

FIBROMIALGIA: ¿ES ÚTIL EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO?

La fibromialgia se ha convertido en un tema frecuente de debate, incluso en los medios de información no sanitarios, debido a su alta prevalencia -cercana al 2% en la población española¹-, a las dificultades que ocasiona su manejo terapéutico y al coste de la atención médica y de las incapacidades laborales asociadas.

Según los criterios del *American College of Rheumatology*, las dos características que definen la fibromialgia son la presencia de dolor generalizado de más de tres meses de duración y una sensibilidad anormal a la presión digital en varias zonas típicas del cuerpo.² Además, son frecuentes otros síntomas como fatiga, insomnio, ansiedad y depresión.

Su etiología es desconocida aunque, sin duda, se trata de un proceso multifactorial. La hipótesis más aceptada es la existencia de un trastorno de la percepción, transmisión y modulación del dolor, de origen central, con un descenso del umbral del dolor y mala adaptación al ejercicio.³ No se ha detectado ninguna alteración orgánica que explique este trastorno y existe la posibilidad de una relación directa entre la fibromialgia, los problemas de tipo emocional y la patología psiquiátrica.

ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA FIBROMIALGIA

El objetivo terapéutico en la fibromialgia es disminuir la intensidad de los síntomas (dolor, fatiga, depresión, insomnio) y mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes. Este abordaje es complejo y obliga a utilizar estrategias múltiples en las que se combinan el tratamiento farmacológico y no farmacológico.⁴

No existe un criterio unánime sobre cómo tratar la fibromialgia, y las recomendaciones disponibles provienen de las opiniones de comités de expertos.^{5,6} Se considera primordial la educación e información de los pacientes, la realización de ejercicio físico adecuado, la terapia psicológica, y un tratamiento farmacológico dirigido a aliviar la sintomatología predominante.⁴

Respecto a la terapia farmacológica, la dificultad para seleccionar el medicamento adecuado radica en que los estudios se han realizado siempre frente a placebo y presentan, en general, otras limitaciones, como un escaso número de pacientes, una corta duración de la intervención o un deficiente registro de los efectos adversos. A ello se añade la ausencia de herramientas adecuadas para medir su eficacia clínica, dado que la mayor parte de ellas no se han validado en la fibromialgia.⁷

¿QUÉ FARMACOS HAN DEMOSTRADO EFICACIA EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBROMIALGIA?

A pesar de las deficiencias de los estudios, los fármacos que han obtenido mejores resultados son aquellos que actúan sobre el sistema nervioso central. Así, aunque estos medicamentos se etiqueten como antidepresivos, relajantes musculares o antiepilépticos, su mecanismo de acción sobre diferentes neurotransmisores (serotonina, noradrenalina o sustancia P) -que actúan en la transmisión y modulación del dolor- es lo que parece hacerlos efectivos en esta patología.⁶

Si hay dolor... lo más lógico sería empezar por un analgésico

Sin embargo, no hay evidencia de que el paracetamol o los AINE sean eficaces en el control del dolor de la fibromialgia.^{7,8} Parece razonable utilizar paracetamol como analgésico inicial, por su aceptable balance beneficio/riesgo y porque es el primer escalón analgésico recomendado en la mayoría de síndromes dolorosos.^{5,6} Los AINE no deberían emplearse de forma generalizada en el tratamiento de esta enfermedad, debido a su peor perfil de seguridad.

Tramadol dispone de ensayos clínicos en los que muestra eficacia como analgésico en la fibromialgia, tanto en monoterapia (50-100 mg c/6 horas, sin sobrepasar los 400 mg/día)⁹, como asociado a paracetamol. En un ensayo clínico de tres meses de duración, la combinación de tramadol más paracetamol (37,5/325 mg), administrado hasta 4 veces al día, resultó más eficaz que placebo: el grupo que recibió tratamiento activo presentó una menor tasa de interrupción prematura del tratamiento y una modesta mejoría en el dolor.¹⁰

El resto de opioides no deben utilizarse como analgésicos en la fibromialgia, ya que carecemos de pruebas acerca de su beneficio.^{4,8}

Gabapentina y pregabalina: dos antiepilépticos para el dolor neuropático

Tanto gabapentina como pregabalina disponen de ensayos en el tratamiento del dolor asociado a la fibromialgia; no así carbamazepina, el otro antiepiléptico empleado en el dolor neuropático. Ninguno de los dos fármacos ha demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas depresivos.

Gabapentina se investigó, a dosis de 1.200-2.400 mg diarios, en un ensayo frente a placebo, de 12 semanas de duración, que incluía 150 pacientes con fibromialgia: el fármaco redujo el dolor respecto a placebo; también presentó como resultado una mejoría de la calidad del sueño.¹¹

Pregabalina dispone de numerosos ensayos, publicados o en curso, que evalúan su eficacia en la fibromialgia. En un primer ensayo, con 529 pacientes - mayoritariamente mujeres- y de 8 semanas de duración, pregabalina, a dosis de 450 mg diarios, disminuyó ligeramente el dolor frente a placebo, y mejoró la calidad del sueño y la fatiga.¹² Otros dos ensayos, de 13 y 14 semanas de duración y similares características, obtienen parecidos resultados con pregabalina a dosis de 300-600 mg diarios.^{13,14}

Finalmente, en un ensayo de 6 meses, con pacientes respondedores a pregabalina, se midió el mantenimiento del efecto analgésico del fármaco frente a placebo: al final del estudio, el porcentaje de pacientes que presentaron una pérdida de respuesta terapéutica, fue menor en el grupo que recibió pregabalina (32% vs. 61%).¹⁵

Glucocorticoides: en general, no utilizar en la fibromialgia

El tratamiento sistémico con glucocorticoides no tiene utilidad en el tratamiento de la fibromialgia. Únicamente aquellos casos que presenten alguna región especialmente sensible al dolor podrían beneficiarse de la infiltración local con una mezcla de anestésico y glucocorticoide.⁶

Antidepresivos: un campo de investigación clínica

Se han publicado varias revisiones sistemáticas que evalúan la eficacia de los antidepresivos tricíclicos.^{16,17} En todas ellas, amitriptilina a dosis de 25-50 mg/día, se mostró superior que placebo en la mejoría de la calidad de sueño -acompañada

de una disminución de la sensación de fatiga-, el control del dolor y la reducción del número de puntos dolorosos, aunque el beneficio se consiguió sólo en un tercio de los pacientes. No existen datos que avalen la eficacia del tratamiento a medio o largo plazo.

En lo que respecta a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), el tratamiento con fluoxetina (20-60 mg/día), paroxetina (20-60 mg/día) y sertralina (50 mg/día), parece tener efectos beneficiosos en algunos pacientes con fibromialgia. En las revisiones sistemáticas, se puso de manifiesto una mejoría en los aspectos de dolor, insomnio, fatiga y depresión.^{16,17} Sin embargo, los resultados de algunos de los ensayos clínicos realizados con los ISRS no fueron coincidentes, por lo que únicamente se aconseja su utilización en aquellos casos que presentan síntomas depresivos o trastorno depresivo asociado.⁷

Recientemente se han publicado varios ensayos clínicos que investigan la eficacia de duloxetina en el tratamiento de la fibromialgia. En el primer ensayo, frente a placebo y de 12 semanas de duración, duloxetina a dosis de 60-120 mg/día no proporcionó mejoría en el dolor, en una población de 104 mujeres y hombres con fibromialgia.¹⁸ Por el contrario, en un ensayo posterior con 354 mujeres, también de 12 semanas de duración, duloxetina, a idénticas dosis, consiguió una modesta mejoría en el dolor frente a placebo.¹⁹

Por último, en un reciente ensayo frente a placebo, en el que se mide la eficacia y seguridad de 60-120 mg diarios de duloxetina a los 6 meses de tratamiento, en 520 pacientes, se ha observado una mejoría en el dolor y en la escala de calidad de vida PGI-I.²⁰

Una particularidad de los estudios con duloxetina es que incluyen una proporción considerable de pacientes con depresión mayor asociada, de manera análoga a lo que ocurre en la población real de pacientes con fibromialgia. En todos ellos, la eficacia fue independiente de la presencia o no de depresión.

A pesar de que duloxetina dispone de ensayos clínicos específicamente diseñados para el tratamiento de la fibromialgia, la EMEA rechazó en octubre de 2008 la solicitud de autorización de esta indicación, por considerar que los beneficios para el paciente -demasiado modestos como para considerarse relevantes- no son mayores que los riesgos que puede ocasionar.²¹

Un relajante muscular con una modesta evidencia: ciclobenzaprina

Ciclobenzaprina es un relajante muscular con unas características farmacológicas similares a la amitriptilina. En un metanálisis de ensayos clínicos frente a placebo, con 312 pacientes y una duración media de 6 semanas, se puso de manifiesto su eficacia -a dosis de 10-30 mg/día- en la mejoría de la calidad del sueño y en el control del dolor a las 4 semanas de tratamiento, aunque sin mejoría sobre la fatiga ni los puntos dolorosos.²²

Ansiolíticos y fibromialgia

Los resultados de los estudios con alprazolam o diazepam en fibromialgia, sugieren una mejoría a corto plazo en la calidad del sueño, pero sin eficacia analgésica. También hay estudios en los que zopiclona y zolpidem muestran eficacia en la mejora del sueño y tal vez de la fatiga. Estos fármacos pueden ser beneficiosos en aquellos pacientes con síntomas claros de ansiedad.

Tabla 1: fármacos que disponen de estudios con resultados favorables en fibromialgia (adaptada de 8).

| Fármaco | Posología | Beneficio* |
|------------------------|---------------------------|--|
| Amitriptilina | 25-50 mg al acostarse | Dolor, sueño, fatiga, puntos dolorosos |
| Ciclobenzaprina | 10-30 mg al acostarse | Dolor, sueño |
| Fluoxetina | 20-60 mg al acostarse | Depresión, dolor, sueño, fatiga |
| Duloxetina | 60 mg c/12h-24h | Dolor |
| Gabapentina | 1.200-2.400/día | Dolor, sueño |
| Pregabalina | 100-200 mg c/8h | Dolor, sueño, fatiga |
| Tramadol ± paracetamol | 200-300 mg/día (tramadol) | Dolor |

*Síntomas que presentan una mejoría estadísticamente significativa en los ensayos clínicos.

RECOMENDACIONES

El tratamiento del paciente con fibromialgia debe ser individualizado, empleando únicamente aquellos fármacos que hayan demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas predominantes.

Inicialmente, parece razonable utilizar paracetamol como analgésico. En caso de no resultar efectivo, amitriptilina a dosis de 25-50 mg al acostarse es el fármaco de elección. Se aconseja iniciar el tratamiento con una dosis de 10 mg, aumentando progresivamente -según tolerancia- hasta alcanzar la dosis plena. Si no es efectiva en unas pocas semanas, no debe insistirse en su uso.

En algunos casos puede ser útil emplear ciclobenzaprina a dosis de 10-30 mg al acostarse, y en pacientes con dolor generalizado como único síntoma, puede ser eficaz el tramadol.

Cuando existe una sintomatología depresiva relevante, se recomienda el tratamiento con uno de los ISRS que hayan demostrado eficacia en fibromialgia.

Los pacientes que no respondan a analgésicos, relajantes musculares o antidepresivos pueden ser tratados, como última alternativa, con gabapentina o pregabalina.

La falta de respuesta a un medicamento indica la necesidad de probar o añadir otro. Dado que la respuesta terapéutica no suele ser duradera, el tratamiento farmacológico de la fibromialgia requiere una revisión periódica y una posible rotación de fármacos. Por otra parte, aunque no hay evidencia a favor de las asociaciones, la mayoría de los pacientes presentan numerosos síntomas y precisarán de tratamiento simultáneo con varios medicamentos.

Aunque hay casos de fibromialgia que mejoran con la combinación de tratamiento farmacológico y no farmacológico, los resultados que se obtienen en estos pacientes son, en general, poco satisfactorios.

Jordi Fiter Aresté, reumatólogo. Hospital Universitario Son Dureta

Cecilia Calvo Pita, farmacéutica. Servicios Centrales ib-salut

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Carmona L, Ballina FJ, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a nation-wide study. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1040-5.
- ² Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicentre Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
- ³ Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2007;146:726-34.
- ⁴ Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004;292:2388-95.
- ⁵ Rivera J et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin* 2006;2 Supl 1:S55-66.
- ⁶ Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-41.
- ⁷ Alegre C, Pereda CA, Nishishinya B, Rivera J. Revisión sistemática de las intervenciones farmacológicas en la fibromialgia. *Med Clin* 2005;125:784-7.
- ⁸ Abeles M, Solitar BM, Pillinger MH, Abeles AM. Update on fibromyalgia therapy. *Am J Med* 2008;121:555-61.
- ⁹ Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000;6:250-7.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1336-44.
- ¹² Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1264-73.
- ¹³ Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr 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.
- ¹⁴ Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain* 2008;9:792-805.
- ¹⁵ Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young Jr JP, Martin SA et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6 month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008;136:419-31.
- ¹⁶ Perrot S, Javier RM, Marty M, Le Jeune C, Laroche F, and the CEDR. Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies. *Rheumatology* 2008;47:1117-23.
- ¹⁷ Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. Systematic review on the effectiveness of treatment with Antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;59:1279-98.
- ¹⁸ Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine to placebo in the the treatment of patients with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004;50:2974-84.
- ¹⁹ Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119:5-15.
- ²⁰ Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wolhreich MM et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with o without major depressive disorder: results form a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136:432-44.
- ²¹ European Medicines Agency. Questions and answers on recommendation for the refusal of a change to the marketing authorisation for Cymbalta/Xeristar. London, October 2008. Doc. Ref. EMEA/551181/2008. En: www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Cymbalta_55118108en.pdf (consultado el 10/11/2008).
- ²² Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51:9-13.