamiento farmacológico

Antidepresivos

R E S U M E N

En el tratamiento farmacológico de la fibromialgia los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina y la ciclobenzaprina; los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina; los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, como la duloxetina y el milnaziapram; 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 fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos, los opioides mayores, los tratamientos hormonales y los productos de herbolario y parafarmacia, no han demostrado hasta la actualidad su eficacia en ensayos clínicos, por lo que tienen escasa utilidad en el tratamiento de la fibromialgia.

Algunos antidepresivos, como la venlafaxina, la moclobemida, el pirlindol, la mirtazapina y el bupropión, han mostrado cierta eficacia en algunos estudios, pero se necesitan más ensayos clínicos para recomendar su utilización en los pacientes con fibromialgia.

Los fármacos agonistas de los receptores de dopamina pueden representar una buena opción en el futuro del tratamiento de la fibromialgia si se confirman los resultados preliminares sobre la eficacia de este grupo de fármacos.

© 2010 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Pharmacological therapy in fibromyalgia

A B S T R A C T

Some drugs have proven efficacy in controlling the clinical symptoms of fibromyalgia. The drugs with the greatest demonstrated efficacy are tricyclic antidepressants (e.g. amitriptyline or cyclobenzaprine), selective serotonin reuptake inhibitors (e.g. fluoxetine), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (e.g. duloxetine and milnaziapram), some analgesics such as acetaminophen, alone or in combination with tramadol, and some anticonvulsant drugs such as pregabalin.

Other drugs such as non-steroidal antiinflammatory agents, major opioids, hormonal treatments and herbal medicines have shown no efficacy in clinical trials and consequently are not recommended in the treatment of fibromyalgia.

Some antidepressants, such as venlafaxine, moclobemide, pirlindole, mirtazapine and bupropion, have shown efficacy in some studies but more clinical trials are required before they can be recommended in patients with fibromyalgia.

Dopamine agonist receptors may be a good option in the future for the treatment of fibromyalgia if preliminary clinical studies with these drugs are confirmed.

© 2010 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Fibromyalgia

Pharmacological treatment

Antidepressants

Introducción

En el tratamiento de los pacientes con fibromialgia (FM) hay tres medidas que han demostrado eficacia: el tratamiento con algunos fármacos, la realización de ejercicio físico aeróbico y la terapia

cognitivo-conductual. La combinación simultánea de estas modalidades terapéuticas en forma de tratamiento multidisciplinar se está imponiendo como la opción que mayores beneficios aporta al paciente¹.

Las posibilidades de tratamiento con fármacos son muy numerosas, ya que cualquier fármaco que actúe sobre el sistema nervioso central puede tener efectos beneficiosos en las manifestaciones clínicas de estos pacientes. Sin embargo, y debido también a los

Correo electrónico: javierrivera@ser.es

numerosos efectos adversos de este tipo de medicamentos, es necesario conocer qué es lo que puede aportar cada uno de ellos en el tratamiento de la FM para evitar la excesiva medicación, un problema que se observa con frecuencia en estos enfermos.

En este trabajo se describen los fármacos que han demostrado eficacia en los más recientes ensayos clínicos (EC) publicados.

Analgésicos y antiinflamatorios

A pesar de que el dolor es uno de los síntomas más prevalentes en estos pacientes, existen pocos EC que evalúen la eficacia de los analgésicos en la FM. Los mejores estudios disponibles han mostrado que el uso de tramadol, solo o asociado con paracetamol, es superior al placebo en el control del dolor. No obstante, el grado de evidencia actual es moderado².

En un EC aleatorizado³ se evaluó la eficacia de la asociación de tramadol y 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 trabajo 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 autores⁴ analizan la calidad de vida que proporciona 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. Hay que tener en cuenta que se trata de dos estudios realizados por los mismos autores y esperar que otros investigadores obtengan resultados para poder disponer de un buen grado de evidencia.

Los opioides mayores, como la morfina y la oxicodeona 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 resultados aceptables. 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 EC 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 la FM no tenemos una clara evidencia de que exista un proceso inflamatorio de base, por lo que el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) parece que no estaría indicado. A pesar de carecer de una buena base racional, el uso de AINE está muy extendido en el tratamiento de la FM, probablemente porque se emplean a dosis subterapéuticas, en las que se comportan más como analgésicos que como antiinflamatorios. Tampoco existe ningún EC 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 moderada de que el tramadol, solo o asociado con paracetamol, mejora el dolor en la FM. No existe ninguna evidencia de que los AINE o los opioides mayores sean eficaces en el tratamiento de estos pacientes.

La Sociedad Española de Reumatología en su documento consenso sobre la FM⁵ sólo recomienda el uso de paracetamol y tramadol como analgésicos en el tratamiento de estos pacientes y no considera el uso de opioides mayores o AINE.

Antidepresivos

Se ha comprobado que los fármacos antidepresivos poseen capacidad analgésica propia y mejoran también otras manifestaciones clínicas asociadas como las alteraciones del sueño, 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 y en la FM.

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 simultánea pero en proporciones parecidas de ambos neurotransmisores muestran un comportamiento superior a la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina.

En una revisión sistemática reciente sobre el efecto de los diversos antidepresivos en los pacientes con FM⁶ se incluyeron EC que comprendían todos los tipos de antidepresivos. En el metaanálisis posterior se puede comprobar que existe un efecto favorable de la mayoría de antidepresivos sobre el dolor, alteraciones del sueño, estado de ánimo, fatiga y calidad de vida, aunque el tamaño del efecto es en general bajo.

Sin embargo, no todos los antidepresivos poseen la misma eficacia para controlar las manifestaciones clínicas en la FM, existiendo algunas diferencias entre los distintos tipos de antidepresivos probablemente debido a la intensidad y proporción con la que inhiben la recaptación de neurotransmisores en el sistema nervioso⁷.

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

Antidepresivos tricíclicos

Este grupo de fármacos ha sido uno de los más estudiados en FM, y en ella se han hallado hasta el momento los mejores grados de evidencia sobre su eficacia². No obstante, hay que decir también que los antidepresivos tricíclicos se llevan utilizando desde hace mucho más tiempo, por lo que el número de EC en la literatura médica es superior a la de los más modernos antidepresivos.

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 *N-metil-D-aspartato* (NMDA), y tienen capacidad bloqueante de los canales iónicos (tabla 1).

En general, producen 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 4⁸. No obstante, el beneficio de estos fármacos lo alcanzan solamente entre un 25-37% de pacientes.

En un EC⁹ se comparó la eficacia de la amitriptilina frente a la nortriptilina y placebo en 118 pacientes con FM durante dos meses de tratamiento. Ambos fármacos mostraron mejoría al mes de tra-

Tabla 1

Fármacos antidepresivos: clasificación, mecanismos de acción y principales referencias en la literatura sobre en el tratamiento de la fibromialgia (FM).

Clase	Mecanismos de acción	Fármaco	Referencia en FM ^a
Antidepresivos tricíclicos	Bloqueo recaptación de serotonina y norepinefrina	Amitriptilina	2
	Antagonistas histamérgicos y colinérgicos	Nortriptilina	9
	Antagonistas receptores NMDA	Ciclobenzaprina	29
	Bloqueantes de canales iónicos	Doxepina	
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Inhiben selectivamente la recaptación de serotonina	Fluoxetina	11
		Paroxetina	12
		Sertralina	14
		Citalopram	13
		Duloxetina	16, 17
Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)	Inhiben la recaptación equilibrada de serotonina y norepinefrina	Milnacipran	18, 19
		Venlafaxina	20
		Reboxetina	
Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (ISRN)	Inhiben selectivamente la recaptación de norepinefrina		
Inhibidores reversibles de la MAO	Impiden la metabolización de los neurotransmisores una vez liberados	Moclobemida	21
		Pirlindol	22
Otros anti depresivos	Antagonista 5HT ₂ . Actúa también como un débil IRSN	Nefazodona	
		Trazodona	
	Bloquea los autorreceptores α_2 , 5HT ₂ y 5HT ₃	Mirtazapina	23
		Inhibidor no específico de recaptación de monoaminas	Bupropión

^a Estas referencias se corresponden con los ensayos clínicos más recientes publicados en la literatura.

tamiento: 86,5% en el grupo con amitriptilina y 72,2% en el grupo de la nortriptilina, frente al 54,5% del grupo placebo. Esta mejoría fue significativa ($p < 0,05$) en los tres grupos con respecto a la basal, tanto en la capacidad funcional como en la escala visual analógica 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.

Hay que destacar que los antidepresivos tricíclicos son los que han mostrado un mayor tamaño del efecto en el tratamiento del dolor, fatiga y alteraciones del sueño cuando se comparan con el resto de antidepresivos⁶.

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 EC aleatorizados 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/día, dosis netamente inferiores a las que se emplean para el tratamiento de los episodios de depresión mayor.

Con otros antidepresivos tricíclicos como la maprotilina, la diotepina o la clorimipramina no se han realizado EC en el tratamiento de la FM, por lo que los datos disponibles sobre su eficacia son más difíciles de interpretar.

En resumen, existe un grado de evidencia fuerte de que los antidepresivos tricíclicos, especialmente la amitriptilina, mejoran 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 relacionada 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 actividad⁷. Una alteración en los niveles de serotonina podría explicar también 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 los mecanismos responsables 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 monoaminoxidasa (MAO) por su eficacia, su mayor seguridad y sus menores efectos secundarios.

Los ISRS pronto se ensayaron en pacientes con dolor crónico no oncológico, poniendo de manifiesto su eficacia en este tipo de patología¹⁰, así como en los pacientes con FM².

La fluoxetina, a dosis entre 10 y 80 mg/día, ha demostrado que produce una mejoría significativa en la capacidad funcional, el dolor, la fatiga y la depresión en un EC de 12 semanas de duración en pacientes con FM frente a placebo¹¹.

Otros ISRS como la paroxetina¹² y el citalopram¹³ también han demostrado su eficacia en el tratamiento de estos pacientes. En este último, se analiza la eficacia del citalopram a dosis de 20 mg/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 disminuía con posterioridad, de manera que a los 4 meses de tratamiento el efecto beneficioso había desaparecido¹³.

Existe un EC en el que se compara la sertralina y la amitriptilina en pacientes con FM, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento¹⁴.

En otro estudio¹⁵ se ha probado la eficacia de la fluoxetina y la amitriptilina, demostrando que la asociación simultánea de ambos es superior en algunas de las variables que con cualquiera de los dos fármacos por separado. A pesar de los buenos resultados, es un único EC, por lo que el grado de evidencia sobre su eficacia es débil.

En resumen, los ISRS en conjunto han demostrado con un grado de evidencia moderado que son superiores al placebo en el control del dolor, la fatiga y los síntomas depresivos de los pacientes con FM. 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 dorsolaterales 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 dorsolateral, respectivamente.

A nivel medular, los efectos de los centros de la médula rostro-ventromedial parecen ser inhibidores del dolor en pri-

mera instancia, y estimuladores en determinadas circunstancias, mientras que los efectos de los grupos celulares productores de catecolaminas del área pontina dorsolateral 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.

Hasta la fecha se han realizado varios EC con duloxetine y milnazipram que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la FM. Los resultados favorables han conducido a la aprobación de ambos antidepresivos para el tratamiento de la FM por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de América.

Un primer estudio¹⁶ evaluó la eficacia de 120 mg/día de duloxetine frente a placebo en 207 pacientes con FM. A las 12 semanas hubo una mejoría de la puntuación total del *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (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 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.

Posteriormente, otros dos estudios han corroborado la eficacia del tratamiento con duloxetine, y además se ha visto que la eficacia se mantiene durante periodos prolongados de tiempo en algunas de las variables analizadas¹⁷.

Otro IRSN, el milnazipram, también ha mostrado su eficacia en la FM en varios EC. En un primer trabajo¹⁸, 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 trabajo hubo una mejoría estadísticamente significativa en los pacientes que no presentaban episodio depresivo mayor asociado, confirmando la capacidad analgésica independiente del estado de ánimo que tiene este grupo de fármacos.

Posteriormente otro estudio ha confirmado los resultados previos obtenidos, comprobando además que la mejoría se mantiene a los 6 meses de haber comenzado el tratamiento¹⁹.

La venlafaxina se ha mostrado superior a los ISRS en el control de los síntomas somáticos asociados con depresión mayor y dolor neuropático en varios EC. En la FM, existen algunos estudios abiertos en los que se ha mostrado una reducción importante de las manifestaciones clínicas en general²⁰ —50% de mejoría en el 40% de los pacientes—, pero no existe hasta la actualidad ningún EC que avale su eficacia.

En resumen, existe un grado de evidencia fuerte sobre la eficacia de los IRSN, analizados tanto en su conjunto como por separado, en el tratamiento de los pacientes con FM.

Inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (MAO)

Existen pocos estudios sobre este tipo de fármacos en el tratamiento de la FM. No obstante, hay dos EC de buena calidad metodológica que muestran resultados favorables en los pacientes con FM tanto con moclobemida²¹ como con pirlindol²².

Tomados en su conjunto, este tipo de fármacos muestra un buen grado de evidencia, pero hacen falta más estudios por separado que corroboren su eficacia.

Otros fármacos antidepresivos

Antidepresivos de segunda generación como la trazodona o la nefazodona se emplean con éxito en el tratamiento de la depresión mayor. Hasta la actualidad no existen EC que permitan valorar la eficacia de estos fármacos en los pacientes con FM.

La mirtazapina, un bloqueante de los receptores 5HT₂ y 5HT₃, se utiliza actualmente en el tratamiento de la depresión mayor con buenos resultados. En algún estudio²³ ha sido utilizado también con éxito en pacientes con FM, pero al tratarse de un estudio no controlado no permite obtener conclusiones sobre la eficacia en estos pacientes.

Otro antidepresivo de segunda generación como el bupropión ha demostrado eficacia en el tratamiento del dolor crónico no oncológico, pero tampoco existen EC realizados en FM.

Antagonistas, bloqueantes y agonistas de receptores de neurotransmisores

Agonista de los receptores de dopamina

La dopamina controla las descargas bruscas de adrenalina producidas en el *locus caeruleus* que se cree 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 EC²⁴ 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 recibieron 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.

Aunque este tipo de fármacos está recomendado por EULAR para el tratamiento de la FM, recientemente ha sido publicado un EC con tergurida²⁵, otro agonista parcial de la dopamina, en el que no se observa ninguna eficacia en las principales variables analizadas.

Bloqueante de los receptores 5HT₂

Otro estudio aleatorizado²⁶ de 16 semanas de duración comparó la ritanserina 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.

Bloqueante de los receptores 5HT₃

En dos estudios de muy corta duración (entre 5 y 10 días) se evaluaron la eficacia del tropisetron en forma intravenosa comparado con placebo. En uno de ellos²⁷ se observó una mejoría del dolor en los 21 pacientes que recibieron la medicación. En el segundo estudio²⁸ se evaluó la eficacia del tropisetron a distintas dosis en 418 pacientes con FM. Se observó que la tasa de respondedores fue mayor en el grupo que recibió 5 mg, comparado con placebo y con el resto de pacientes que recibían otras dosis. También se acompañó de mejoría del número de puntos sensibles.

Relajantes musculares

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

Existe un metaanálisis reciente sobre la eficacia de la ciclobenzaprina en la FM²⁹ que ha mostrado 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 los 22 EC seleccionados para el metaanálisis, el número necesario de pacientes a tratar 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 EC.

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 se pierde con mayor rapidez.

Anticonvulsivantes

Alguno de estos fármacos ha demostrado previamente su eficacia analgésica en varias formas de dolor crónico como la neuralgia del trigémino, la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética³⁰.

El mecanismo final de acción común 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 cerebrales⁷.

Los fármacos anticonvulsivantes más estudiados en pacientes con FM y otras enfermedades reumáticas han sido la gabapentina y la pregabalina. Mientras que del primero sólo hay un EC, de la pregabalina existen varios que permiten obtener conclusiones fiables sobre la eficacia de este grupo de fármacos en la FM³¹.

En su conjunto, existe una evidencia fuerte sobre la eficacia en el tratamiento del dolor, trastornos del sueño y calidad de vida, pero no así para las alteraciones del estado de ánimo, como ansiedad y depresión, ni tampoco para la fatiga³¹.

Analizando ambos fármacos por separado, la conclusión fundamental es que la gabapentina a dosis entre 1.200 y 2.400 mg/día es segura y eficaz para el tratamiento del dolor en los pacientes con FM³², mientras que la pregabalina ha demostrado su eficacia a dosis de 300, 450 y 600 mg/día³³. A diferencia de lo que ocurre en el dolor neuropático, en donde la dosis de 600 mg/día es superior en cuanto a su eficacia, en el caso de los EC en FM no se ha encontrado dicha superioridad, por lo que se recomienda una dosis de 300 mg/día para evitar la aparición de efectos secundarios.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron la somnolencia y los mareos dependientes de la dosis, pero en general fueron bien tolerados por los pacientes.

Teniendo en cuenta los resultados de varios EC que demuestran la eficacia de la pregabalina en estos pacientes, la FDA americana decidió aprobar la indicación de este fármaco para el tratamiento de la FM. Como dato anecdótico, cabe destacar que la pregabalina ha sido el primer fármaco aprobado para su uso en pacientes con FM.

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 por el momento débil para el resto de los anticonvulsivantes.

Benzodiazepinas

No existe ninguna evidencia disponible sobre la eficacia de este grupo de fármacos en el tratamiento de la FM. Las benzodiazepi-

nas parecen actuar fundamentalmente sobre la calidad de sueño y las crisis de ansiedad, pero teóricamente no tienen ninguna acción sobre el resto de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

No obstante, este tipo de fármacos son muy empleados para el tratamiento de los pacientes con FM, pero lamentablemente no se dispone de EC que nos puedan dar información precisa de hasta dónde son capaces de mejorar otras manifestaciones clínicas en los pacientes con FM, ni tampoco sobre la calidad de vida.

Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central

En un estudio la S-adenosil-metionina se ha asociado con una mejoría del estado físico, varias de las manifestaciones clínicas y del estado psicológico, pero en otro estudio diferente no se pudo comprobar esta mejoría y, por el contrario, se observó un empeoramiento del estado psicológico².

El 5-hidroxitriptófano, un metabolito intermedio del triptófano-L, ha demostrado una mejoría en el estado físico, en los síntomas asociados a la FM y en el estado psicológico⁵.

En un EC³⁴ de corta duración se evaluó el efecto del oxibato sódico, sal sódica del ácido graso gamma-hidroxi-bútrico directamente implicado en la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central, sobre los síntomas de dolor, fatiga, sueño y otras manifestaciones clínicas en pacientes con FM. En este estudio se apreció un efecto beneficioso significativo en los trastornos del sueño, así como en el dolor, la fatiga global, la fatiga al levantarse por la mañana y la fatiga al final del día. Los efectos secundarios fueron en general bien tolerados, pero existe un inconveniente con la administración del fármaco, ya que para mantener el efecto terapéutico se debe administrar una dosis a mitad de la noche.

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 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 misma⁵.

La disfunción del sistema nervioso autónomo explicaría satisfactoriamente algunas de las manifestaciones clínicas más frecuentes, como 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 central³⁵.

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 EC sobre la eficacia de la calcitonina, la hormona tiroidea o la melatonina en los pacientes con FM.

Con otros tratamientos no se ha podido demostrar el supuesto efecto beneficioso de algún fármaco en EC bien diseñados, como es el caso de los corticosteroides y la dehidroepiandrosterona².

En un EC aislado³⁶ se evaluó la eficacia de un tratamiento con hormona de crecimiento en 45 pacientes con FM, mostrando una discreta mejoría en el FIQ, en los puntos dolorosos y en la fatiga. 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, pero hasta el momento no disponemos de dicha información para poder generalizar su uso.

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, lo cual 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, aunque 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 científico³⁷.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:536-41.
- Alegre de Miquel C, Pereda CA, Nishishinya MB, Rivera J. Revisión sistemática de las intervenciones farmacológicas en la fibromialgia. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:784-7.
- 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;114:537-45.
- Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, Hewitt DJ, Jordan DM, Rosenthal NR. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum*. 2005;53:519-27.
- Rivera J, Alegre C, Ballina F, Carbonell J, Castel B, Collado A, et al. Documento de consenso de Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin*. 2006;2 Suppl 1:S55-66.
- Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:198-209.
- Rao SG. The neuropharmacology of centrally-acting analgesic medications in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am*. 2002;28:235-59.
- O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2000;15:659-66.
- Heymann RE, Helfenstein M, Feldman D. A double blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia: an analysis of outcome measures. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:697-702.
- Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med*. 1997;12:384-9.
- Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck Jr PE. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med*. 2002;112:191-7.
- Patkar AA, Masand PS, Krulwicz S, Mannelli P, Peindl K, Beebe KL, et al. A randomized, controlled trial of controlled release paroxetine in fibromyalgia. *Am J Med*. 2007;120:448-54.
- 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.
- Celiker R, Cagavi Z. Comparison of amitriptyline and sertraline in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2000;43:S332.
- Goldenberg DL, Maysky M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1852-9.
- Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine to placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2974-84.
- Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MD, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*. 2008;136:432-44.
- Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, Kranzler J, Rao SG. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19:S27-35.
- Mease PJ, Claw DJ, Gendreau M, Rao SG, Kranzler J, Chen W, et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2009;36:398-409.
- Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris-Park E, Keck Jr PE. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics*. 1998;39:14-7.
- Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, Isoveri R, Roponen P. A randomized, double-blind, placebo controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1279-86.
- Ginsberg F, Joos E, Geczy J, Bruhwylter J, Vandekerckhove K, Famaey JP. A pilot randomized placebo-controlled study of pirlindole in the treatment of primary fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain*. 1998;6:6-17.
- Samborski W, Lezanska-Szpera M, Rybakowski JK. Open trial of mirtazapine in fibromyalgia. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37:168-70.
- Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum*. 2005;52:2495-505.
- Distler O, Eich W, Dokoupilova E, Dvorak Z, Fleck M, Gaubitz M, et al. Evaluation of the efficacy and safety of terguride in patients with fibromyalgia syndrome: Results of a twelve-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:291-300.
- Olin R, Klein R, Berg PA. A randomized double-blind 16-week study of ritanserin in fibromyalgia syndrome: clinical outcome and analysis of autoantibodies to serotonin, gangliosides and phospholipids. *Clin Rheumatol*. 1998;17:89-94.
- Späth M, Stratz T, Neeck G, Kotter I, Hammel B, Amberger CC, et al. Efficacy and tolerability of intravenous tropisetron in the treatment of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 2004;33:267-70.
- Färber L, Stratz TH, Brückle W, Späth M, Pongratz D, Lautenschläger J, et al. Short-term treatment of primary fibromyalgia with the 5-HT₃-receptor antagonist tropisetron. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial in 418 patients. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2001;21:1-13.
- Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004;51:9-13.
- Alonso A, Pereda CA, Usón J, Sánchez-Magro I, Neira M, Carmona L. Fundamentos y evidencias de los anticonvulsivos y antidepressivos en dolor reumático. *Reumatol Clin*. 2006;2 Suppl 1:S18-22.
- Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin — a meta analysis of randomised controlled trials. *Pain*. 2009;145:69-81.
- Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck Jr PE, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1336-44.
- Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young Jr JP, Martin SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2008;35:502-14.
- Russell J, Perkins AT, Michalek JE, and the Oxybate SXB-26 Fibromyalgia Syndrome Study Group. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60:299-309.
- Martinez-Lavin M. Is fibromyalgia a generalized reflex sympathetic dystrophy? *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:1-3.
- 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;104:227-31.
- Nishishinya MB, Rivera J, Alegre C, Pereda CA. Revisión sistemática de las intervenciones no farmacológicas y terapias alternativas en el tratamiento de la fibromialgia. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:295-9.