

EVIDENCIA vs. EXPERIENCIA

Actualizaciones en fibromialgia

A. RODRÍGUEZ DE LA SERNA

RESUMEN

La denominación común de fibromialgia no engloba una entidad nosológica, sino que corresponde a un «síndrome», lo cual tiene una importancia trascendental, ya que bajo la misma forma aparente de presentación clínica estamos observando procesos de origen y causas totalmente diferentes, y, por lo tanto, el abordaje terapéutico es también diferente y variado. Sin embargo, bajo este calidoscopio sintomático existe un síntoma común que a menudo es el objeto principal del tratamiento. Nos referimos al dolor. Hoy conocemos mucho sobre los mecanismos que por diferentes vías conducen a este dolor, sobre el aumento y la sensibilización al mismo, denominado hiperalgesia, e incluso sobre la transformación de estímulos no dolorosos en dolorosos (alodinia), en pacientes portadores de un proceso previo, y que finalmente se manifiestan sindrónicamente como fibromialgia.

En el presente artículo valoramos una serie de actualizaciones en fibromialgia que incluyen tres aspectos diferentes: la intención de buscar una optimización e uniformidad terapéutica, mediante la implantación de un tratamiento por objetivos, como se hace en otras enfermedades reumáticas; los avances en el diagnóstico más preciso a través de la utilización de técnicas de imagen que permitan obtener pruebas objetivas, y la valoración de la utilización de opiáceos, para casos individuales, valorando la controversia aparecida en EE.UU. sobre el empleo y utilización de opiáceos, especialmente para el tratamiento del dolor no oncológico y con especial implicación para los especialistas en reumatología. Para concluir, y a mayor abundamiento en el tema, se presenta un caso clínico de un tratamiento con opiáceos.

Palabras clave: *Fibromialgia. Tratamiento por objetivos. Opiáceos. Resonancia magnética.*

ABSTRACT

The common denomination of fibromyalgia does not encompass a nosological entity, but corresponds to a “syndrome”, which has a transcendental importance, since under the same apparent form of clinical presentation we are observing processes of origin and totally different causes, and therefore, the therapeutic approach is also different and varied. However, under this symptomatic kaleidoscope there is a common symptom and that is often the main object of treatment. We refer to pain. Today we know a lot about the mechanisms that in different ways lead to this pain, the increase and sensitization to it, called hyperalgesia, and even the transformation of non-painful pain stimuli (allodynia), in patients carrying a previous process, and that finally they manifest syndromically as fibromyalgia.

In the present article we evaluate a series of updates of the same, that include, three different aspects: 1) the intention to look for an optimization and therapeutic uniformity, by means of the implantation of a treatment by objectives, as it is done in other rheumatic diseases; 2) more precise advances in diagnosis through the use of imaging techniques, which allow obtaining objective evidence; and 3) assessment of the use of opiates, for individual cases, assessing the controversy that appeared in the USA on the use and use of opiates, especially for the treatment of non-oncological pain and with special implication for specialists in rheumatology. To conclude, and further on the subject, I present a clinical case of an opioid treatment. (DOLOR. 2017;32:161-70)

Key words: *Fibromyalgia. Treat-to-target. Opioid analgesic. fMRI.*

Corresponding author: Arturo Rodríguez de la Serna, arturojj@hotmail.com

Dirección para correspondencia:
Arturo Rodríguez de la Serna
E-mail: arturojj@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia no es una enfermedad nueva. En contra de lo que pudiera parecer, existen evidencias en la bibliografía médica de procesos con características clínicas similares a la fibromialgia denominados de forma diferente y con abordajes clínicos variados, como es el caso de la neurastenia, hoy denominada fatiga crónica, asociada al dolor de la fibromialgia.

Desde principios de la década de 1970 y hasta la de 1980 se acuñó el término de fibrositis, que evolucionó hasta lo que hoy denominamos fibromialgia. Finalmente, la denominación común de fibromialgia no engloba una entidad nosológica, sino que corresponde a un «síndrome», lo cual tiene una importancia trascendental, ya que bajo la misma forma aparente de presentación clínica estamos observando procesos de origen y causas totalmente diferentes, y, por lo tanto, el abordaje terapéutico es también diferente y variado.

Sin embargo, bajo este calidoscopio sintomático existe un síntoma común que a menudo es el objeto principal del tratamiento. Nos referimos al dolor. Hoy conocemos mucho sobre los mecanismos que por diferentes vías conducen a este dolor, sobre el aumento y la sensibilización al mismo, denominado hiperalgnesia, e incluso sobre la transformación de estímulos no dolorosos en dolorosos (alodinia), en pacientes portadores de un proceso previo, y que finalmente se manifiestan sindrónicamente como fibromialgia.

En el presente artículo valoramos una serie de actualizaciones en fibromialgia que incluyen tres aspectos diferentes: la intención de buscar una optimización e uniformidad terapéutica, mediante la implantación de un tratamiento por objetivos, como se hace en otras enfermedades reumáticas; los avances en el diagnóstico más preciso a través de la utilización de técnicas de imagen que permitan obtener pruebas objetivas, y la valoración de la utilización de opiáceos, para casos individuales, valorando la controversia aparecida en EE.UU. sobre el empleo y la utilización de opiáceos, especialmente para el tratamiento del dolor no oncológico y con especial implicación para los especialistas en reumatología. Para concluir, y a mayor abundamiento en el tema, se presenta un caso clínico de un tratamiento con opiáceos.

TRATAMIENTO POR OBJETIVOS

Tratar por objetivos (*Treat-to-target*) es un enfoque ampliamente utilizado para la artritis reumatoide

(AR), en el que los reumatólogos prescriben tratamientos para alcanzar los objetivos de referencia establecidos en relación con la actividad de la enfermedad, siendo el objetivo principal la remisión completa¹.

¿Es hora de un enfoque similar para el tratamiento de la fibromialgia, aunque su patogénesis y los algoritmos de tratamiento son menos conocidos y unificados?

Tres investigadores presentan un nuevo documento, *Treat-to-target strategy for fibromyalgia: Opening the dialogue*², en el que se barajan algunas posibilidades.

Los desafíos incluyen la validación de los algoritmos de diagnóstico y tratamiento existentes; la validación de estrategias de tratamiento individualizadas versus universales, y el consenso sobre criterios para evaluar los efectos del tratamiento.

A la hora de puntualizar estos datos se presentan algunos problemas. Una estrategia de tratamiento por objetivos requiere criterios muy bien definidos, pero en la fibromialgia estos no son definitivos. Aunque el *American College of Rheumatology* (ACR) aprobó los criterios diagnósticos preliminares para la fibromialgia, que se publicaron por primera vez en 2010 y se modificaron en 2011, no existen puntos de referencia establecidos para la actividad de la enfermedad^{3,4}.

¿Cuál es la diana objetivo del tratamiento?

La fibromialgia es una enfermedad prevalente que afecta aproximadamente al 2% de la población mundial. Sus síntomas a menudo duraderos alteran la calidad de vida y la capacidad funcional, y pueden influir en los costes sanitarios directos e indirectos⁵⁻⁷. Alrededor del 20-30% de los pacientes con enfermedad inflamatoria articular definida también tienen fibromialgia subyacente como un componente importante de su dolor.

Desarrollar estrategias para actuar sobre una diana terapéutica debe incluir una definición clara de la enfermedad, el conocimiento de las consecuencias a largo plazo del tratamiento inadecuado, de los efectos y duración del tratamiento, medidas de resultado significativas definidas y criterios de respuesta aceptados.

Aún no se conocen bien la patogénesis y los mecanismos de la enfermedad, y el diagnóstico preciso puede ser complicado y retrasar el tratamiento. Algunos expertos en fibromialgia debaten los criterios ACR, posiblemente porque el dolor generalizado, el

síntoma característico, puede variar mucho en intensidad con el tiempo y ser muy variable entre diferentes pacientes⁸. Así mismo pueden expresar síntomas somáticos y problemas de humor de forma muy variada, lo que los hace difíciles de medir⁹.

En fibromialgia, la ponderación de los síntomas de cada paciente puede reflejar el estado de salud global de manera más efectiva que el uso de medidas genéricas. Los adolescentes con fibromialgia de inicio precoz tienen síntomas que persisten hasta la edad adulta. Se necesita la aceptación internacional de los criterios de diagnóstico, y saber a quién estamos tratando; así mismo, son necesarios estudios epidemiológicos a largo plazo y una comprensión más clara de los resultados de los tratamientos^{10,11}.

¿Qué valor tienen las estrategias actuales de tratamiento?

Las estrategias de tratamiento estandarizadas no están alcanzando los resultados de eficacia deseables. La evidencia indica que la mejor intervención es mantener la actividad física. Los tratamientos no farmacológicos, junto con el tratamiento farmacológico selectivo, tienen un éxito variable¹².

Podemos usar medicamentos para aliviar el dolor, pero se han de valorar cuidadosamente los efectos secundarios.

En un estudio publicado en *Pain* en 2014, la aceptación grupal y la terapia de compromiso fueron más efectivas para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud que el tratamiento farmacológico combinado de duloxetina y pregabalina¹³.

Ninguna evidencia ha demostrado que las intervenciones farmacológicas sean efectivas para la fatiga, un síntoma común de la fibromialgia, pero algunas pruebas apoyan el uso de la actividad física y las terapias cognitivo-conductuales^{14,15}.

La fatiga crónica que en muchas ocasiones es la causa principal de limitación funcional en pacientes con fibromialgia presenta un abanico diagnóstico más amplio, y hasta la actualidad no se han encontrado resultados terapéuticos eficaces ni universales para la misma. Se ha observado recientemente que el diagnóstico y el tratamiento de dos afecciones, el síndrome de fatiga crónica y la enfermedad de la guerra del Golfo (GWI), podrían mejorar gracias al descubrimiento de distintas reacciones químicas cerebrales en personas con estos trastornos.

Ambas enfermedades comparten síntomas como dolor, fatiga, problemas emocionales y agotamiento después del ejercicio. A menudo se diagnostican erróneamente como depresión u otros problemas de salud mental.

Los investigadores encontraron cambios cerebrales, específicamente en los niveles de miARN, que activan o desactivan la producción de proteínas, en pacientes a los que se les realizó una punción lumbar 24 h después de hacer ejercicio durante 25 min.

Se observaron tres patrones diferentes en la producción cerebral de estas moléculas en el síndrome de fatiga crónica y los dos fenotipos GWI. Los niveles de miARN en estos trastornos fueron diferentes de los encontrados en la depresión, la fibromialgia y la enfermedad de Alzheimer. Estos datos confirman que el síndrome de fatiga crónica y la GWI son enfermedades distintas¹⁶.

Idealmente, si vamos a tratar la fibromialgia por objetivos, necesitamos tratamientos que funcionen; un algoritmo de tratamiento con evidencia clara y su aceptación universal, junto con una identificación más precisa de dichos objetivos.

Un tratamiento ideal debería disponer de una forma de medir su resultado estandarizada y clínicamente significativa, que fuera fácil de realizar y no se centrara en un solo síntoma (medidas de resultado significativas definidas y criterios de respuesta aceptados). Los objetivos potenciales incluyen la actividad de la enfermedad definida por la propia narrativa del paciente o por un valor umbral en una medida compuesta como el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia o el Cuestionario de Salud del Paciente^{15,17,18}.

No creo que tengamos un objetivo universal en fibromialgia. Tendremos que moldear objetivos para pacientes individuales. También se necesitan subgrupos de pacientes bien definidos para evaluar la efectividad del tratamiento e identificar quién está en mayor riesgo para examinar las estrategias de prevención.

Los investigadores de fibromialgia han intentado dividir a los pacientes entre aquellos con síntomas principalmente físicos y somáticos y otros con síntomas principalmente psicosociales. Ese podría ser un punto de partida simple.

Tenemos que adaptar nuestro enfoque al mundo real. Debemos tener cuidado de no medicalizar a las personas.

NUEVA ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA EN FIBROMIALGIA MEDIANTE fRNM

Las imágenes cerebrales pueden distinguir a los pacientes con fibromialgia de los controles sanos con una alta sensibilidad y especificidad, según dos artículos publicados casi simultáneamente en *Pain* por grupos de las Universidades de Colorado y Michigan, respectivamente^{19,20}.

Sorprendentemente para los autores, en el estudio de Colorado, que utilizó estímulos dolorosos y no dolorosos, estos últimos produjeron las señales más fuertes. Si se valida, la investigación puede conducir a una mejor comprensión de la fibromialgia e introducir mejoras sustanciales en el tratamiento.

Los trabajos resaltan la importancia de las regiones de procesamiento sensorial para experimentar el dolor crónico en la fibromialgia. La regulación del dolor crónico puede ocurrir no solo a través de vías de dolor clásicas, sino también a través de procesos que afectan a la sensibilidad a una amplia variedad de estímulos.

En el estudio de Colorado, el primero en publicarse, los investigadores utilizaron fRNM para estudiar la actividad cerebral de 37 pacientes con fibromialgia y 35 controles sanos, que fueron expuestos simultáneamente a varios estímulos visuales, auditivos y táctiles (estimulación multisensorial) y por separado a la presión dolorosa.

Los datos resultantes se analizaron mediante el aprendizaje automático, una metodología de vanguardia que se aplicó a los datos de neuroimagen para identificar si una persona era un paciente o un control sano. El aprendizaje automático es un tipo de inteligencia artificial que proporciona a las computadoras la capacidad de aprender sin estar explícitamente programadas para hacerlo. En este caso particular, los investigadores usaron un tipo de aprendizaje automático descrito como una familia de algoritmos para encontrar patrones en datos complejos y usarlos para hacer predicciones precisas. Identificó los patrones de actividad cerebral con las mayores diferencias entre pacientes y controles, distinguiéndolos con una tasa de éxito del 93%.

También usaron fRNM para explorar sujetos del estudio mientras recibían estímulos de presión dolorosos.

Los resultados indicaron que los estímulos no dolorosos fueron capaces de clasificar a los pacientes mejor que los estímulos dolorosos.

Esto implicaría que el problema en la fibromialgia es más un problema de ganancia sensorial (como subir el volumen de la radio). Por lo tanto, la amplificación sensorial puede ser el resultado más relevante para examinar, el factor patológico que impulsa los síntomas.

Las quejas que los pacientes con fibromialgia expresan estar molestos por señales sensoriales no dolorosas en la vida diaria, como ruidos provenientes de la televisión, por ejemplo, o la luz solar, o incluso el contacto de sábanas, se ajustan bien a nuestros resultados, mostrando anomalías en el procesamiento de estos tipos de estímulos que normalmente no son dolorosos, pero que se vuelven desagradables para los pacientes (alodinia).

El estudio de Michigan, que incluyó 42 pacientes y 20 controles, también sometió a los pacientes por separado a una estimulación desagradable pero no dolorosa (visual) y al dolor por presión. Los pacientes valoraron los niveles de incomodidad usando la escala Gracely Box, una escala que va desde 0 hasta 20, y también calificaron su dolor clínico actual.

Los niveles de los tres estímulos se correlacionaron estrechamente en cada paciente. A partir de eso, concluyeron que la estimulación visual está aprovechando los mecanismos neuronales por los cuales los pacientes con fibromialgia experimentan dolor a través de alguna estructura neurobiológica que está muy íntimamente asociada con el dolor clínico que experimenta el paciente, así como el dolor experimental, refiriéndose a la ínsula, un área del cerebro involucrada en la percepción del dolor.

Además los pacientes tratados con pregabalina que experimentaron alivio del dolor también mostraron una reducción en la activación de la ínsula y, al mismo tiempo, mostraron una respuesta desagradable a la luz.

Aunque no es definitivo, la evidencia de ambos estudios apoya que el dolor de la fibromialgia está originado en el sistema nervioso central, más que en la periferia.

La hipótesis alternativa es que algunas afecciones dolorosas crónicas, posiblemente incluyendo la fibromialgia, tienen un generador periférico, como la inflamación de la osteoartritis o el daño nervioso en el accidente cerebrovascular, por nombrar dos de las múltiples posibilidades, que activaría la sensibilización periférica y central, y acabaría produciendo hiperalgesia y posteriormente alodinia.

El beneficio más inmediato para los pacientes es que las imágenes demuestran la realidad a menudo

negada de sus síntomas, proporcionándoles un hallazgo objetivo, lo que implica que pueden tratarse. Es probable que también se pueda utilizar la resonancia magnética funcional para determinar qué pacientes responderán a los analgésicos. Algunos de estos métodos también pueden ser útiles para identificar subtipos específicos de pacientes con fibromialgia, que a su vez pueden permitir mejores tratamientos dirigidos a estos subtipos.

Las posibles aplicaciones de tratamiento futuro para estas tecnologías pueden incluir la estimulación magnética transcraneal o la estimulación transcraneal de corriente directa en la ínsula u otras partes del cerebro que pueden estar relacionadas con la fibromialgia. Es posible que se puedan inhibir áreas específicas del cerebro sin requerir cirugía.

CRISIS EN LA PRESCRIPCIÓN DE OPIÁCEOS EN REUMATOLOGÍA

Desde hace unos años, se viene observando en la literatura médica de EE.UU. una campaña de alerta y sensibilización hacia la utilización de fármacos opiáceos en las enfermedades reumáticas y en el tratamiento del dolor.

«Las estadísticas alarmantes por sobredosis de opiáceos recetados son bien conocidas por los profesionales médicos, gracias al hallazgo ampliamente citado de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de que las muertes por analgésicos opioides se han cuadruplicado desde 1999. La mitad de todos los problemas fatales relacionados con sobredosis de medicamentos involucran a los fármacos opiáceos»²¹.

Mientras tanto, la falta de investigaciones rigurosas que demuestren la efectividad a largo plazo de los opioides para aliviar el dolor crónico no oncológico contrasta con los eventos adversos bien documentados de estas prescripciones, incluidos el trastorno por consumo de opioides y los problemas sociales resultantes, las altas tasas de visitas a la urgencias hospitalarias y la hiperalgesia, e incluso el riesgo aumentado de fractura no vertebral para pacientes con AR tratados con analgésicos opioides, probablemente por el aumento del número de caídas²².

Muchas partes interesadas en la epidemia de sobredosis de opiáceos, incluida la Administración Anti-drogas, el Cirujano General, la Administración de Alimentos y Medicamentos, la policía, los legisladores, los hospitales y las asociaciones médicas, están

diciendo lo mismo: los médicos están prescribiendo demasiadas recetas de opiáceos.

Los opioides forman parte del arsenal analgésico utilizado por los reumatólogos, y la estrategia recomendada es un enfoque individualizado y basado en la evidencia adaptado a cada paciente.

En 2015, más de 33.000 estadounidenses murieron por sobredosis de opiáceos legales e ilegales. Una quinta parte de los pacientes con dolor no oncológico recibirá una receta de opiáceos y uno de cada cuatro que recibe terapia opioide a largo plazo en un entorno de atención primaria tendrá problemas con la adicción, de acuerdo con el CDC. Los problemas de los medicamentos incluyen pacientes que toman medicamentos según lo recetado pero que tienen reacciones adversas, así como el uso de recetas por razones no médicas y desviación de medicamentos recetados.

Sin embargo, el *Institute of Medicine* (OIM) describió el dolor crónico no abordado en 2011 como otro problema importante de salud pública, que cuesta entre 560.000 millones y 635.000 millones de dólares por año en atención médica, trabajo perdido y productividad perdida²³.

El OIM concluyó que más de 100 millones de estadounidenses sufren cada año un dolor crónico que dura de 30 a 60 días o más. El origen musculoesquelético del dolor es común, y muchas de las personas con dolor crónico son pacientes con afecciones reumatológicas que visitan a los reumatólogos.

Las preocupaciones sobre el dolor no tratado y el enorme sufrimiento que representa han estado detrás de un giro pendular hacia un tratamiento más «agresivo» en las últimas dos décadas. Y ahora el péndulo ha oscilado hacia los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid que plantean eliminar algunas preguntas relacionadas con el dolor de las encuestas de satisfacción del paciente en el alta hospitalaria, por la preocupación de que tales preguntas hayan alentado a los hospitales a recetar en exceso opiáceos. En marzo un legislador de California propuso imponer un impuesto a los mayoristas de opiáceos y destinar las ganancias a financiar servicios de rehabilitación de drogadictos²⁴.

¿Cuál es el papel del reumatólogo?

Los reumatólogos se enfrentan a estos problemas todos los días. Intentan resolver el dolor de sus pacientes tratando la enfermedad subyacente con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

Si el dolor es causado principalmente por la inflamación, el reumatólogo es el profesional más preparado para abordarlo, pero eso no siempre está tan claro, y en muchos pacientes el dolor puede ser de origen multifactorial.

La población tiene altas expectativas de mejoría en el tratamiento del dolor, algunas de las cuales están impulsadas por la publicidad directa al consumidor de las compañías farmacéuticas. «Los pacientes creen que tienen derecho a no sufrir dolor». Tratar el dolor es complicado y los resultados no siempre son satisfactorios, lo que complica la relación médico-enfermo.

Los opiáceos se utilizan cuando se espera que los beneficios superen los riesgos, sobre la base de una evaluación exhaustiva del dolor y sus causas, y una explicación clara al paciente sobre su riesgo y beneficio, incluidos los peligros de la polifarmacia y el uso concomitante de alcohol.

No todos los reumatólogos en ejercicio quieren involucrarse con estos pacientes.

Otras intervenciones no farmacológicas merecen más atención por parte de los reumatólogos. Los tratamientos que van desde la biorretroalimentación y la hipnosis hasta la terapia de comportamiento cognitivo han demostrado beneficios, aunque adolecen de falta de evidencia científica²⁵.

Impacto en la práctica de reumatología

En los datos presentados en la Reunión Anual ACR/ARHP 2016 en Washington D. C., en noviembre, Jeffrey Curtis, MD, MS, MPH, del Programa de Intervención Clínica de la Artritis en la Universidad de Alabama-Birmingham, y sus colegas informaron sobre un estudio de una cohorte de 70.000 pacientes con AR entre 2006 y 2014. Descubrieron que las tasas de prescripción de opiáceos subieron lentamente hasta alcanzar un máximo en 2010 y luego comenzaron a disminuir.

Los investigadores también encontraron evidencia de que los médicos podían estar cambiando los opiáceos de sus pacientes de más fuertes a más débiles, como tramadol²⁶. Solo el 43% de los pacientes con AR a los que se recetaron opiáceos obtuvieron la prescripción de un reumatólogo.

También existió una gran variabilidad en el uso de opiáceos entre los reumatólogos, que los autores atribuyeron a los patrones de prescripción individual, a la gravedad de la enfermedad y a la presencia de otras condiciones dolorosas sufridas por los pacientes.

En resumen, los resultados sugieren un uso sustancial de opiáceos en una población de AR más vieja, a pesar de las preocupaciones de la sociedad con respecto a la sobreprescripción^{27,28}.

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

Paciente, mujer, de 56 años de edad, que consulta por dolor generalizado y fatiga crónica. Ya ha sido diagnosticada de fibromialgia hace dos años. Se trata de una paciente que mantiene una vida laboral y familiar activa; es madre de cuatro hijos.

Entre sus antecedentes destaca la presencia de una hepatopatía por fármacos y una lumbociatalgia de predominio derecho, por la cual ha permanecido de baja laboral durante 14 meses (10 meses antes de la consulta actual).

No refiere alergias, ni consumo de tabaco o alcohol. Tiene los antecedentes quirúrgicos de una apendicectomía y cuatro cesáreas. No refiere haber recibido transfusiones. Presenta habitualmente hiperglicemia e hipercolesterolemia, y se conoce hipertensa, con tratamiento mantenido. También ha sido diagnosticada de hipotiroidismo subclínico sin recibir tratamiento. Refiere una alteración de las pruebas de función hepática desde hace seis años y la GGT ha llegado a 1.189 U/l; habitualmente tomaba paracetamol (máximo: 3 g/día) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a los cuales se ha atribuido su alteración hepática.

En el momento de la consulta la paciente presenta: talla: 156 cm; peso: 65 kg; índice de masa corporal: 28; nivel de bilirrubina normal; colesterol: 270 mg/dl (n < 200); triglicéridos: 155 mg/dl (n < 200); alanina aminotransferasa (ALT): 35 U/l (n < 50); aspartato aminotransferasa (AST): 25 (n < 50); fosfatasas alcalinas: 95 U/l (n = 35-110), y GGT: 333 U/l (n = 0-43). Está siendo controlada en el Servicio de Gastroenterología, diagnosticada de una posible esteatohepatitis y tratada con ácido urodesoxicólico, en una dosis de 150 mg/8 h, atorvastatina 10 mg/día y dieta. La ecografía abdominal demuestra un hígado homogéneo sin lesiones ocupantes de espacio, y vesícula y vía biliar normales (Fig. 1). El resto de la analítica es normal (Tabla 1).

Se valora si la paciente, con base en sus dolores generalizados y el componente de fatiga, cumple los criterios de fibromialgia, de la que ya ha sido diagnosticada, pero sin especificar cómo se ha establecido dicho diagnóstico.

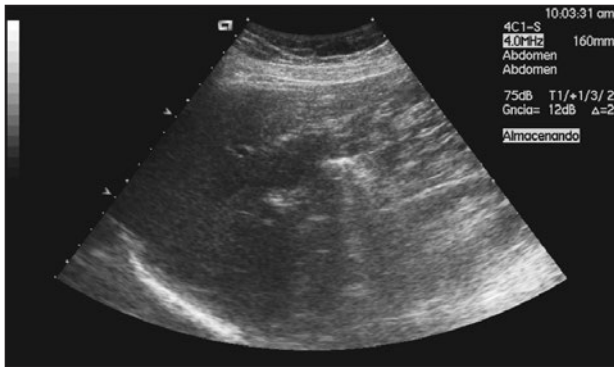


Figura 1. Ecografía abdominal la cual muestra un hígado homogéneo, sin LOES. Se observa una vesícula biliar normal, no habitada por cálculos.

Diagnóstico de la fibromialgia

Con este motivo se explora a la paciente para valorar si cumple los nuevos criterios diagnósticos de la fibromialgia, y se valora lo siguiente: índice de dolor generalizado (número de zonas dolorosas), escala de gravedad de síntomas (nivel de gravedad), grado de fatiga (0-3), sueño no reparador (0-3), síntomas cognitivos (0-3) y síntomas somáticos (0-3), cuestionario de impacto de la fibromialgia, inventario de ansiedad rasgo-estado (prueba de ansiedad) e inventario de depresión de Beck (prueba de depresión).

Los resultados demuestran que la paciente presenta un dolor generalizado y fatiga asociada, con un síndrome ansioso depresivo moderado y de tipo reactivo, ansiedad de estado alta, dificultad para conciliar el sueño, buena adaptación en las áreas social, familiar y de relación de pareja, y presencia de conflictos en el área laboral (Tabla 2).

Cumple los criterios de fibromialgia, por lo que se establece la necesidad de que reciba tratamiento.

Tratamiento de la enfermedad inicial

En septiembre de 2014, cuando la paciente presenta una escala visual analógica (EVA) de dolor de 8 (valoración de 0-10) ante la presencia de la alteración hepática y los antecedentes de ingesta de AINE y paracetamol, y coincidiendo con su dificultad para conciliar el sueño, se decide iniciar un tratamiento con tapentadol, en una dosis única nocturna y baja para valorar su tolerancia y eficacia, empezando con 25 mg/noche.

Tratamiento de la enfermedad avanzada

Después de un mes de tratamiento, la tolerabilidad del fármaco es buena, pero no existe mejoría del dolor, por lo que se aumenta la dosis a 50 mg/noche.

Dos meses después de haber iniciado el tapentadol, ahora con una dosis de 50 mg, no existe respuesta terapéutica del dolor, por lo que se aumenta la dosis a 100 mg/noche.

Al tercer mes de haber iniciado el tratamiento y después de un mes con una dosis de 100 mg, la paciente presenta una mejoría del dolor del 30% (EVA = 5,6), lo que le permite realizar mejor su actividad de la vida diaria, y también ha notado una mejoría para conciliar el sueño y en la fatiga (se levanta con ganas de hacer más cosas y más animada).

Cuatro meses después (a los siete meses de haber iniciado el tratamiento), por un error en la medicación, deja de tomar tapentadol durante 15 días, sin presentar síndrome de abstinencia, pero sí un empeoramiento importante del dolor (EVA = 9).

Se reinicia el tratamiento con 100 mg/noche y la paciente se recupera, presentando a los 15 días una importante mejoría (EVA = 4).

Control de la enfermedad avanzada con tapentadol

En la actualidad, la paciente lleva 16 meses de tratamiento y se mantiene estable, con control del dolor y una mejoría importante de la capacidad funcional, del estado de ánimo y del dolor (EVA oscilante entre 2,8 y 4,3) (Fig. 2).

Comentarios

El síndrome de fibromialgia presenta como signo cardinal el dolor crónico y un cortejo de síntomas. Según los criterios diagnósticos del ACR de 1990, se requería sensibilidad al tacto (puntos hipersensibles o *tender points*) en al menos 11 de 18 zonas específicas y la presencia de dolor difuso y generalizado²⁹. La evolución en la comprensión del síndrome y la necesidad de desarrollar nuevos criterios diagnósticos fraguaron la clasificación del ACR de 2010: se excluyeron los puntos hipersensibles, se restringió el dolor extenso y se apoyó por primera vez en la expresión aumentada de síntomas somáticos y dificultad cognitiva (*fibro fog* o «fibrobruma»). Asimismo, se incluyeron síntomas somáticos y no álgicos, tales

Tabla 1. Resultados de los análisis practicados

Análisis	Resultado	Referencia	Análisis	Resultado	Referencia
Bioquímica de sangre			Serología hepatitis C		
Sodio	142 mmol/l	(136-145)	Ig totales específicas (EIA)	Negativo	
Potasio	4,25 mmol/l	(3,50-5,10)	Hematología-hematimetría		
Calcio	2,38 mmol/l	(2,15-2,55)	Hemograma		
	9,52 mg/100 ml		Hemoglobina	135 g/l	(120-150)
Fosfato	1,10 mmol/l	(0,87-1,45)	Hematocrito	0,40 l/l	(0,35-0,45)
	3,41 mg/100 ml		Hematíes	4,47 x10E12/l	(3,90-5,00)
Glucosa	6,1 mmol/l	(3,0-6,1)	VCM	90,4 fl	(80,0-98,0)
	109,80 mg/100 ml		CCMH	334 g/l	(320-360)
Creatinina	64 µmol/l	(0-80)	HCM	30,2 pg	(27,0-32,0)
	0,73 mg/100 ml		RDW	13,5 %	(12,0-15,0)
Filtrado glomerular estimado	> 90,00 ml/min/1,73 m ²		Plaquetas	256 x10E9/l	(140-350)
Urato	279 µmol/l	(150-350)	VPM	7,8 fl	(7,0-10,5)
	4,69 mg/100 ml		Plaquetocrito	0,26 %	
Bilirrubina total	8 µmol/l	(< 17)	Leucocitos	4,57 x10E9/l	(3,80-11-00)
	0,46 mg/100 ml		Fórmula leucocitaria		
Triglicéridos	1,74 mmol/l	(< 1,65)	Neutrófilos	42,0 %	
	153,99 mg/100 ml		Neutrófilos absolutos	1,92 x10E9/l	(1,80-7,00)
Colesterol	6,45 mmol/l	(< 6,2)	Eosinófilos	2,0 %	
	249,62 mg/100 ml		Eosinófilos absolutos	0,09 x10E9/l	(0,05-0,50)
AST (GOT)	37 U/l	(0-31)	Basófilos	0,4 %	
ALT (GPT)	54 U/l	(0-31)	Basófilos absolutos	0,02 x10E9/l	(0,00-0,10)
Fosfatasa alcalina	116 U/l	(35-110)	Monocitos	8,8 %	
GGT	610 U/l	(0-43)	Monocitos absolutos	0,40 x10E9/l	(0,30-1,00)
Proteína total	72,5 g/l	(64,0-83,0)	Linfocitos	46,8 %	
Albumina	45,0 g/l	(34,0-48,0)	Linfocitos absolutos	2,14 x10E9/l	(1,00-4,00)
Proteína C reactiva	7,3 mg/l	(0,0-5,0)	VSG	26 mm/h	(1-15)
Bioquímica de orina			Inmonoquímica/neuromuscular		
Urianálisis			Cuantificación IgG	1.080,00 mg/dl	(723-1.685,00)
pH	5	(4-7)	Cuantificación IgA	96,40 mg/dl	(69,00-382,00)
Leucocitos	Negativo		Cuantificación IgM	115,00 mg/dl	(40,00-230,00)
Cuerpos cetónicos	Negativo		Factor reumatoide	< 20,00 UI/ml	(< 20)
Urobilinógeno	Negativo		Autoinmunidad		
Bilirrubina	Negativo		Ac. antinucleares/citoplasmáticos		
Hematíes	Negativo		Ac. antimitocondriales	Negativo	(< 1/40)
Hormonas			Ac. antimucosa gástrica	Negativo	(< 1/40)
Tirotropina	3,60 mUI/l	(0,30-5,00)	Ac. antimúsculo liso	Negativo	(< 1/40)
Serología hepatitis B					
AgHBs (EIA)	Negativo				

como fatiga y sueño no reparador, movilizándolo así a la conceptualización hacia una condición dimensional al final de un espectro de angustia polisintomática⁴. Más recientemente, los criterios del ACR de 2010 han sido simplificados a un formato de autoinforme para su uso en estudios epidemiológicos, pero a la vez están mostrando utilidad para la valoración de la respuesta terapéutica.

La paciente cumple los nuevos criterios de fibromialgia (Tabla 2), que va acompañada de un síndrome de ansiedad muy alta y de un síndrome depresivo mediano que necesitan atención psicológica.

Respecto al tratamiento del dolor, el interés inicial del presente caso se presenta a la hora de elegir un tratamiento analgésico que sea ideal y compatible

Tabla 2. Valoración de los criterios de fibromialgia

Prueba	Resultado	Valor
WPI (n.º de zonas dolorosas)	11	0-19
Escala SS (nivel de gravedad)	8	0-12
Fatiga	3	0-3
Sueño no reparador	2	0-3
Síntomas cognitivos	1	0-3
Síntomas somáticos	2	0-3
Cuestionario de impacto de la fibromialgia (FIC)	86,99	0-100
STAI (ansiedad estado)	52 (97%)	0-30
BECK (depresión)	27	< 10

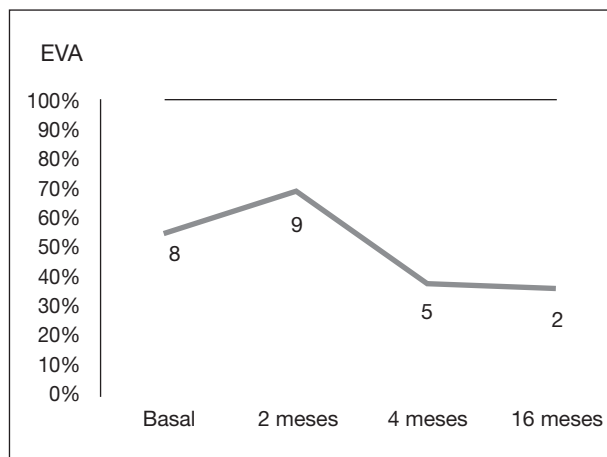
con las comorbilidades de la paciente (hepatopatía por analgésicos), a la vez que actúe de la forma más fisiopatológica posible, valorando la alteración del sueño de la misma.

El tapentadol, que actúa mediante la inhibición de la recaptación de noradrenalina (NRI), potencia ampliamente el efecto analgésico de la activación del receptor opioide μ (MOR); sin embargo, las acciones inhibitorias del tapentadol no son enteramente de origen noradrenérgico, ya que la naloxona es capaz de revertir de manera efectiva los efectos del agente, tanto en modelos de rata de ligadura de nervio espinal como en ratas *sham*. Por consiguiente, las acciones sobre el MOR y el α_2 -adrenorreceptor son requeridas simultáneamente para la eficacia del tapentadol, lo cual sugiere una sinergia entre ambos mecanismos³⁰.

El hecho de que los sistemas analgésicos opioide y noradrenérgico no solo interactúen a la altura de la médula espinal, sino que además presenten sitios de interacción supraespinales, apoya la idea de que cabe esperar que la contribución relativa del agonismo para MOR y NRI a la analgesia sea diferente en el dolor neuropático que en el nociceptivo. Es decir, aparte de que ambos mecanismos de acción pueden producir analgesia por sí mismos, interactúan, además, sinérgicamente, en los planos espinal y supraespinal.

Por otro lado, a diferencia del tramadol, los efectos analgésicos del tapentadol son independientes de la activación metabólica, y no presenta metabolitos activos, lo que lo convierte en un analgésico oral muy eficaz en diferentes situaciones de dolor; generalmente, es bien tolerado y con interacciones fármaco-fármaco potencialmente mínimas, tal como revelan los estudios publicados³¹.

La respuesta terapéutica, que se consiguió de una forma más lenta al iniciarse el tratamiento con una dosis mínima, está basada en nuestra experiencia

**Figura 2.** Evolución de los valores de EVA del dolor con el tratamiento.

personal en pacientes con fibromialgia. Como es característico de este complejo síndrome, existen diferencias marcadas de unos pacientes a otros que dificultan la homogeneización clínica y terapéutica. Hemos observado que aproximadamente el 40% responden de forma notoria (disminución $\geq 30\%$ en los valores de EVA) con una dosis única de tapentadol nocturna de 25 mg (comunicación personal), motivo por el cual siempre iniciamos el tratamiento con esa dosis y vamos duplicándola con una periodicidad mensual hasta alcanzar la dosis terapéutica, como ocurrió en el caso presente, que se consiguió con una dosis de 100 mg.

Al profundizar en las causas que pueden haber condicionado la presencia de una fibromialgia en esta paciente, cabe pensar en el antecedente de la lumbociatalgia crónica de larga evolución, que condicionó la toma de analgésicos por largo tiempo, hasta el punto de condicionar una hepatopatía y repetidas bajas laborales. Esta condición de carácter crónico puede haber sido la causante de la presencia de un dolor nociceptivo crónico persistente y haber conducido, por culpa de una sensibilización periférica y central, a un proceso de hiperalgesia mantenida, que finalmente se ha manifestado clínicamente como una fibromialgia, que, por proceder de un proceso reumático previo, denominamos fibromialgia reumática, siendo el objetivo primario el control del dolor (Tabla 3).

CONCLUSIONES

El presente caso muestra la respuesta terapéutica mantenida de una paciente con fibromialgia y fatiga

Tabla 3. Manejo racional del dolor en la fibromialgia

Investigar la posible existencia de generadores de dolor:

- Osteoartrosis
- Reumatismos inflamatorios
- Tensión muscular
- Discopatías
- Endometriosis
- Migraña

asociada a trastornos del sueño y a un síndrome ansioso depresivo al tapentadol, en una dosis de 100 mg/noche, con una tolerabilidad buena, a pesar de presentar comorbilidades, como una hepatopatía. El objetivo es controlar el síndrome fibromiálgico (en la actualidad la paciente lleva 16 meses de tratamiento de forma continuada) e intentar disminuir la dosis de tapentadol hasta mantenerla con la mínima dosis eficaz, o quizás conseguir la suspensión del tratamiento y, si fuera necesario, su utilización cíclica. Cualquiera de esas posibilidades está abierta al futuro, como experimentación clínica, en la práctica diaria, y valorando desde un punto de vista individual a los pacientes, aunque sin perder de vista la oportunidad de conseguir la agregación de los mismos que nos permita extraer conclusiones clínicas válidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramiro S, Landewe RBM, van der Heijde D, et al. Is treat-to-target really working? A longitudinal analysis in biomed. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67 Suppl 10 [abstract 3184].
2. Häuser W, Clauw DJ, Fitzcharles MA. Treat-to-target strategy for fibromyalgia: Opening the dialogue. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017; 69(4):462-6.
3. 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 (Hoboken).* 2010;62(5):600-10.
4. 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):1113-22.
5. Quieroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(8):356.
6. Clauw DJ. Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA.* 2014;311(15):1547-55.
7. Hauser W, Ablin J, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15022.
8. Bennett RM, Friend R, Marcus D, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: Validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(9):1364-73.
9. Choy E, Perrot S, Leon T, et al. A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BMC Health Serv Res.* 2010; 10:102.
10. Vincent A, Hoskin TL, Whipple MO, et al. OMERACT-based fibromyalgia symptom subgroups: An exploratory cluster analysis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(5):463.
11. Kashikar-Zuck S, Cunningham N, Sil S, et al. Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia in early adulthood. *Pediatrics.* 2014;133(3):e592-e600.
12. Ablin J, Fitzcharles MA, Buskila D, Shir Y, Sommer C, Häuser W. Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:485272.
13. Luciano JV, Guallar JA, Aguado J, et al. Effectiveness of group acceptance and commitment therapy for fibromyalgia: A 6-month randomized controlled trial (EFFIGACT study). *Pain.* 2014;155(4):693-702.
14. Hauser W, Klose P, Langhorst J, et al. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(3):R79.
15. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, et al. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(9):CD009796.
16. Baraniuk J. Diagnosis and Treatment Of Chronic Fatigue Syndrome, Gulf War Illness May Improve Due To Discovery Of Brain Chemistry Signatures. *Rheumatology Daily Briefing.* Cleveland Clinic. 20 de noviembre de 2017.
17. Bennett RM, Friend R, Jones KD, et al. The revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): Validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R120.
18. Hauser W, Braehler E, Wolfe F, et al. Patient Health Questionnaire 15 as a generic measure of severity in fibromyalgia syndrome: Surveys with patients of three different settings. *J Psychosom Res.* 2014;76(4): 307-11.
19. López-Solà M, Woo CW, Pujol J, et al. Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain.* 2017;158(1):34-47.
20. Harte SE, Ichescio E, Hampson JP, et al. Pharmacologic attenuation of cross-modal sensory augmentation within the chronic pain insula. *Pain.* 2016;157(9):1933-45.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: overdoses of prescription opioid pain relievers—United States, 1999–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(43):1487-92.
22. Acurcio FA, Moura CS, Bematsky S, et al. Opioid use and risk of nonvertebral fractures in adults with rheumatoid arthritis: A nested case-control study using administrative databases. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):83-91.
23. Institute of Medicine (US) Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education. *Relieving Pain in America: A Blueprint For Transforming Prevention, Care, Education, and Research.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
24. Bollag S. California lawmaker proposes tax on OxyContin, other opioids. *San Jose Mercury News.* 2 de marzo de 2017.
25. Beresford L. Rheumatologist respond to prescription opioid analgesic crisis. *The Rheumatologist.* 2017;11:21-3.
26. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65(1):1-49.
27. Hariharan J, Lamb GC, Neuner JM. Long-term opioid contract use for chronic pain management in primary care practice. A five year experience. *J Gen Intern Med.* 2007;22(4):485-90.
28. Curtis J, Xie F, Smith C, et al. Changing patterns over time in opiate use among U.S. rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68 Suppl 10 [abstract 3086].
29. 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):160-72.
30. Bee LA, Bannister K, Rahman W, et al. Mu-opioid and noradrenergic alpha(2)-adrenoceptor contributions to the effects of tapentadol on spinal electrophysiological measures of nociception in nerve-injured rats. *Pain.* 2011;152(1):131-9.
31. Tzschenke TM, Christoph T, Kögel B, et al. (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;323(1):265-76.