

UNIVERSITAT DE BARCELONA



FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA
FIBROMIALGIA
MEDIANTE VIBRACIONES MECÁNICAS

PRESENTADA POR:

EDUARD ALENTORN GELI

CODIRIGIDA POR:

Dr. GERARD MORAS FELIU

Dr. JOAQUIM FERNÁNDEZ SOLÀ

AGRADECIMIENTOS

El proceso para obtener el título de Doctor requiere esfuerzo, constancia, entusiasmo y, en mi caso, la determinante ayuda desinteresada que muchas personas me han brindado a lo largo de este proceso. Por ello, quisiera dedicar unas palabras de mi más sincero agradecimiento a todas ellas.

A mi madre Mariàngela Geli Rissech, en primer lugar, por ser el mejor ejemplo a seguir que jamás un hijo hubiera podido tener. Su inagotable fuente de voluntad, sus valores y su ayuda y soporte incondicional en cualquier esfera de mi vida posibilitaron el camino por el Primer, Segundo y Tercer Ciclo.

A Alex, por sus ánimos y por su insustituible compañía durante los últimos 27 años. A Cristina por su cariño, compañía, consejos, ayuda y soporte tanto en mi vida académica, como profesional y personal.

A mis Directores de Tesis, los Doctores Gerard Moras Feliu y Joaquim Fernández Solà, por sus conocimientos y su dedicación. Ambos hicieron en parte posible que esta Tesis viera la luz.

A la Doctora Mercè Solà Gonfaus por haberme dado la oportunidad de trabajar con personas afectadas de Fibromialgia (FM) y por sus enseñanzas sobre la enfermedad.

A mi amigo Jaume Padilla por su amistad, su eficiente y profesional ayuda en el análisis de los datos y sus consejos en el redactado de los estudios.

A mis amigos Carles García, David Ubach y Moisés Vila por su amistad y su eficiente y profesional ayuda en la recogida de datos.

A todas aquellas personas que han participado directa o indirectamente en cualquier fase de los estudios: Julio Tous, Antonio Manuel Ballesta, Sergio Rodríguez y Lisímaco Vallejo.

A todas las pacientes afectadas de FM que, con su tiempo, esfuerzo, sacrificio y voluntad, participaron en los estudios y con quienes guardo un bello recuerdo por la grata experiencia que me regalaron.

ABREVIACIONES

5HT: 5-hidroxitriptófano

ACR: American College of
Rheumatology, Collegio
Americano de Reumatología

ACSM: American College of Sports
Medicine, Collegio
Americano de Medicina
Deportiva

ADM: amplitud de movimiento

AINES: anti-inflamatorios no
esteroideos

ANOVA: analysis of variance,
análisis de la varianza

AT: antidepresivos tricíclicos

COMT: catecol-O-metil transferasa

EEM: error estándar de la media

EG: grupo de ejercicio físico

ELISA: enzyme-linked
immunosorbent assay,
ensayo inmunoabsorbente
ligado a enzima

EMG: electromiografía

EVA: escala visual analógica

EVG: grupo de ejercicio físico y
vibración

FC: frecuencia cardiaca

FCM: frecuencia cardiaca máxima

FIQ: fibromyalgia impact
questionnaire, cuestionario de
impacto de fibromialgia

FM: fibromialgia

GABA: ácido gamaaminobutírico

GC: grupo control

GH: growth hormone, hormona del
crecimiento

GHRH: growth hormone releasing
hormone, hormona
liberadora de GH

GI: gastrointestinal

GL: gastrocnemio lateral

GM: gastrocnemio medial

HLA: human leucocyte antigen,
antígeno leucocitario humano

IGF-1: Insulin-like growth factor 1, factor de crecimiento similar a la insulina	SNA: sistema nervioso autónomo
IMC: índice de masa corporal	SNC: sistema nervioso central
IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina	TCC: terapia cognitivo-conductual
ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	TENS: estimulación eléctrica transcutánea
METs: metabolic equivalent tax	VG: grupo de vibración
NMDA: N-metil-D-aspartato	VL: vasto lateral
OMS: Organización Mundial de la Salud	VMCC: vibraciones mecánicas de cuerpo completo
RF: recto femoral	VMe: vasto medial
RTV: reflejo tónico vibratorio	Vo2máx: consumo máximo de oxígeno
SFC: síndrome de fatiga crónica	WBV: whole-body vibration, vibraciones mecánicas de cuerpo completo

ÍNDICE

I-INTRODUCCIÓN	11-18
-----------------------------	--------------

II-PARTE TEÓRICA.

ANTECEDENTES Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	19-182
--	---------------

1 EL DOLOR.....	19
------------------------	-----------

1.1 Neuroanatomofisiología del dolor	20
--	----

1.2 El dolor crónico	34
----------------------------	----

2 LA FIBROMIALGIA	37
--------------------------------	-----------

2.1 Concepto	37
--------------------	----

2.2 Historia de la fibromialgia	39
---------------------------------------	----

2.3 Epidemiología	43
-------------------------	----

2.4 Etiología.....	44
--------------------	----

2.5 Fisiopatología	55
--------------------------	----

2.6 Clínica.....	68
------------------	----

2.7 Diagnóstico.....	71
----------------------	----

2.8 Tratamiento.....	81
----------------------	----

2.8.1 Tratamiento farmacológico	84
2.8.1.1 Antidepresivos	85
2.8.1.2 Anticonvulsivantes	88
2.8.1.3 Analgésicos y antiinflamatorios.....	89
2.8.1.4 Ansiolíticos.....	91
2.8.1.5 Otros fármacos.....	93
2.8.1.6 Interacción fármacos-ejercicio físico	95
2.8.2 Tratamiento no farmacológico	101
2.8.2.1 Acupuntura.....	102
2.8.2.2 Quiropraxia	104
2.8.2.3 Fototerapia.....	105
2.8.2.4 Biofeedback	106
2.8.2.5 Campos magnéticos	107
2.8.2.6 Electroterapia.....	108
2.8.2.7 Masaje	108
2.8.2.8 Educación sanitaria.....	109
2.8.2.9 Terapia cognitivo-conductual	112
2.8.2.10 Ejercicio físico	115
3 LAS VIBRACIONES MECÁNICAS.....	159
3.1 Introducción	159
3.2 Variables extrínsecas	162
3.3 Variables intrínsecas	163

3.4 Efectos agudos	164
3.4.1 Sistema neuromuscular.....	164
3.4.2 Sistema cardiovascular	167
3.4.3 Sistema endocrino.....	169
3.4.4 Sistema sensorial, propioceptivo y control postural.....	171
3.5 Efectos crónicos	172
3.5.1 Adultos sanos.....	172
3.5.2 Jovenes y adultos lesionados.....	172
3.5.3 Tercera edad.....	174
3.5.4 Influencia sobre el tejido óseo	176
3.5.5 Influencia sobre el cartílago.....	178
3.5.6 Efectos perjudiciales	179
3.6 Recomendaciones para la aplicación de vibraciones mecánicas de cuerpo completo.....	181

III-PARTE EMPÍRICA.

LOS TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN 183-252

1 INTRODUCCIÓN	183
2 OBJETIVOS DE LOS TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN	185
2.1 Estudio 1.....	185
2.2 Estudio 2.....	178

2.3 Estudio 3.....	186
3 ESTUDIO 1	
SEIS SEMANAS DE EJERCICIO FÍSICO CON VIBRACIONES MECÁNICAS DE CUERPO COMPLETO MEJORAN EL DOLOR Y LA FATIGA EN MUJERES CON FIBROMIALGIA	187
3.1 Abstract	187
3.2 Introducción.....	189
3.3 Pacientes y métodos	192
3.3.1 Sujetos	192
3.3.2 Diseño del estudio.....	192
3.3.3 Valoración del estado de salud, funcionalidad física y principales síntomas de la fibromialgia	195
3.3.4 Grupos de tratamiento.....	196
3.3.5 Programa de ejercicio físico tradicional.....	197
3.3.6 Programa de vibración mecánica.....	198
3.3.7 Análisis estadístico.....	199
3.4 Resultados.....	200
3.5 Discusión	207

4 ESTUDIO 2

ACTIVIDAD ELECTROMIOGRÁFICA TRAS SEIS SEMANAS DE EJERCICIO FÍSICO BAJO EL ESTÍMULO DE VIBRACIONES MECÁNICAS DE CUERPO COMPLETO EN MUJERES CON FIBROMIALGIA 217

4.1 Abstract	217
4.2 Introducción	219
4.3 Pacientes y métodos	222
4.3.1 Sujetos	222
4.3.2 Diseño experimental.....	222
4.3.3 Programa de vibración mecánica.....	223
4.3.4 Valoración electromiográfica	224
4.3.5 Análisis estadístico.....	227
4.4 Resultados.....	228
4.5 Discusión	231

5 ESTUDIO 3

EFFECTOS DE LA EXPOSICIÓN AGUDA Y CRÓNICA A LAS VIBRACIONES MECÁNICAS DE CUERPO COMPLETO SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA EN MUJERES CON FIBROMIALGIA 235

5.1 Abstract	235
5.2 Introducción	237

5.3 Pacientes y métodos	239
5.3.1 Sujetos	239
5.3.2 Diseño del estudio.....	240
5.3.3 Grupos de tratamiento.....	241
5.3.4 Programa de vibración mecánica.....	242
5.3.5 Extracción de sangre y análisis de las muestras.....	243
5.3.6 Análisis estadístico.....	244
5.4 Resultados.....	245
5.5 Discusión	248
IV-CONCLUSIONES	253-258
1 CONCLUSIONES DE LA PARTE TEÓRICA	253
2 CONCLUSIONES DE LA PARTE EMPÍRICA.....	256
2.1 Conclusiones del estudio 1	256
2.2 Conclusiones del estudio 2.....	257
2.3 Conclusiones del estudio 3.....	258
V- PERSPECTIVAS DE FUTURO	259-260
VI-BIBLIOGRAFÍA	261-312

I-INTRODUCCIÓN

Cuando finalicé mis estudios correspondientes a la Licenciatura en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte en la Universidad de Barcelona, decidí continuar mi formación en la Facultad de Medicina del Hospital Clínico, en la misma Universidad. Al tiempo que comenzaba la carrera, me surgió la oportunidad de trabajar con pacientes afectadas de una enfermedad que era para mí del todo desconocida. Un médico de familia del Área Básica de Salud Les Planes de Sant Joan Despí, la Doctora Mercè Solà Gonfaus, había acudido a unas charlas al Institut Nacional d'Educació Física de Catalunya – Centre de Lleida sobre ejercicio físico para pacientes con fibromialgia (FM), y quiso trasladar la iniciativa al ambulatorio donde ella trabaja. Me llegó la información y me puse en contacto con ella. Fue el inicio de un programa multidisciplinar para el tratamiento de la FM desde aquél ambulatorio. La idea era poder tratar a estas pacientes desde diferentes disciplinas del conocimiento. Así, una psicóloga, una enfermera, la propia Doctora Solà y yo empezamos un programa para atender a estas enfermas, en el que yo me encargué de la parte de ejercicio físico. La experiencia de aquél primer año fue muy positiva. La aceptación, asistencia, satisfacción y beneficios fueron notables, y ello me animó a continuar trabajando en el tema. Con el tiempo, me fui dando cuenta de cuanto sufrimiento había en estas personas, y fuí adquiriendo un compromiso con las pacientes y con la enfermedad. Durante mi segundo año en la Facultad de Medicina, empecé los estudios de Doctorado a la vez que

continué involucrado en el programa de ejercicio físico para pacientes con FM. Tras finalizar mi primer curso de Doctorado, decidí hacer la Tesina y la Tesis Doctoral en FM. A pesar de conocer las dificultades y limitaciones que podía tener esta línea de investigación por la gran cantidad de preguntas sin respuesta que aún existen en la FM, decidí seguir adelante por una cuestión de interés y curiosidad por la enfermedad y compromiso con las pacientes.

La investigación es un proceso crucial en el proceder humano, pues permite avanzar en el conocimiento y beneficiar a millones de personas. Es precisamente esta la importancia de adquirir una buena formación en este ámbito a través de un Doctorado. La investigación aplica el método científico procurando obtener información relevante, fiable y fidedigna para entender, verificar, corregir o aplicar el conocimiento. El método científico permite el estudio sistemático de la naturaleza con orden y racionalidad. No es estanco, ni un recetario de acciones, sino que se desarrolla mediante la libertad y plasticidad de pensamiento, con actitud crítica, análisis riguroso de errores y resultados, y discusión razonada. Su finalidad radica en formular nuevas teorías o modificar las existentes.

La investigación en Medicina es imprescindible para el progreso del conocimiento médico, permitiendo al ser humano mejorar su salud y esperanza de vida. El mayor conocimiento de los procesos patológicos y su tratamiento ha contribuido, en parte, a la perpetuación de la especie humana. Optimizar un tratamiento o postular uno nuevo, así como descubrir nuevos métodos

diagnósticos o establecer nuevos factores de riesgo son algunos de los avances que pueden obtenerse de la investigación.

El objeto de conocimiento de esta Tesis Doctoral es la FM, una enfermedad crónica caracterizada por dolor musculoesquelético generalizado no inflamatorio exacerbado a la presión en determinados puntos corporales (puntos gatillo) y asociado a otra sintomatología. Se trata de una enfermedad parcialmente conocida que afecta mayoritariamente a mujeres y que plantea a la Medicina más interrogantes que respuestas. A pesar de la gran dedicación de recursos materiales, económicos y humanos para su investigación, son innumerables los aspectos que restan por conocer. De hecho, aún muchos profesionales de la salud consideran la FM como una enfermedad carente de soporte biológico que se explica por meras alteraciones psicológicas. En esta Tesis Doctoral se aportará toda la evidencia científica que justifica la existencia de una base biológica.

El ejemplo más cercano a la experiencia de enfermedad que supone la FM es la gripe. Cuando sufrimos un estado gripal todos nuestros músculos están doloridos, nos sentimos totalmente incapacitados, débiles, enfermos y sólo podemos permanecer en cama. Nuestra gripe mejora después de un corto período de tiempo y recuperamos nuestras habituales capacidades. Ahora imaginemos que tenemos una gripe que no se resuelva. Apenas podemos levantarnos de la cama y tenemos un dolor generalizado continuo, pero igualmente tenemos que ir a trabajar o a hacer otras tareas. Esta situación es

la vida cotidiana de estas pacientes, y crea otro tipo de dolor, el emocional o psicológico.

Existe en la comunidad médica cierto escepticismo o incredulidad respecto a esta enfermedad, en parte debido a la falta de pruebas diagnósticas objetivas. Este escepticismo surge cuando persisten en la paciente sus síntomas a pesar de que las pruebas objetivas realizadas sean repetidamente normales. Pero no se debe confundir el que una enfermedad sea aún parcialmente conocida con el hecho de que ésta no exista. Que aún no se haya identificado la causa o esclarecido su fisiopatología no significa que sus síntomas sean invención de las pacientes. Afortunadamente, en los últimos años ha existido un creciente interés por la FM en los medios de comunicación. Ello ha contribuido al mejor conocimiento de la enfermedad porque se ha tenido más en consideración por parte de la comunidad médica y universitaria y porque los recursos para su estudio han incrementado notablemente. Dado que el número de pacientes diagnosticadas de FM es mayor en la actualidad, investigar y tener una adecuada preparación y un debido conocimiento de esta enfermedad es cada vez más necesario.

Así pues, la presente Tesis Doctoral pretende servirse de la investigación científica para contribuir en la medida de lo posible a un mayor conocimiento de esta enfermedad. La investigación queda enmarcada en el tratamiento sintomático no farmacológico de la FM mediante la realización de ejercicio físico y aplicación de las vibraciones mecánicas de cuerpo completo (VMCC).

Las VMCC son un estímulo mecánico que ha demostrado inducir adaptaciones beneficiosas en el sistema musculoesquelético. En esta enfermedad no existe un tratamiento definitivo sino solamente sintomático, y el ejercicio físico es una de las terapias que ha mostrado mayor evidencia científica de eficacia.

La estructura de la Tesis Doctoral Doctoral queda definida por las siguientes partes:

I-Introducción.

II-Parte teórica. Antecedentes y revisión bibliográfica.

III-Parte empírica. Los trabajos de investigación.

IV-Conclusiones.

V-Perspectivas de futuro.

VI-Bibliografía.

La parte de Antecedentes y revisión bibliográfica tiene tres secciones: el dolor, la FM y las VMCC. En la primera sección se realiza un breve resumen de la neuroanatomofisiología del dolor. Al ser éste la sintomatología definitoria de la FM, es preciso conocer con exactitud todo lo que envuelve a esta percepción: receptores, vías ascendentes, procesamiento central y respuesta ante el estímulo. Su entendimiento es básico y está en estrecha relación con la fisiopatología y las opciones terapéuticas. En la segunda sección se considera la FM en sí: concepto, historia, epidemiología, etiología, fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento. La mayor atención se presta al apartado de

tratamiento, concretamente en el ejercicio físico por ser éste el soporte teórico sobre el que se asienta la Tesis Doctoral. No obstante, es nuestra intención aportar también toda la evidencia científica existente respecto a los demás tratamientos. En la tercera y última sección de esta parte, se realiza una aportación teórica de lo que es el método de las VMCC, poco tratado en la comunidad médica pero muy utilizado y estudiado desde el ámbito de las Ciencias de la Actividad Física y del Deporte. En esta sección serán desarrolladas todas las aplicaciones de este método en el ámbito de la salud, tomándose especial atención a los efectos relativos al sistema musculoesquelético por ser éste el de mayor interés en la FM.

En la parte III se desarrollan los trabajos de investigación. Se empieza con una breve introducción y contextualización de la parte empírica, para seguir con el planteamiento de la principal hipótesis y los objetivos de cada uno de los tres estudios presentados. En todos ellos se optó por la utilización de las VMCC como estímulo físico para el tratamiento sintomático de las pacientes afectadas de FM. El entrenamiento mediante VMCC ha demostrado inducir mejoras en el sistema osteomuscular en población sin FM. Por otro lado, mejoras en el sistema musculoesquelético mediante ejercicio físico sin VMCC han sido relacionadas con beneficios sobre la sintomatología de pacientes con FM. Por ello, resulta de interés valorar si el método de las VMCC induce mejoras en la principal sintomatología de la FM y si produce adaptaciones neuromusculares y hormonales. El objetivo principal es estudiar la efectividad de las VMCC en el tratamiento sintomático de la FM. Nuestra hipótesis plantea que las VMCC

pueden ser un buen método para mejorar la principal sintomatología de la enfermedad (dolor, fatiga, rigidez, depresión), así como la funcionalidad diaria de estas pacientes, la eficiencia muscular medida por electromiografía (EMG) y los niveles plasmáticos del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1).

Concretamente, los estudios de investigación realizados son tres: en el primer estudio se analizan los efectos de un programa de ejercicio físico bajo el estímulo de las VMCC sobre el estado de salud, la funcionalidad diaria y los principales síntomas de la FM en pacientes con FM. Se utiliza la Escala Visual Analógica (EVA) para valorar el dolor, la fatiga, rigidez muscular y depresión, y el cuestionario de impacto de la FM (Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ) para evaluar la funcionalidad global. Este primer estudio es necesario para determinar si las VMCC son un método potencialmente aplicable en el tratamiento de la FM, es decir, que no tiene efectos perjudiciales sobre la afectación subjetiva de las pacientes con FM. En el segundo estudio se analiza la respuesta EMG a lo largo de 6 semanas de exposición a un programa de ejercicio físico bajo el estímulo de las VMCC en estas pacientes. Este estudio evalúa las adaptaciones neuromusculares que acontecen en el músculo esquelético de las pacientes con FM, es decir, valora la actividad eléctrica de diferentes músculos ante un mismo estímulo mecánico vibratorio a lo largo del tiempo y ante distintas frecuencias vibratorias. El estudio nos permitirá determinar si existe adaptación a nivel neuromuscular después de un programa de entrenamiento mediante VMCC en las pacientes con FM. Finalmente, en el tercer estudio se analizan los efectos agudos y crónicos de un programa de

ejercicio físico bajo el estímulo de las VMCC sobre los niveles séricos de IGF-1 en pacientes con FM. El IGF-1 media las adaptaciones del cuerpo al ejercicio. Está implicado, entre otras funciones, en el sistema reparativo del daño muscular inducido por el propio ejercicio físico. Así pues, interesa estudiar si las adaptaciones en la sintomatología se acompañan de modificaciones en la adaptación fisiológica al ejercicio.

En la parte IV se aportan las conclusiones de la Tesis Doctoral. Primero se resumen las principales conclusiones teóricas que se pueden extraer de la información de la parte II. Después se aportan las conclusiones de los 3 estudios de investigación.

Finalmente, en la parte V, se aportan algunas ideas para futuras investigaciones en el campo de la FM y, más concretamente, de las VMCC.

II-PARTE TEÓRICA.

ANTECEDENTES Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1 EL DOLOR

Las personas afectadas de fibromialgia (FM) consultan por dolor generalizado. El dolor es una percepción causada por estimulación de nociceptores periféricos o de origen central. Es una experiencia más antigua que la propia humanidad, puesto que no es exclusivo de la especie humana. La medición del dolor es muy compleja, dado que es una experiencia subjetiva de la cual aún no disponemos de sistemas de cuantificación objetivables. A pesar de que se han hallado evidencias de alteraciones centrales en el procesamiento del dolor por resonancia magnética nuclear funcional (**Gracely RH y cols., 2002; Cook DB y cols., 2004; Cook DB y cols. 2007**), el método no está exento de limitaciones y es poco práctico clínica, infraestructural y económicamente hablando. También se ha intentado cuantificar objetivamente el dolor a través de la medición del reflejo nociceptivo de flexión. Existen otros sistemas para valorar el dolor. Algunos ejemplos podrían ser: 1) Escala Visual Analógica (EVA), que valora cualquier síntoma y que ha sido muy utilizada en FM desde hace décadas; 2) el cuestionario de impacto de la FM (Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ), un cuestionario funcional que valora diferentes aspectos de la vida cotidiana y los síntomas, pero que tiene la misma base que la propia EVA.

1.1 NEUROANATOMOFISIOLOGÍA DEL DOLOR

El conocimiento de la neuroanatomía y de la neurofisiología del dolor constituyen las bases que sustentan su tratamiento racional. Además, es imprescindible su entendimiento para la total comprensión del apartado de fisiopatología.

Torregrosa resume los fenómenos que participan en el proceso nociceptivo en cuatro puntos básicos (**Torregrosa S, 1994**):

-Transducción: proceso por el cual el estímulo nocivo periférico se transforma en estímulo eléctrico.

-Transmisión: propagación del impulso nervioso hasta los niveles sensoriales del Sistema Nervioso Central (SNC).

-Modulación: Capacidad que tienen los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso, fundamentalmente inhibición en las astas dorsales de la médula, pero aparentemente también a otros niveles (periférico, por ejemplo).

-Percepción: Proceso final en que los tres primeros, interactuando con otros fenómenos individuales, crean la experiencia subjetiva y emocional denominada dolor.

La información nociceptiva llega a la médula espinal a través de las vías primarias aferentes, constituidas por nervios con fibras C y A δ , que hacen sinapsis con neuronas aferentes secundarias en la propia médula. Éstas últimas constituyen las vías ascendentes primarias, particularmente el haz espinotalámico, que llegan hasta el tálamo. El tálamo distribuye la información nociceptiva hacia la corteza somatosensorial, donde se procesa el componente sensorio-discriminativo del dolor. También se distribuye hacia otros centros cerebrales subcorticales como el cíngulo anterior y amígdala, donde se procesa el componente afectivo-motivacional del dolor (**Abeles AM y cols., 2007**).

La información transportada por las vías nociceptivas ascendentes está modulada por varias vías descendentes. Estas vías se originan en muchas áreas del cerebro, incluyendo el área gris periacueductal, el locus ceruleus y el hipotálamo. Aunque no se conoce con exactitud cómo estas vías descendentes afectan al dolor, sí sabemos que influyen enormemente la percepción de dolor (**Abeles AM y cols., 2007**). La figura 1 muestra un esquema de las vías del dolor desde los receptores periféricos hasta el cerebro.

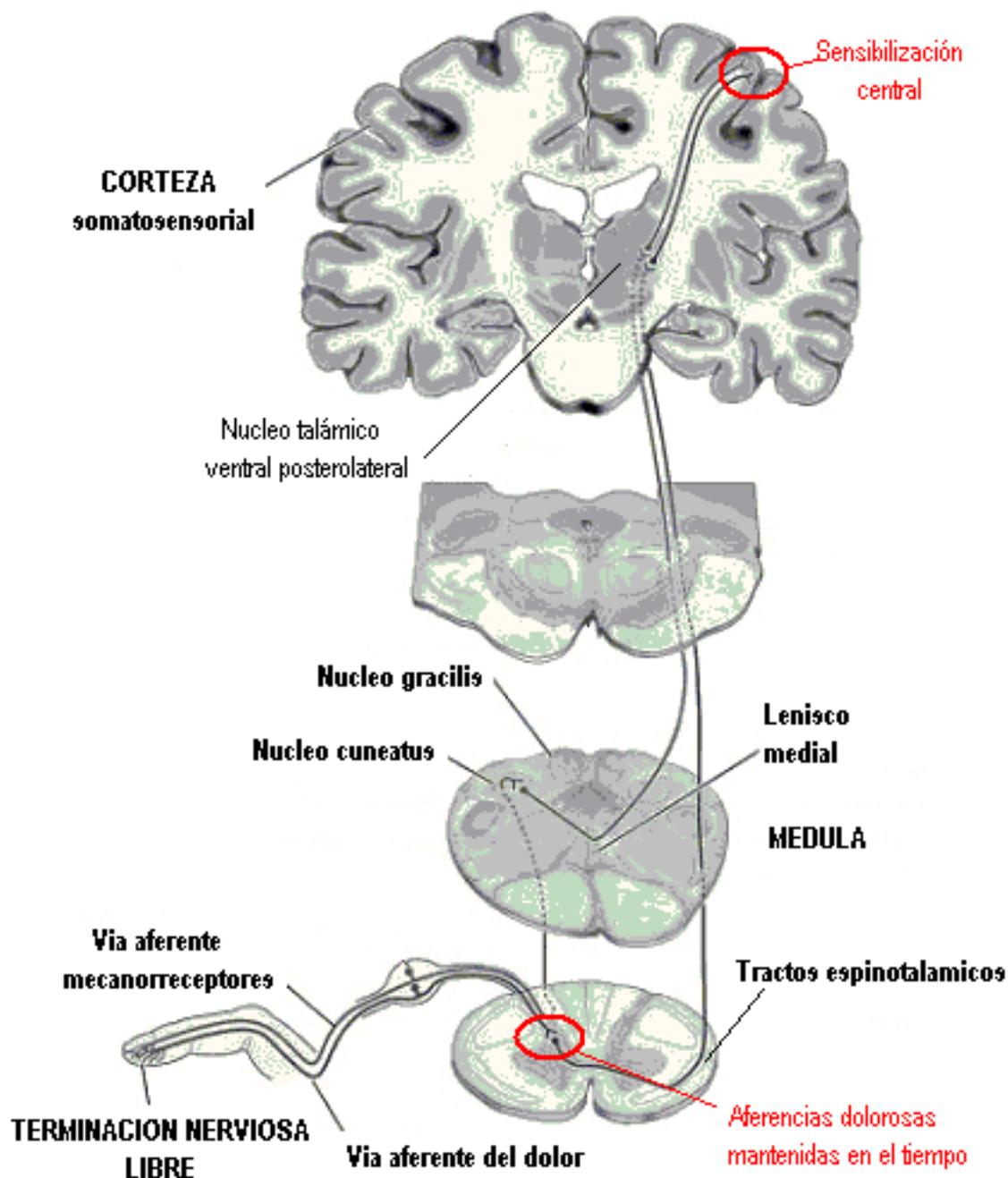


Figura 1. Esquema de las vías del dolor.

Siguiendo el artículo de Torregrosa, veamos con algo más de detalle los mecanismos que han quedado resumidos en los dos párrafos anteriores

(**Torregrosa S, 1994**). La figura 2 resume los fenómenos del proceso nociceptivo: transducción, transmisión, modulación y percepción.

Transducción

Durante años se pensó que el proceso de transducción ocurría en terminaciones sensoriales específicas (corpúsculos de Ruffini, Meissner y otros), estructuras encapsuladas que están en contacto con fibras A β , que transmiten estímulos mecánicos de pequeña intensidad. Hoy se sabe que ocurre en las terminaciones nerviosas libres, ramificaciones distales de fibras C amielínicas y de fibras A δ , que a este nivel han perdido su delgada capa de mielina. Allí se inicia la despolarización y la transmisión de los impulsos dolorosos hacia la médula. La respuesta de estos receptores periféricos puede ser modificada por factores que la sensibilizan, aumentando la respuesta (acidez del medio, presencia de sustancias algógenas como prostaglandinas o bradiquininas) o por otros que causan fatiga, disminuyendo su respuesta (estímulos mecánicos repetidos). Algunos receptores sólo responden a estímulos mecánicos intensos, otros a estímulos nocivos mecánicos y térmicos y otros tienen respuestas polimodales ante estímulos mecánicos, térmicos y químicos. Estos receptores aumentan significativamente su respuesta eléctrica cuando los estímulos se hacen dolorosos.

Transmisión de la periferia a la médula

Con algunas excepciones, todos los impulsos dolorosos se transmiten por fibras C, con velocidad de conducción lenta ($0,5-2 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$), y por las A δ , con mayor velocidad de conducción ($4-30 \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$). Estas fibras, parte de la neurona en T o neurona periférica, tienen su soma en el ganglio espinal y penetran a la médula por el asta posterior.

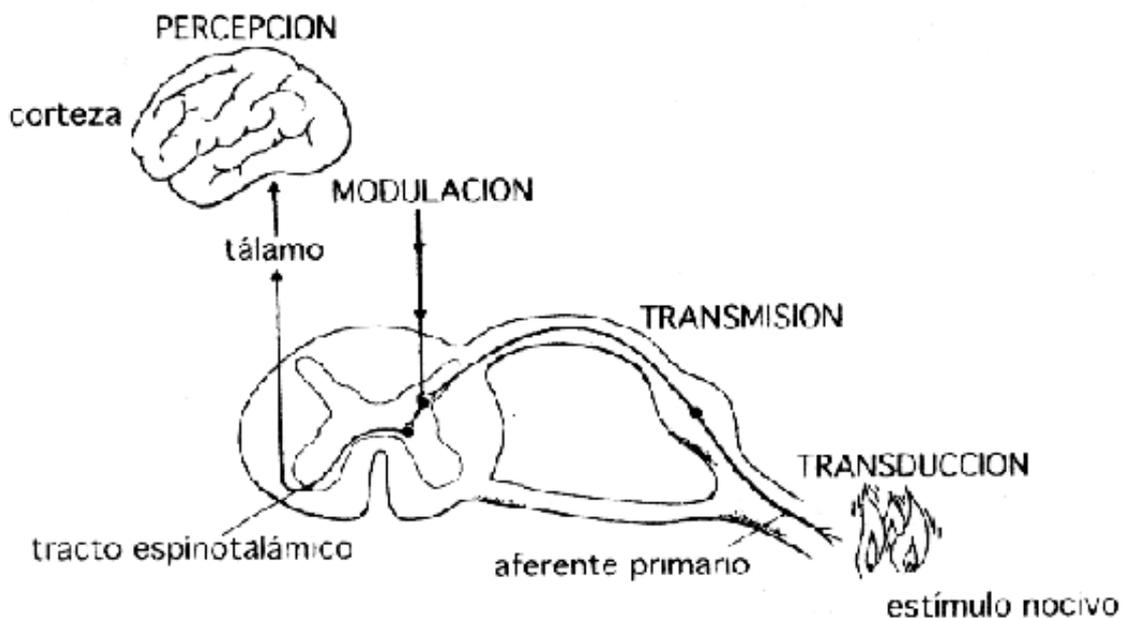


Figura 2. Representación esquemática de los fenómenos del proceso nociceptivo: transducción, transmisión, modulación y percepción (Torregrosa S, 1994, modificado de Ferrante FM, 1993).

Las fibras de las astas anteriores, que se pensaba eran sólo eferentes y motoras, transmiten también impulsos sensoriales en más de un 15%. Esto

puede explicar el fracaso de algunas técnicas quirúrgicas, como la rizotomía, que sólo lesiona las raíces posteriores de los nervios espinales.

En relación al dolor visceral, las vías aferentes son fibras simpáticas que, a través de los plexos, llegan a la médula en las astas posteriores. Esta transmisión por fibras amielínicas y de conducción lenta, y que también puede ser somática, es responsable de una sensación dolorosa sorda, vaga y profunda. La sensación dolorosa más definida, intensa y breve, que se puede percibir ante un estímulo somático, es transmitida por las fibras A δ . La evidencia de transmisión dolorosa por vía vagal no está comprobada en el hombre, pero pudiera tener importancia en casos especiales de dolor de origen visceral, como ocurre en el cáncer.

Lo característico de las fibras sensitivas es su ingreso a la médula siguiendo una cierta distribución topográfica, de manera que a cada dermatoma sensitivo le corresponde un metámero medular. Existe un cierto grado de superposición que hace que un dermatoma táctil propioceptivo no corresponda exactamente a uno térmico. O también, que bajo anestesia espinal con analgesia de piel desde nivel T8 se pueda experimentar dolor a nivel de la cadera. En las astas posteriores de la médula se produce la sinapsis con la segunda neurona en la sustancia gelatinosa de Rolando. La sustancia gris medular de las astas posteriores fue clasificadas por Rexed en 6 láminas. La zona sináptica de las fibras polimodales corresponde a las láminas II y III.

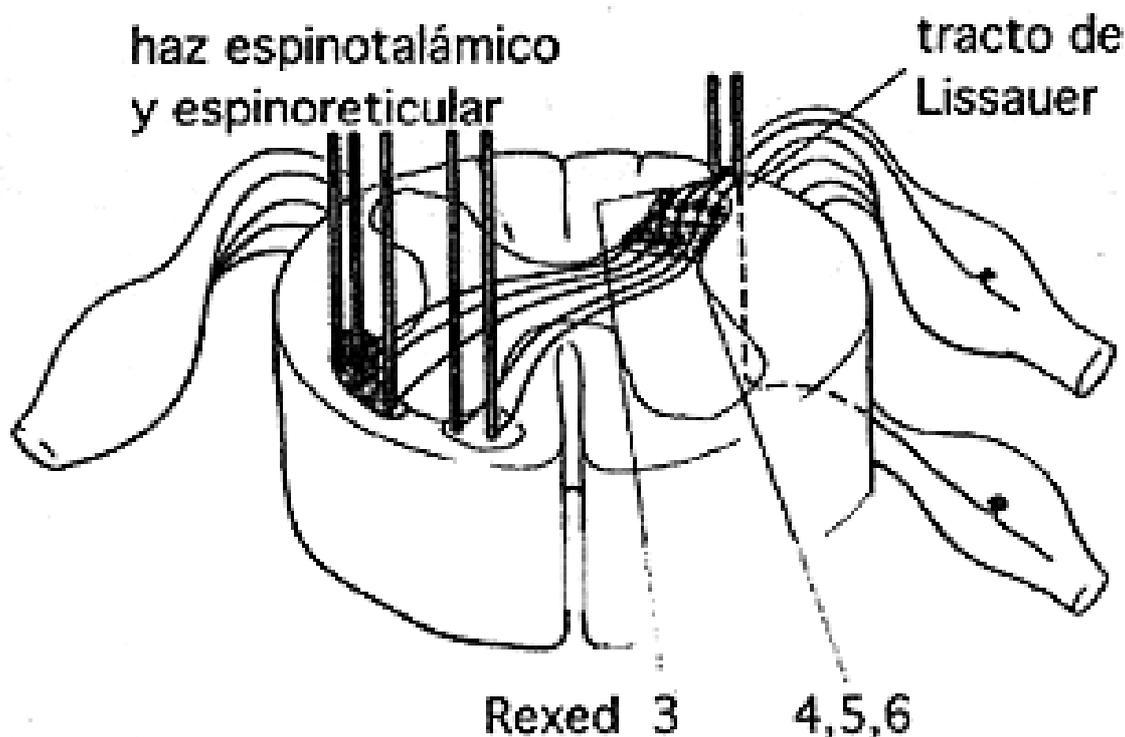


Figura 3. Transmisión del dolor en la médula espinal (Torregrosa S, 1994, modificado de Phillips GD y Cousins M, 1986).

Muchas fibras nociceptivas, antes de su ingreso a la sustancia gris, emiten colaterales descendentes y ascendentes, constituyendo parte del haz de Lissauer. Estas colaterales tienen la posibilidad de formar sinapsis hasta dos segmentos medulares inferiores o superiores al del ingreso, lo que significa que la transmisión de una neurona primaria puede propagarse a varias raíces vecinas. El soma de la segunda neurona de esta vía se puede encontrar en la lámina I de Rexed o en las láminas IV, V o VI.

La segunda neurona puede formar sinapsis con más de una primera neurona. Esta sinapsis se produce siempre en la sustancia gelatinosa de Rolando, cualquiera que sea la distribución del soma en el asta posterior. Aquí existen

pequeñas neuronas características de esta zona y que modulan esta sinapsis, las interneuronas. Estos hechos tienen importancia, pues dan un sustrato anatomo-fisiológico a fenómenos como el dolor referido y a la modulación que sobre la transmisión nerviosa pueden ejercer centros superiores.

Vías ascendentes

Las segundas neuronas dan origen a tres haces ascendentes contralaterales: el neoespinotalámico y el paleoespinotalámico, que conforman la vía espinotalámica, y el espinoreticulotalámico (Figura 3). Las fibras cruzan entre el epéndimo y la comisura gris anterior, cruce que puede realizarse en el mismo segmento medular o ascender antes de hacerlo. Algunos axones ascienden en forma ipsilateral y otros lo hacen a través de los cordones posteriores que conducen fibras propioceptivas de tipo A, para luego cruzar a nivel del bulbo y ascender al tálamo.

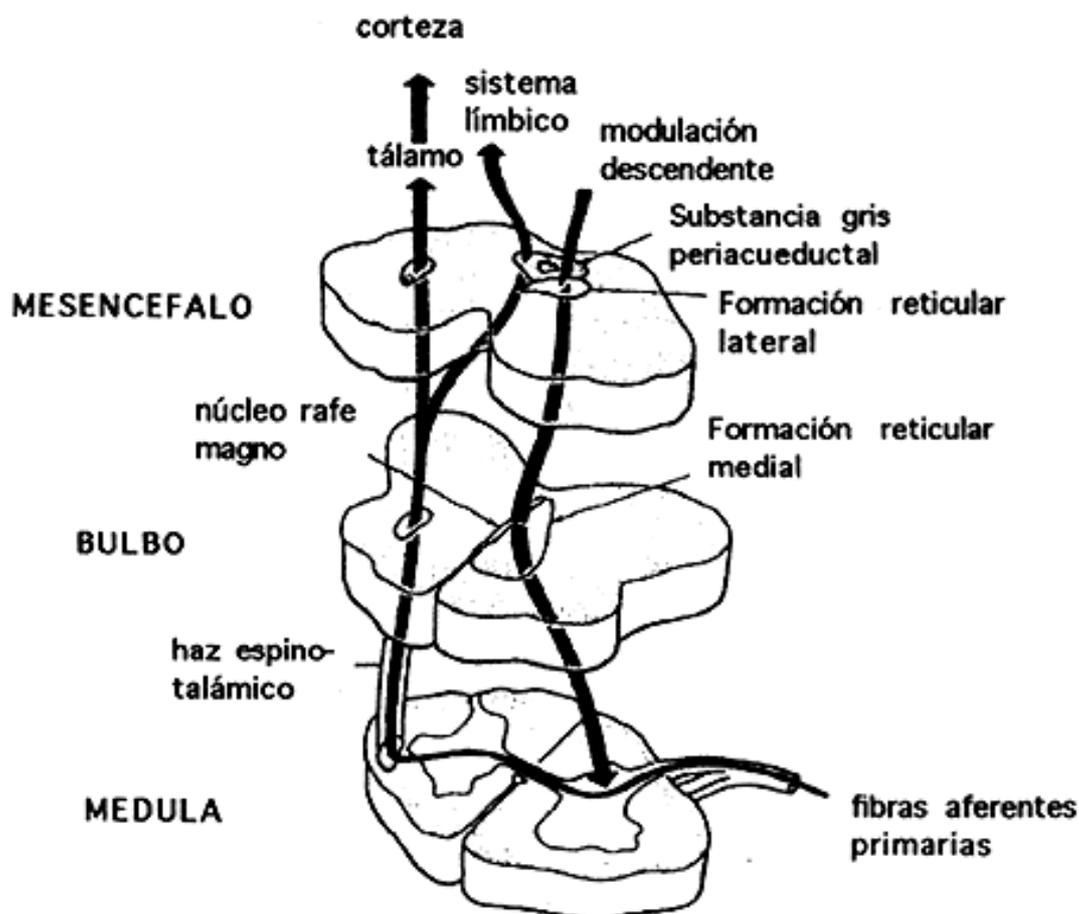


Figura 4. Vías ascendentes, vías descendentes y modulación del dolor (Torregrosa S, 1994, modificado de Phillips GD y Cousins M, 1986).

El haz neoespinothalámico, que hace sinapsis con los núcleos ventral posterior y posterolateral del tálamo y de allí con la corteza parietal, parece ser importante en la ubicación topográfica del dolor. El haz paleoespinothalámico se proyecta en forma bilateral a los núcleos inespecíficos del tálamo y luego a zonas frontales de la corteza, y adquiere importancia en la evaluación cualitativa del dolor. El haz espinoreticulotalámico hace sinapsis con la formación reticular a diferentes niveles: bulbo, protuberancia, zona mesencefálica y sustancia gris periacueductal y de allí en forma bilateral hacia los núcleos inespecíficos del

tálamo. A este haz se le atribuye mayor importancia en relación al componente afectivo del dolor.

Vías descendentes

Desde hace cuarenta años se conoce la posibilidad de controlar el ingreso de estímulos nociceptivos desde las estructuras centrales. La estimulación eléctrica de la zona periacueductal o del núcleo del rafe bulbar, ricos en receptores morfínicos, provoca analgesia sin alteración motora, probablemente a través de una vía inhibitoria descendente, el fascículo dorsolateral (Figura 4). Experimentalmente se puede obtener analgesia con microinyecciones de morfina en estas zonas. Estas vías inhibitorias descendentes también pueden ser estimuladas por el dolor y el estrés y modular así a nivel medular. Existen sistemas inhibidores descendentes mediados por opioides y otros mediadores, entre los que destacan dos sistemas: uno mediado por norepinefrina y otro por serotonina.

Modulación y control del dolor

El dolor puede entonces iniciarse a través de la activación de receptores periféricos directamente dañados por un traumatismo o estimulados por fenómenos inflamatorios, infecciosos o isquémicos, que producen liberación de mediadores. Estos pueden ser directamente algógenos o sensibilizar a los receptores. El fenómeno inflamatorio incluye la liberación de sustancias como

la histamina, serotonina, prostaglandinas y bradiquinina, el aumento del potasio extracelular y de iones hidrógeno, que facilitan el dolor. La sustancia P, un cotransmisor que se sintetiza en el soma de la neurona periférica y de gran importancia a nivel medular, puede ser liberado también a nivel periférico, facilitando la transmisión nerviosa o incluso provocando vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y edema. Por otra parte, un estímulo traumático o quirúrgico intenso puede provocar una contractura muscular refleja, que agrava el dolor en la zona, o un aumento de la actividad simpática eferente, que a su vez modifica la sensibilidad de los receptores del dolor. Esto puede explicar en parte el dolor de la causalgia. A nivel periférico se puede intentar modificar el dolor a diferentes niveles:

-La infiltración de una herida con anestésicos locales o su uso intravenoso en una extremidad, impiden la transducción al estabilizar la membrana de los receptores. Esta analgesia puede mejorarse utilizando narcóticos probablemente por la existencia de receptores morfínicos a nivel periférico.

-Los Anti-Inflamatorios No Esteroideos (AINES) actúan a nivel periférico, aun cuando parece claro que existe también un mecanismo central.

-El bloqueo de un nervio periférico con anestésicos locales o su destrucción impide la transmisión de impulsos hacia y desde la médula espinal (Figura 5).

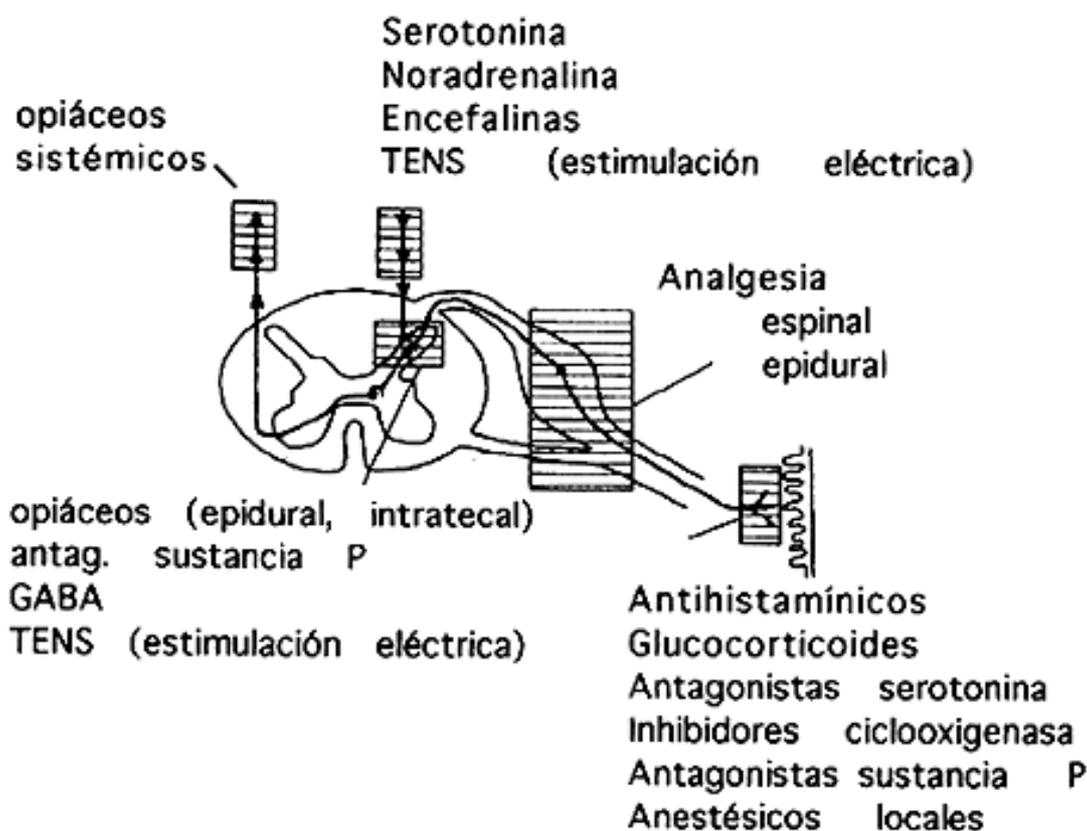


Figura 5. Sitios de acción de moduladores endógenos y de procedimientos o drogas analgésicas (Torregrosa S, 1994, modificado de Phillips GD y Cousins M, 1986).

Modulación medular

La médula espinal es la zona en la que más se ha estudiado el proceso nociceptivo. La sustancia P es capaz de despolarizar la segunda neurona y también se pueden liberar otras sustancias neuromoduladoras, como somatostatina, colecistoquininas, glutamato y ácido gamaaminobutírico (GABA). Este último actuaría como inhibidor presináptico. Las numerosas interneuronas del asta posterior, que hacen sinapsis con la primera o segunda neurona en los diferentes niveles descritos, reciben a su vez aferencias desde la periferia y de vías descendentes. También existen colaterales desde las

fibras A- α que liberan encefalinas que inhiben la liberación de sustancia P (Figura 5).

Las endorfinas, un grupo de sustancias endógenas denominadas así por su acción semejante a la de la morfina, constituyen otro de los sistemas importantes en el control y la modulación endógena del dolor. Las encefalinas, que probablemente actúan como neurotransmisores, se encuentran especialmente en zonas de alta concentración de receptores morfínicos. La β -endorfina, un polipéptido de mayor tamaño, también tiene una acción agonista opioide intensa. Se encuentra en la hipófisis, el hipotálamo y en tejidos periféricos, pero por degradarse más lentamente y tener la propiedad de actuar a distancia, es más bien considerado un agente hormonal.

La teoría de Melzack y Wall o teoría de la puerta de entrada, enfatiza el hecho que la percepción de la sensación dolorosa no sólo depende de la estimulación periférica y de la transmisión, sino también de la modulación medular y central. Su formulación ha estimulado el estudio de muchas drogas y técnicas analgésicas. La estimulación eléctrica transcutánea (TENS) y la estimulación eléctrica intrarraquídea se basan en el hecho de que todas las fibras nerviosas aferentes tiene la capacidad de influenciar otros impulsos aferentes, principalmente a través de una inhibición presináptica. Estimulando un nervio mixto con impulsos no dolorosos, las primeras fibras en responder son las de mayor diámetro, y estas descargas a nivel medular serían capaces de inhibir la transmisión cefálica de los impulsos nociceptivos.

Los estudios experimentales han demostrado el aumento de las descargas eléctricas aferentes hacia la médula y la sensibilización de los nociceptores periféricos y centrales después de un traumatismo. Esto puede aumentar el campo de recepción medular y el número de descargas eléctricas que se reciben en esa zona, apareciendo cambios electrofisiológicos y también morfológicos (alteraciones neuroplásticas) que pueden persistir después del estímulo nociceptivo inicial.

1.2 EL DOLOR CRÓNICO

Se entiende por dolor crónico aquél que persiste por un periodo prolongado de tiempo, normalmente de 3 a 6 meses y que no responde a las terapias habituales para su control, como la cirugía, los fármacos, el reposo o la fisioterapia, por lo que se considera que ya no es un síntoma, sino una enfermedad en sí.

El dolor crónico puede durar años y afecta gravemente a la calidad de vida de la persona. Algunas enfermedades producen dolor por el daño en los órganos que afectan, pero el síndrome de dolor crónico carece de causa física identificable. El enfermo se somete a exámenes de todo tipo y aparentemente no hay una causal que lo justifique.

El dolor puede haber surgido a raíz de un traumatismo o de un procedimiento quirúrgico, pero continúa mucho tiempo después de que el paciente ha sido dado de alta por el médico tras esta afección desencadenante. Entre los dolores crónicos más frecuentes están el de cabeza y el de espalda.

Muchos estudios establecen un vínculo con un mecanismo psicológico llamado somatización, en el que los estados emocionales se manifiestan en padecimientos orgánicos. También se ha relacionado con situaciones de ansiedad, depresión o malestar emocional.

Independientemente de cual sea el origen de la enfermedad o de si se encuentra un motivo orgánico que la provoque, la calidad de vida de quien padece la FM se ve afectada. Se deteriora la capacidad para estudiar, trabajar, establecer relaciones sociales y dormir adecuadamente. Los sentimientos de desesperanza y desamparo inducen estrés y llevan a la depresión y al aislamiento, lo que provoca también que la relación familiar se afecte y las demandas del enfermo lleguen a desesperar a los familiares.

El dolor crónico es una preocupación en la salud pública, de tal forma que existen clínicas y médicos especialistas en el manejo del dolor crónico.

El tratamiento del dolor crónico debe basarse en la interacción entre diferentes profesionales de la salud: médicos, fisioterapeutas, especialistas en ejercicio físico, enfermeras, psicólogos, entre otros. Un tratamiento debe ser integral e incluir: tratamiento farmacológico, ejercicio físico individualizado, terapias cognitivo-conductuales, educación sanitaria, técnicas de relajación, y, en algunos casos, añadir quiropraxis, masajes, hipnosis o estimulaciones eléctricas puede ser también beneficioso para las pacientes con FM.

Existen muchas entidades que pueden cursar con dolor crónico: artritis, bursitis, tendinitis, neuropatía post-herpes zoster, parálisis de Bell, neuropatía diabética, síndrome de túnel carpiano, cáncer, efectos posquirúrgicos con lesiones en nervios, entre otros. En todos los casos es conveniente buscar ayuda adecuada y especializada para controlarlo y mejorar la calidad de vida

ya que un dolor continuo y sistemático puede llevar a la depresión, al aislamiento y al suicidio en algunos casos.

Un dolor crónico muy frecuente en la población es el dolor musculoesquelético generalizado no inflamatorio que conlleva la FM.

2 LA FIBROMIALGIA

2.1 CONCEPTO

La FM es una enfermedad crónica caracterizada por dolor musculoesquelético generalizado no inflamatorio de al menos 3 meses de duración, exacerbado a la presión en determinados puntos corporales y asociado a otra sintomatología.

La exacerbación de los síntomas suele darse ante el ejercicio físico, el frío, la humedad y el estrés. No obstante, el ejercicio físico exagera los síntomas siempre que no cumpla unos principios básicos y siempre que no sea prescrito individualizadamente (**Jones KD y Clark SR, 2002**). Cuando es diseñado según estos principios, conseguimos que sea una herramienta de primer orden en la mejora de la sintomatología de esta enfermedad (**Goldenberg DL y cols., 2004; Jones KD y cols., 2006**). Es muy importante que, del mismo modo que la prescripción de medicamentos está controlada por un médico, el ejercicio físico esté diseñado y controlado por un especialista en ejercicio físico: Licenciado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte o fisioterapeutas debidamente formados en esta enfermedad.

No debe confundirse con otras entidades como el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC), donde el síntoma principal es la fatiga. La FM implica dolor por definición, independientemente de que exista otra sintomatología. El dolor de la FM no suele ser un síntoma aislado, sino que se asocia muy frecuentemente a

fatiga, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión y rigidez muscular, entre otros (**Leventhal LJ, 1999**).

Inicialmente se denominó "fibrositis" debido a que se creía que el músculo presentaba nódulos inflamatorios que eran dolorosos a la presión. Más tarde se cambiaría el término por el de FM al no hallarse evidencias de proceso inflamatorio en esta enfermedad. En el año 1990 la *American College of Rheumatology* (ACR) explicitaba los criterios modernos de esta afección (**Wolfe F y cols., 1990**) y fue en 1992 cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) calificó la FM como enfermedad reumatológica.

2.2 HISTORIA DE LA FIBROMIALGIA

El dolor es probablemente tan antiguo como la misma vida. Seguramente los primeros organismos unicelulares no tenían la capacidad de percibir dolor, pero a medida que los seres vivos se volvían más complejos, la nocicepción aparecería como mecanismo de defensa muy útil para la supervivencia. Esta última afirmación puede justificarse con el hecho de que la inmensa mayoría de seres vivos tienen la capacidad de percibir dolor.

Hace miles de años muchos fenómenos cotidianos se explicaban a través de figuras sobrenaturales dado el gran desconocimiento de la realidad. El dolor crónico se atribuía a maldiciones o a la presencia de demonios o malos espíritus en el interior del cuerpo. No puede asegurarse que la FM ya existiera hace miles y miles de años, pero sí el dolor crónico de cualquier otra índole. La paleopatología ha descrito procesos artrósicos en restos muy antiguos. Aún sin tener evidencias escritas de procesos semejantes a la FM, no sería de extrañar que procesos similares ya existieran en nuestros antepasados. Se ha relacionado la FM con el ritmo de vida y el estrés de los países desarrollados. Siguiendo esta teoría, cabría esperar una prevalencia de FM mucho menor en nuestros antepasados comparada con la actual.

El origen escrito de una patología que pudiera equivaler a la FM se encuentra hace unos 200 años. A principios del siglo XIX, los médicos describieron una condición que conllevaba fatiga, rigidez, dolor y sueño alterado, sin una clara

explicación diagnóstica. Ello se denominó reumatismo muscular. En 1815, un profesor de cirugía de la Universidad de Edimburgo, el Dr. William Balfour describió por primera vez el concepto de "*Tender Point*" o punto gatillo y Valleix, cinco lustros después, apoyó esta descripción (**Valleix FL, 1841**). Unos años más tarde, en 1880, un psiquiatra de Estados Unidos describió una colección de síntomas consistentes en fatiga, dolor generalizado y alteraciones psicológicas. A este cuadro lo denominó neurastenia y lo atribuyó al estrés de la vida moderna. Hoy día se acepta la relación existente entre FM y estrés, entendido como una situación personal desagradable contra la que el organismo reacciona creando una respuesta que, llevaba al extremo o siendo crónica, puede producir alteraciones orgánicas. En definitiva es una respuesta adaptativa a las condiciones ambientales, pero que puede dañar al ser si la respuesta se mantiene por largos periodos de tiempo a intensidades altas. De hecho, se ha relacionado la aparición de FM con acontecimientos estresantes en algunas personas, como la muerte de un hijo o un accidente de tráfico grave. Por lo tanto, la idea que se postuló en 1880 no iba del todo desencaminada.

A finales del siglo XIX, Beard describió un cuadro de dolor generalizado al que denominó miolastenia, que posteriormente fue considerado como un proceso parecido al descrito como neurastenia. Seguidamente William Gowers, en 1904, introdujo por primera vez el término fibrositis (**Gowers WR, 1904**). Defendió el concepto de inflamación como explicación a los puntos dolorosos hallados en pacientes con el denominado, por aquél entonces, reumatismo

muscular. Gowers lo consideró como un cuadro de hipersensibilidad muscular con síndromes regionales dolorosos, con nódulos fibrosos constituidos por tejido colágeno y terminaciones nerviosas extraordinariamente dolorosas a la presión y al esfuerzo mecánico.

En 1944, Elliott sugirió que el proceso doloroso experimentado por pacientes con FM podría involucrar la médula espinal y el tálamo (**Elliott F, 1944**). Actualmente se considera la sensibilización central como uno de los mecanismos implicados en la percepción del dolor en pacientes con FM, y dicho concepto tiene su origen en lo postulado por Elliott.

Paralelamente, y desde otro campo del conocimiento, Moldofsky comprobó en 1975 que en las pacientes con fibrositis (o fibromiositis) existía una contaminación de la fase IV del sueño por ondas α , ampliando el cuadro clínico de referencia (**Moldofsky H y cols., 1975**). El patrón normal de esta fase implica la existencia de ondas β , por tanto, en las personas con FM existe un patrón de ondas α - β - α en esta fase IV del sueño.

Balfour fue el primero en utilizar el término “*tender point*”, pero fue Smythe el primero en sistematizar, en 1972, los puntos dolorosos a la presión (o tender points) en pacientes con fibrositis (**Smythe HA, 1972**). Por su parte, Goldenberg publicó en 1987 unos criterios diagnósticos para la FM (**Goldenberg DL, 1987**) que, junto con lo aportado por Smythe, se considera el origen de los criterios que se utilizan hoy en día (**Wolfe F y cols., 1990**).

Dada la falta de evidencia que demuestre la presencia de un proceso inflamatorio en esta enfermedad, Hench propuso, en 1976, la sustitución del término fibrositis por el de FM (**Hench PK, 1976**). El primer artículo empleando el término FM apareció en 1981. Este nuevo concepto significaba dolor en el tejido fibroso y muscular (**Yunus MB y cols.,1981**). Desde entonces, este ha sido el término admitido y utilizado.

No obstante, a la FM aún le quedaría un largo camino por recorrer hasta llegar a su aceptación como enfermedad. En 1992 la OMS reconoció oficialmente a la FM como enfermedad reumatológica, y en enero de 1993 se definió oficialmente, en la Declaración de Copenhague, la propia enfermedad. A pesar de ello, aún hoy en día existen médicos que no la contemplan en sus diagnósticos y que no creen que exista.

El interés por esta enfermedad ha crecido en los últimos años. A inicios de la década de los 90, se publicaban alrededor de 91 artículos al año de promedio en revistas científicas. Hoy día, a principios del siglo XXI, se publican más de 300 al año.

La problemática de esta enfermedad es mucho más amplia que la propiamente médica, pues suele ir acompañada de grandes traumas emocionales e historias personales muy crudas.

2.3 EPIDEMIOLOGÍA

Se afirma que puede estar afectado el 4% de la población mundial, que supondría alrededor de 250 millones de personas. Según datos del estudio EPISER, la prevalencia en España es del 2,4% (Intervalo de Confianza 95% 1,5-3,2) (**Carmona L y cols., 2001**). Se estima que en Cataluña pudieran estar afectadas unas 140.000 personas (**Direcció General de Planificació i Avaluació, 2006**). La prevalencia aumenta con la edad y afecta en más del 90% de los casos a mujeres. De hecho, se estima que un 4,2 % de mujeres y un 0,2 % de hombres padecen esta enfermedad (**Carmona L y cols., 2001**). Según Chakrabarty, la relación mujer-hombre en la FM es de 10:1 (**Chakrabarty S y Zoorob R, 2007**).

La FM es un motivo de consulta muy frecuente. Representa el 15,7% de las primeras consultas reumatológicas, sólo superada por la artritis reumatoide con un 23,7%. La enfermedad afecta a personas entre los 30 y los 79 años, con una máxima prevalencia del 4,9% entre 40 y 49 años (**Carmona L y cols., 2001**). Siguiendo a Carmona y colaboradores, las estimaciones para otros grupos de edad son: 1,6% entre 30-39 años, 3,7% entre 50-59 años, 2,9% entre 60-69 años y 2,9% entre 70-79 años (**Carmona L y cols., 2001**).

2.4 ETIOLOGÍA

El concepto más importante que debe resaltarse en este apartado es que la causa de la FM se desconoce, aunque se han identificado varios factores que podrían predisponer a padecerla. No obstante, no existe evidencia científica suficiente para considerar a ningún factor predisponente ni a ninguno de los mecanismos fisiológicos alterados descritos como causa de la FM.

Los traumatismos tanto físicos como emocionales son un factor predisponente hallado en el 50% de los casos diagnosticados de FM. Son ejemplos los accidentes de tráfico, la muerte de un hijo o una violación. Existen estudios retrospectivos que han relacionado la FM con antecedentes como los descritos (**Greenfield S y cols., 1992; Waylonis GW y Perkins RH, 1994; Aaron LA y cols., 1997; Al-Allaf AW y cols., 2002**). No obstante, se ha criticado con razón que estos estudios tienen un sesgo de “memoria selectiva”, pues parece argumentable que sea fácil “elegir” un evento desagradable para las pacientes y atribuirle el origen de todos los males cuando se les pregunta por cual creen que es el origen de su enfermedad (**Abeles AM y cols., 2007**). Existen también estudios prospectivos como el publicado por Buskila y colaboradores, en el que se siguió a un grupo de pacientes que habían sufrido lesión de la columna cervical tras accidente de tráfico (**Buskila D y cols., 1997**). Un 22% de los lesionados desarrolló la FM, pero cuando se analiza su sintomatología, vemos como la mayoría de puntos gatillo se hallaban alrededor del área lesionada, lo cual plantea serias dudas sobre su relación causal. De hecho, un estudio

prospectivo más reciente sólo halló un caso de FM tras 15 meses de seguimiento de 153 pacientes que sufrieron una lesión en la columna cervical (**Tishler M y cols., 2006**). Por tanto, la relación entre traumatismo físico y FM necesita de mayor estudio.

Se han postulado ciertas infecciones como factores desencadenantes o predisponentes a padecer FM en algunos pacientes. Hasta donde sabemos, no se puede afirmar que dichas infecciones sean la causa de la FM, pero en algunas pacientes existen infecciones concomitantes o previas al diagnóstico de FM por parte de algunos microorganismos. Del mismo modo, no todas las personas infectadas por estos microorganismos acabarán desarrollando FM.

Las infecciones que han sido relacionadas con la FM son víricas y bacterianas. Las infecciones víricas relacionadas con la FM son causadas por el virus de la Hepatitis B (**Adak B y cols., 2005**), el virus de la Hepatitis C (**Buskila D y cols., 1997; Rivera J y cols., 1997; Kozanoglu E y cols., 2003**) y el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (**Buskila D y cols., 1990; Simms RW y cols., 1992**). Se desconoce el mecanismo a través del cual estos virus podrían desencadenar FM en determinados pacientes. Se ha propuesto que los virus neurotrópicos activarían citoquinas en el sistema nervioso central. Dichas citoquinas provocarían una activación de células gliales, células que han sido relacionadas con la fisiopatología de la enfermedad (**Milligan ED y cols., 2001; Holguin A y cols., 2004; Abeles AM y cols., 2007**).

En lo que respecta a infecciones bacterianas, la *Borrelia burgdorferi* y los Micoplasmas han sido los agentes implicados. Sigal estableció en 1990 la primera relación entre la enfermedad de Lyme (causada por la *Borrelia burgdorferi*) y la FM (**Sigal L, 1990**). De 100 pacientes estudiados, 25 presentaban criterios diagnósticos de FM. Posteriormente, Dinerman y Steere hallaron una prevalencia de FM del 8% en 287 pacientes diagnosticados de enfermedad de Lyme 3,5 años antes (**Dinerman H y Steere A, 1992**). Se ha concluido que la enfermedad de Lyme puede contribuir a desencadenar la FM dado que un 8% de prevalencia es notablemente superior a la prevalencia de esta enfermedad en la población general, aunque también es una enfermedad cuyo curso clínico es fácilmente confundible con la propia FM (**Ablin JN y cols., 2006**).

Por su parte, las infecciones por *Mycoplasma* coinciden con la enfermedad de Lyme en que cursan con fatiga. No obstante, cabe recordar que la FM es dolor por definición, y que no implica fatiga en el 100% de los casos. Gran parte de los estudios publicados que relacionan las infecciones por *Mycoplasma* con la FM han incluido a pacientes con SFC. Nasralla y colaboradores estudiaron un grupo de 91 pacientes diagnosticadas de FM y/o SFC, hallando una alta prevalencia de infección por *Mycoplasma* a través de análisis por PCR. De hecho, un 30,8% tenían infección por dos especies y un 20% por tres especies de *Mycoplasma* (**Nasralla M y cols., 1999**). En estos estudios es crucial que se determine si la asociación de infección por *Mycoplasma* se da en pacientes con FM o en pacientes con solapamiento SFC-FM.

También se ha publicado la posible relación entre algunas vacunas como la Rubéola RA27/3 y la aparición de FM y SFC. Allen halló una elevación significativa de anticuerpos IgG en suero contra Rubéola en pacientes con ambas condiciones (**Allen A, 1988**). Destacar que esta relación se estableció hace 20 años, y desde entonces no existen otros estudios que hayan respaldado esta información. De hecho, el papel de las infecciones y las vacunas como posibles desencadenantes de la FM es algo aún controvertido, pues aún existen ciertas contradicciones y matices metodológicos que siembran la duda sobre su relación etiológica. Ablin y colaboradores han establecido la revisión más reciente sobre este aspecto (**Ablin JN y cols., 2006**).

Otro factor que ha sido considerado como predisponente a padecer la enfermedad es el tipo de personalidad. Personas con tendencias depresivas, ansiosas o somatizadoras parecerían más proclives a sufrir FM. Así mismo, cabe señalar que a veces es difícil establecer el origen del problema: ¿es el tipo de personalidad lo que ha conllevado la FM? O, por el contrario, ¿es la FM la que ha llevado a la persona a sufrir de ansiedad o depresión? Son preguntas de difícil respuesta. El dolor crónico invalidante crea desesperación, que fácilmente puede manifestarse con depresión. La sintomatología de la FM mejora al solucionar o mejorar los conflictos emocionales, familiares, laborales, o socioeconómicos. Las pacientes también mejoran la sintomatología cuando reciben tratamiento para cualquier condición psiquiátrica concomitante.

La relación causal entre depresión y FM parece difícil de establecer. La presencia de depresión empeora el dolor y viceversa (**Abeles AM y cols., 2007**). Parece complicado conocer qué proceso se dio primero, ya que un proceso de dolor intenso crónico somete a la mente y el cuerpo a un sufrimiento continuo fácilmente desencadenante en alteraciones como la depresión. Ello es válido también para la ansiedad, dado que el dolor crónico pretende superarse y, al no conseguirse o no encontrar mejoría, el cuerpo y la mente pueden reaccionar generando ansiedad. De hecho, cuanto más inexplicables son los síntomas somáticos que un paciente padece, más probable es que el paciente presente comorbilidad psiquiátrica (**Katon W y cols., 2001**). La conexión depresión-dolor se debe a que comparten vías y neurotransmisores comunes en el SNC. De ello se deriva la idea de que la depresión podría ser un factor desencadenante de la FM, ya que existen algunas vías de transmisión del dolor en las que intervienen neurotransmisores que también están alterados en la depresión. Las pacientes con FM tienen una tasa elevada de depresión (**Hudson JI y Pope HG, 1996; McBeth J y Silman AJ, 2001b**). Sin embargo, la mayoría de ellas no tienen criterios clínicos de depresión, y por tanto se considera que la FM es una entidad independiente pero solapada con la depresión (**Abeles AM y cols., 2007**).

Las pacientes con FM presentan frecuentemente trastornos de ansiedad y somatización. Falta por determinar si la comorbilidad psiquiátrica fue la causa o la consecuencia de la FM. McBeth y colaboradores publicaron un estudio

prospectivo en el que concluyeron que determinados rasgos de la personalidad preceden al desarrollo de dolor crónico generalizado (**McBeth J y cols., 2001a**). En dicho estudio, las pacientes cumplimentaron inicialmente unos cuestionarios de rasgos psicosociales y de dolor. A los 12 meses de seguimiento, las pacientes volvieron a cumplimentar los cuestionarios. Aquellas que no tenían dolor al inicio del estudio pero que tenían una tendencia a la somatización, tuvieron una probabilidad significativamente mayor de desarrollar dolor crónico generalizado en los siguientes 12 meses. Por tanto, los estudios prospectivos existentes nos permiten considerar con mayor seguridad que, en efecto, se trata de un factor predisponente. No obstante, son necesarias futuras investigaciones para esclarecer el mecanismo fisiológico a través del cual dicha somatización podría predisponer a padecer FM.

El papel de la genética en la FM es un campo con un futuro prometedor. Las alteraciones genéticas podrían ser la causa de la fisiopatología descrita para esta enfermedad o de otras alteraciones aún por demostrar. Los factores ambientales que he citado hasta el momento podrían desencadenar FM en pacientes genéticamente predispuestos (**Clauw DJ y Crofford LJ, 2003**). Muy probablemente la FM no se deba exclusivamente a factores genéticos, ni a factores ambientales, sino a una combinación de ambos (**Buskila D y Sarzi-Puttini P, 2006**).

Existen muchos estudios sobre agregación familiar en pacientes con FM. Algunos de los primeros que aparecieron consideraron que la FM seguía un

patrón de herencia dominante (**Pellegrino MJ y cols., 1989; Stormorken H y Brosstad F, 1992**). En uno de ellos se hallaba un 70% de afectados de FM entre la descendencia de mujeres con la enfermedad (**Pellegrino MJ y cols., 1989**), lo cual es superior al 50% esperado para este tipo de herencia. Se sugiere un sobrediagnóstico en este estudio. También se ha criticado en el estudio de Stormorken y Brosstad que no se aporte una corroboración numérica cuando se afirma que existe una “clara” herencia dominante (**Buskila D y Sarzi-Puttini P, 2006**).

Buskila y colaboradores hallaron un 28% de afectados de FM entre la descendencia de pacientes con FM. Cuando se controló para factores psicológicos y familiares, se vio que no existían diferencias entre niños con o sin FM, atribuyéndose la alta ocurrencia familiar a los factores genéticos (**Buskila D y cols., 1996**). Posteriormente, Buskila y Neumann hallaron porcentajes similares (26%) de afectados de FM entre la descendencia de pacientes con FM. Hubo una mayor ocurrencia de FM en la descendencia femenina en comparación a la masculina (41% versus 14%) (**Buskila D y Neumann L, 1997**).

En otro estudio sobre agregación familiar en la FM, Arnold y colaboradores hallaron una fuerte agregación cuando aplicaron un Odds ratio entre afectados de FM en familiares de pacientes con FM versus familiares de pacientes afectados de artritis reumatoide (Odds ratio 8'5). Ello indica que ser familiar de

un paciente con FM confiere un riesgo mucho mayor a padecer FM que ser familiar de un paciente con artritis reumatoide (**Arnold LM y cols., 2004a**).

La identificación de genes que podrían estar implicados en la FM comenzó hace más de 20 años. Algunos de los primeros trabajos tuvieron en el Human Leucocyte Antigen (HLA) su objeto de estudio. Burda y colaboradores hallaron positividad para HLA-DR4 en el 67% de pacientes con FM versus 30% en controles (**Burda CD y cols., 1986**). Yunus y colaboradores establecieron con posterioridad que la asociación de la FM con el HLA era débil, requiriéndose futuras investigaciones para esclarecer su relación (**Yunus MB y cols., 1999**). La asociación genes de HLA-FM no ha despertado mucho interés desde entonces.

Offenbaecher y colaboradores analizaron el genotipo de la región promotora del gen del transportador de serotonina en pacientes con FM. Hallaron un genotipo S/S significativamente mayor en estas pacientes comparado con controles (31% versus 16%). También se halló una mayor incidencia de depresión y distrés psicológico en pacientes con genotipo S/S (**Offenbaecher M y cols., 1999**). Cohen y colaboradores corroboraron con posterioridad los resultados del estudio anterior (**Cohen H y colaboradores, 2002**). Este genotipo también se ha relacionado con la ansiedad, los trastornos afectivos y el trastorno obsesivo-compulsivo (**Abeles AM y cols., 2007**). También se ha estudiado el polimorfismo génico del receptor serotoninérgico 5-Hidroxitriptófano (5-HT) 2A. Comparado con controles, las pacientes con FM

mostraron una distribución genotípica significativamente diferente. El genotipo T/T estaba disminuido y en cambio aumentado el T/C y C/C. El dolor fue significativamente más alto en personas con genotipo T/T. Las diferencias genotípicas no se correlacionaron con parámetros como la edad de aparición de los síntomas, la duración de la enfermedad o síndromes psicopatológicos. (**Bondy B y cols., 1999**). No obstante, no se ha podido concluir que este polimorfismo esté directamente involucrado en la etiología de la FM (**Buskila D y Sarzi-Puttini P, 2006**).

La fisiopatología que se ha hallado alterada en relación al sistema catecolaminérgico podría tener su origen en alteraciones genéticas. Zubieta y colaboradores examinaron la influencia de un polimorfismo implicado en el metabolismo de las catecolaminas en la modulación de respuestas a un dolor sostenido. Hallaron que el polimorfismo Val158Met de la Catecol – O – Metil Transferasa (COMT) disminuía la respuesta regional del dolor en el sistema opioide μ . Ello implicó una experiencia más intensa de dolor y estados afectivos internos negativos (**Zubieta JK y cols., 2003**). También propusieron esta alteración como el mecanismo que explicaría las diferencias interindividuales en la adaptación a las respuestas del dolor y estímulos estresores.

Ese mismo año Gursoy y colaboradores publicaban un artículo en el que se discutió acerca de la importancia del polimorfismo de la COMT en pacientes con FM (**Gursoy S y cols., 2003**). Concluían que dicho polimorfismo era de potencial importancia farmacológica por las diferencias interindividuales que

implicaba con respecto al metabolismo de drogas catecolaminérgicas. Además, se sugirió como patogénesis de la FM, por tanto, defendiendo una predisposición genética a padecerla.

Posteriormente, Buskila y colaboradores hallaron una disminución significativa de la frecuencia de un alelo en el exón III del gen del receptor D4 de la dopamina (**Buskila D y cols., 2004**). En esta misma línea, Malt y colaboradores demostraron la alteración en la función del receptor D2 de la dopamina (**Malt EA y cols., 2003**) e incluso recientemente, un agonista D3, el pramipexol, se ha demostrado eficaz en pacientes con FM (**Holman AJ y Myers RR, 2005**).

Finalmente, existen numerosas evidencias de una marcada correlación entre la capacidad del organismo para detoxificar sustancias xenobióticas (extrañas a la materia viva) y procesos como FM o SFC. En personas con FM se desarrolla frecuentemente sensibilidad o intolerancia a productos químicos como: gasolina, queroseno, cloroformo, gas natural, pesticidas, disolventes, adhesivos, pegamentos, algunos tipos de fibra de vidrio, formaldehído, agentes limpiadores y ciertos medicamentos. Esta sensibilidad o intolerancia hace sospechar que son personas que presentan una actividad enzimática de desintoxicación hepática comprometida, por lo que es importante llevar a cabo una detoxificación celular, incidiendo en el factor hepático, antes de realizar una reestructuración bioquímica con nutrientes ortomoleculares (**Hernández F, 2003**).

A lo largo de esta sección, se intenta aportar los principales factores que han sido relacionados con el origen de la FM. Dado que su etiología es desconocida, podemos concluir que nada de lo explicado es definitivo. De hecho, ninguno de dichos factores ocurre en la totalidad de las pacientes. Debemos, por tanto, hablar de factores desencadenantes y no etiológicos. Probablemente la FM sea una enfermedad de etiología multifactorial.

2.5 FISIOPATOLOGÍA

Podríamos entender la fisiopatología como la alteración de los mecanismos del funcionamiento orgánico que subyacen en una enfermedad. Mucho se ha escrito sobre la fisiopatología de la FM. A lo largo de los años han ido cambiando las tendencias de pensamiento sobre las posibles alteraciones que podrían estar en el trasfondo de la enfermedad. Hace unos 20 años, por ejemplo, se creía que alteraciones a nivel periférico, en el sistema musculoesquelético, podrían ser el mecanismo que desencadenaría el dolor. De hecho, el concepto de fibrositis ya indicaba esta idea. Posteriormente, se pensó en una alteración del metabolismo muscular. Actualmente la tendencia es a concebir la FM como una enfermedad consecuencia de alteraciones fisiológicas del SNC. De hecho, se tiene tendencia a considerar la FM como enfermedad neurológica más que reumatológica, pero aún la gran mayoría de publicaciones sobre FM aparecen en revistas de reumatología. En este apartado se abordará lo publicado sobre la fisiopatología del tejido periférico, centrando la atención en el sistema musculoesquelético y en el SNC en pacientes con FM.

El papel del sistema musculoesquelético como parte de la fisiopatología propia de la FM es motivo de controversia. Se discute si las alteraciones encontradas en los músculos de estas pacientes son debidas a la propia enfermedad, o al mero descondicionamiento de sus músculos. Algunos autores defienden que el músculo descondicionado sufre los mismos cambios moleculares y fisiológicos

que se han encontrado en estas pacientes. Por lo tanto, no se podrían atribuir dichas alteraciones a la enfermedad, sino a una de las consecuencias de ésta, el descondicionamiento muscular (**Abeles AM y cols., 2007**). Otros, en cambio, defienden que las alteraciones halladas en el músculo esquelético son propias de la FM dado que demuestran diferencias con controles sanos de similares características.

En general, los estudios que han hallado alteraciones musculares en pacientes con FM se han basado en muestras histológicas vistas bajo el microscopio electrónico. Los principales hallazgos descritos han sido: desorganización de la línea Z, alteración en las mitocondrias (en número y forma), alteraciones en ATP y niveles de fosfocreatina (**Bengtsson A y cols., 1986**), reducción de la capilaridad, endotelio engrosado (**Le Goff P, 2006**), hipoxia local muscular (**Lund N y cols., 1986**) y aumento de la fragmentación del DNA de células musculares (**Sprott H y cols., 2004**). No obstante, algunos de estos cambios han sido atribuidos al descondicionamiento del músculo (**Holloszy JO y Coyle EF, 1984**).

Existen algunas publicaciones que defienden que la FM no implica una alteración muscular *per se*, sino que ésta es fruto del descondicionamiento muscular (**Yunus MB y Kalyan-Raman UP, 1989; Simms RW, 1996b; Simms RW, 1998**). No obstante, las alteraciones en la forma y distribución de las mitocondrias y las alteraciones en la línea Z no tendrían por qué producirse con el desuso. Incluso según algunos autores, las alteraciones mitocondriales

ocurren raramente en sujetos sin FM (**Russell ML y Hanna WH, 1988**). Además, se ha hallado sustancia P (neurotransmisor que interviene aumentando la sensación de dolor) en fibras nerviosas de tejido muscular en pacientes con FM, mientras que en sujetos sanos normalmente este neurotransmisor no es detectable (**De Stefano R y cols., 2000**).

Sprott y colaboradores hallaron un aumento de la fragmentación del DNA en el 55,4% de los núcleos de células del tejido muscular que analizaron por biopsias de pacientes con FM. Por el contrario, la fragmentación del DNA solamente fue de un 16,1% en los núcleos del tejido muscular de controles sanos de su misma edad y sexo. En el estudio se encontraron, además, otras alteraciones: una desorganización de las miofibrillas y filamentos de actina en todas las pacientes con FM estudiadas, una reducción del número de mitocondrias, una forma alterada de las propias mitocondrias, y un aumento de la cantidad de glucógeno y depósitos de lípidos. El desuso muscular no fue un factor de confusión en este estudio (**Sprott H y cols., 2004**).

En relación a los fosfatos de alta energía, Simms y colaboradores estudiaron el metabolismo del músculo esquelético utilizando resonancia magnética espectroscópica. El método de medición permitió su estudio de manera no invasiva bajo condiciones dinámicas (**Simms RW y cols., 1994**). El estudio fue controlado para la capacidad aeróbica de las participantes. No se hallaron diferencias en los niveles de fosfatos de alta energía en pacientes con FM en comparación a los controles sanos. Por su parte, Lund y colaboradores

demonstraron que las pacientes con FM muestran una menor utilización de los fosfatos de alta energía a intensidades máximas comparado con controles sanos. Ello parece ser la causa de que las pacientes con FM sean menos eficientes aeróbicamente y que lleguen antes al umbral anaeróbico en comparación a controles sanos (**Lund E y cols., 2003**). Los autores investigaron también la respuesta muscular tanto al ejercicio anaeróbico como aeróbico. Se examinaron los flexores del antebrazo con resonancia magnética espectroscópica en reposo, a intensidad submáxima y máxima con cargas dinámicas controladas, así como en contracciones isométricas máximas. El ejercicio aeróbico se valoró con el cicloergómetro. Los resultados fueron que las concentraciones de metabolitos y el pH del músculo fueron similares entre ambos grupos para cargas bajas. En contracciones dinámicas y estáticas máximas, las concentraciones de fosfatos inorgánicos fueron inferiores en el grupo de FM, y en contracciones estáticas la disminución de pH fue inferior en este último grupo. El trabajo físico desarrollado por las pacientes con FM fue de sólo un 50% comparado con los controles, y además el grupo de FM experimentó más dolor. El consumo máximo de oxígeno (Vo_{2max}) fue inferior en el grupo de pacientes con FM. Los resultados de este estudio defienden la implicación de alteraciones musculares como parte de la fisiopatología de la FM. La disparidad de resultados entre los estudios de Simms y Lund podría explicarse por la diferencia de protocolos de ejercicio físico aplicados.

Otro aspecto a considerar hace referencia a la electromiografía (EMG). En los músculos doloridos, Zidar y colaboradores no hallaron aumento de tensión

muscular medida por EMG de superficie en 22 pacientes con FM (**Zidar J y cols., 1990**). Tampoco detectaron pérdida de unidades motoras ni degeneración de fibras musculares. Por su parte, Elert y colaboradores demostraron un aumento de la actividad EMG durante pausas cortas en pacientes con FM que realizaban ejercicio (**Elert JE y cols., 1989**). En cambio, Anders y colaboradores hallaron una disminución del registro EMG en los músculos erectores de la columna lumbar durante pausas largas (**Anders C y cols., 2001**). En su artículo de revisión, Simms no describe diferencias entre controles y pacientes con FM en cuanto a EMG de superficie e invasiva (**Simms RW, 1996a**).

Podríamos concluir que las alteraciones periféricas en pacientes con FM no incluirían un mal metabolismo muscular como fisiopatología propia de la enfermedad, sino que serían consecuencia del desuso muscular que conlleva. En cambio, la presencia de alteraciones en la forma de las mitocondrias, alteraciones en la línea Z y el aumento de la fragmentación del DNA de células musculares podrían formar parte de la fisiopatología periférica propia de la FM. El tema no ha quedado aún resuelto, y se precisan más estudios para esclarecer el papel real de las alteraciones periféricas en la fisiopatología de la enfermedad. Probablemente, los tejidos periféricos no jueguen un papel crucial en la etiopatogenia de la enfermedad. Lo que sí podemos decir es que el dolor se puede anular con anestesia opioide epidural o con bloqueo simpático regional

La tendencia actual es a considerar la FM como un enfermedad causada por alteraciones centrales en el procesamiento del dolor. Existen estudios realizados por resonancia magnética nuclear cerebral, que serán comentados en la sección de diagnóstico.

El primer concepto que debemos considerar es el de la sensibilización central, un mecanismo de hiperalgesia en el que existe una excitabilidad incrementada de las neuronas de la médula espinal que transmiten la información nociceptiva al cerebro (**Abeles AM y cols., 2007**). Es decir, existe una amplificación del dolor en la médula espinal. Ya en 1944 Elliot propuso la presencia de una amplificación del dolor periférico en la médula espinal y el tálamo (**Elliot F, 1944**). Este proceso implica, en la médula espinal, una activación espontánea de la actividad neuronal, una amplificación del área en la que se percibe el dolor y una respuesta al estímulo doloroso aumentada. La respuesta al estímulo doloroso aumentada (fenómeno de “*wind-up*”) implica que tras un estímulo doloroso, subsiguientes estímulos iguales son percibidos pero a una mayor intensidad de dolor (**Abeles AM y cols., 2007**). Las pacientes con FM tienen exagerado este fenómeno (**Staud R y cols., 2001**). Se ha propuesto que este fenómeno explicaría que los puntos gatillo sean dolorosos no solamente cuando son presionados de forma manual sino también de forma permanente y espontánea. Se postula que los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA) están implicados en la sensibilización central y el fenómeno de “*wind-up*” (**Davies SN y Lodge D, 1987**). El NMDA es un receptor que se halla en la membrana postsináptica del asta dorsal de la médula espinal. Normalmente

son receptores inactivos pero que se activan cuando existe una despolarización neuronal repetitiva. Ante un estímulo agudo y puntual permanecen inactivos. El tratamiento con antagonistas del NMDA ha producido atenuación del fenómeno “*wind-up*” (**Graven-Nielsen T y cols., 2000; Staud R y cols., 2005**), y también de la hiperalgesia, dolor referido y dolor muscular en reposo (**Graven-Nielsen T y cols., 2000**).

La percepción de dolor exagerada también se explica por la presencia de un fallo en las vías que inhiben el dolor. En personas sanas, señales provenientes del cerebro regulan o modulan las respuestas de la médula espinal a los estímulos dolorosos a través de las vías descendentes de inhibición del dolor, que parecen estar alteradas en pacientes con FM (**Kosek E y Hansson P, 1997; Staud R y cols., 2003**).

Uno de los aspectos concernientes a la fisiopatología del SNC que estaría implicado en la FM y que más se ha discutido hace referencia al papel de los neurotransmisores, en especial la serotonina, la sustancia P y la dopamina.

La serotonina es un neurotransmisor inhibitorio del dolor. Cuando la serotonina aumenta en el cerebro, disminuye la liberación de la sustancia P (del inglés, *pain*) en la médula espinal. Ello conlleva una disminución del dolor, ya que la sustancia P se encuentra en la médula espinal actuando de intermediario en la recepción del dolor desde la periferia hacia los centros superiores. *Grosso modo* podemos decir que la serotonina inhibe la percepción del dolor y la

sustancia P la estimula. Existen estudios que hallan niveles bajos de serotonina en suero de pacientes con FM (**Yunus MB y cols., 1992; Hrycaj P y cols., 1993**), y otros que no hallan diferencias cuando los comparan con sujetos controles sanos (**Wolfe F y cols., 1997b**). No obstante, estos estudios han sido criticados porque aún no está claro que niveles de serotonina en suero reflejen los existentes a nivel del SNC (**Abeles AM y cols., 2007**).

Existe cierta disparidad en cuanto a los niveles de serotonina en el líquido cefalorraquídeo. Russell y colaboradores no hallaron diferencias significativas entre pacientes con FM y sujetos controles (**Russell IJ y cols., 1992**). Por el contrario, Houvenagel y colaboradores hallaron niveles inferiores en pacientes con FM en comparación a pacientes sin dolor y con dolor lumbar crónico (**Houvenagel E y cols., 1990**).

Se han encontrado alteraciones en el metabolismo de la vitamina B1 o tiamina, que puede estar relacionado con la existencia de anomalías que afectan a la serotonina. Esta vitamina, actuando como cofactor, está relacionada con la actividad de los neurotransmisores. La administración de 5-HT (metabolito intermedio en el metabolismo de la serotonina, de la que es precursor) en pacientes con FM disminuye significativamente el número de puntos gatillo y mejora la rigidez matinal, la calidad del sueño, la ansiedad y la fatiga (**Caruso I y cols., 1990; Hernández F, 2003**).

En la depresión existen niveles plasmáticos disminuidos de serotonina. Dado que la prevalencia de depresión entre afectadas de FM es muy elevada, son necesarias futuras investigaciones para esclarecer si las alteraciones en la serotonina son debidas a la depresión o a la propia enfermedad. Alteraciones en la serotonina parecen estar relacionadas con el sueño no reparador.

Otro neurotransmisor que ha sido implicado en la FM es la dopamina. El sistema dopaminérgico mesolímbico es el que ha sido relacionado con el dolor y el estrés (**Wood PB, 2004**). En animales, el estrés agudo activa la dopamina mesolímbica e induce analgesia. No obstante, ante situaciones de estrés prolongado, la dopamina disminuye y se crea un estado de hiperalgesia (**Abeles AM y cols., 2007**). Malt y colaboradores observaron la respuesta de las pacientes con FM y controles sanos a la administración de Buspirona, viéndose un aumento de la respuesta de la prolactina en el grupo con FM que se atribuyó a una sensibilidad alterada de la dopamina en estas pacientes (**Malt EA y cols., 2003**). El rol de la dopamina en la fisiopatología de la FM, sin embargo, necesita de futuras investigaciones para dilucidar mejor su implicación real.

También se ha propuesto que la FM es un trastorno neurovegetativo. La percepción del dolor es regulada en parte por el Sistema Nervioso Autónomo (SNA), que controla funciones involuntarias tales como la respiración, la regulación de la temperatura y la sudoración. En las pacientes con FM, hay numerosos síntomas que pueden estar relacionados a una disfunción del SNA.

Son algunos ejemplos, las sensaciones anormales de temperatura corporal, enrojecimiento de las mejillas y alteraciones en la percepción del dolor.

Se han descrito ciertas alteraciones neuroendocrinas. Existe una respuesta atenuada de las glándulas suprarrenales frente a las situaciones de estrés. Ello podría ser causa de fatiga y falta de potencia muscular. También se ha demostrado un déficit de liberación durante el sueño del Factor de Crecimiento similar a la Insulina (IGF-1) que limitaría la capacidad de reparar los microtraumatismos musculares fisiológicos. Según una reciente investigación realizada por Denko y Malemud, las personas con FM presentan niveles séricos de hormona del crecimiento (GH) e insulina elevados, pero no de IGF-I (**Denko CW y Malemud CJ, 2005**).

Bennett y Clark hallaron niveles bajos de IGF-1 (el mediador de la GH en los tejidos) en 70 pacientes con FM en un estudio con 55 controles (**Bennett RM y Clark SR, 1992**). Estos resultados fueron confirmados en estudios posteriores con tamaños muestrales superiores (n=500) (**Bennett RM y Clark SR, 1997**). En 1998 estos mismos autores publicaron el primer estudio a doble ciego con administración de GH a 22 pacientes con FM y administración de un placebo a 23 mujeres con FM, durante 9 meses. Las pacientes que recibieron GH mejoraron sus niveles de IGF-1 a los 9 meses, mostrando mejoría en las puntuaciones del FIQ y reducción del número de puntos gatillo. Sin embargo, el tratamiento era caro y las pacientes no continuaron con el tratamiento tras el estudio, y los síntomas se agravaron de nuevo (**Bennett RM y cols., 1998**).

En la producción de GH influyen la somatostatina y la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH), ambas secretadas por el hipotálamo. La somatostatina inhibe la GH, mientras que la GHRH la estimula. Algunos autores sugieren niveles aumentados de somatostatina, hecho que permitiría explicar los niveles reducidos de GH en pacientes con FM (**Leal-Cerro A y cols., 1999; Paiva ES y cols., 2002**). Neeck y Riedel realizaron una revisión de los aspectos hormonales implicados en la FM que fue publicada en 1999 (**Neeck G y Riedel W, 1999**).

Aún en el eje hipotálamo-hipofisario, los niveles libres en orina de cortisol de 24 horas son más bajos en pacientes con FM en comparación con personas sanas y con artritis reumatoide, a pesar de tener niveles normales por la mañana, y elevados por la noche (**Crofford LJ y cols., 1994**). Así mismo, también se han hallado niveles bajos de cortisol tras ejercicio físico (**Van Denderen JC y cols., 1992**), y una respuesta “desafinada” del cortisol en respuesta a la hormona liberadora de corticotropina exógena y en respuesta a la hipoglucemia inducida (**Crofford LJ y cols., 1994; Griep EN y cols., 1998**).

Se han comprobado alteraciones del ritmo del sueño, y en algunas pacientes, las ondas alfa (presentes en vigilia y en la fase REM del sueño) se entremezclan con las ondas delta durante la fase IV del sueño no-REM. Esta anomalía se conoce como "sueño alfa-delta-alfa", pero no es específica de esta entidad, dado que personas sanas (**Moldofsky M, 1989**), enfermos distímicos (**Gupta MA y Moldofsky M, 1986**) y pacientes con dolor postraumático

(**Saskin P y cols., 1986**) también presentan alteraciones de este tipo. No obstante, en la FM ocurre con mayor frecuencia que en otros grupos.

Abeles y colaboradores revisaron, entre otros aspectos, el papel de las células gliales en la fisiopatología de la FM (**Abeles AM y cols., 2007**). Las células gliales del SNC han sido implicadas en la modulación del dolor (**Watkins LR y cols., 2001a**). Las células gliales y los astrocitos son activados por estímulos que inducen dolor (**Watkins LR y cols., 2001b**). Estas células son también receptores para neurotransmisores a la vez que expresan receptores para virus y bacterias. Se ha sugerido que ello fuera una explicación de la relación existente entre determinadas infecciones por microorganismos neurotropos y la FM u otros síndromes de dolor crónico (**Abeles AM y cols., 2007**).

Las células gliales liberan sustancias neuroactivas tras el estímulo doloroso: óxido nítrico, prostaglandinas, leucotrienos, factores de crecimiento neuronal, aminoácidos excitatorios y especies reactivas de oxígeno (**Watkins LR y Maier SF, 2000; Abeles AM y cols., 2007**). Una vez activadas, estas células regulan la liberación de sustancia P y otros aminoácidos excitatorios en las neuronas aferentes primarias en la médula espinal, y aumentan así la excitabilidad de la transmisión del dolor. Dada la compleja interconexión entre estas células y los neurotransmisores que liberan, se postula que la activación de las células gliales podría explicar que el dolor percibido fuera expansivo o generalizado (**Abeles AM y cols., 2007**).

Por tanto, las células gliales que envuelven las neuronas pueden incrementar la señal y percepción del dolor. No obstante, aún no existen estudios específicos aplicados a pacientes con FM, y futuras investigaciones son necesarias para esclarecer esta interesante hipótesis.

En conclusión, las alteraciones fisiológicas encontradas en la FM son numerosas. Se incluyen las relativas al sistema musculoesquelético, discutidas por algunos autores y demostradas para otros, y las del SNC. Determinar su implicación definitiva en la etiología de la FM requiere de un mayor esfuerzo científico. Poco se conoce acerca de la secuencia en la que aparecen los cambios o de su papel en relación a la etiología del dolor crónico generalizado. Algunos factores desencadenantes como infecciones, estrés o un traumatismo físico podrían alterar mecanismos centrales que derivarían en dolor. Paralelamente, el dolor induciría un descondicionamiento muscular que le haría más propenso al microtrauma. Podría ser que el dolor fuera un estímulo distorsionante de la fase IV del sueño, que implicaría una alteración en la secreción final de IGF-1, con la consiguiente disminución en la capacidad reparadora muscular del microtrauma tras los ejercicios diarios. Además, la depresión concomitante o secundaria al estado de dolor crónico, agravaría la sintomatología a través de implicaciones en los sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos. Desafortunadamente, no podemos hoy día asegurar que esta secuencia sea la que ocurra en realidad.

2.6 CLÍNICA

La clínica de la FM se caracteriza por dolor musculoesquelético generalizado crónico y no inflamatorio exacerbado en los puntos gatillo. Existen otros síntomas asociados con mayor o menor frecuencia, que contribuyen a empeorar la calidad de vida de estas pacientes. Así, la fatiga, el sueño no reparador, la ansiedad, la depresión o la rigidez muscular forman parte del cuadro de la mayoría de pacientes con FM. Es importante conocer la clínica asociada a esta enfermedad, pues es muy raro que las pacientes con FM solamente tengan dolor.

La intensidad del dolor y de otros síntomas puede fluctuar a lo largo del tiempo pero nunca desaparece por completo. El dolor es más intenso por la mañana, durante los cambios de clima y durante los episodios de ansiedad y estrés. Existe contractura y dolor muscular ante la inmovilización por periodos cortos de tiempo, como puede ocurrir en salas de espera o en el cine. El inicio del movimiento por la mañana es dificultoso por la rigidez muscular matutina. Este dolor de intensidad fluctuante pero crónico, genera una gran desesperanza en estas pacientes. Su repercusión sobre las actividades cotidianas y vida social de la persona será directamente proporcional a la intensidad del dolor.

La sintomatología fluctuante de la FM puede aparecer lenta o súbitamente. Algunas pacientes presentarán solamente dolor, mientras que otras pueden presentar toda la sintomatología descrita para esta enfermedad. Así, el

espectro clínico de la FM es muy amplio. Podríamos resumir la clínica que se sobreañade al dolor crónico en las siguientes alteraciones:

-Debilidad generalizada o fatiga, presente en aproximadamente el 83% de las afectadas.

-Alteraciones del sueño: problemas para conciliar el sueño e interrupciones frecuentes del sueño durante la noche. Se estima que el 78% de las pacientes con FM presentan trastornos del sueño. La alteración del sueño también puede presentarse bajo la forma de mioclonos o espasmos musculares en las piernas y en los brazos durante el sueño. Ello provoca un sueño de mala calidad que hace que la persona con FM se duerma sin problemas, pero que el nivel profundo del sueño se vea dificultado por la aparición del dolor muscular.

-Ansiedad y depresión, que está presente en aproximadamente el 43% de las pacientes.

-Rigidez muscular, exacerbada por la mañana y también cuando la paciente permanece inmóvil por periodos cortos de tiempo.

-Otros síntomas frecuentes:

- Rigidez en la planta de los pies.
- Cefalea y vértigo, a veces asociados a enfermedad de Mèniere.
- Sensación de entumecimiento y hormigueo de una extremidad.

- Síndrome del colon irritable.
- Vejiga irritable, concistitis irritativa o urgencia miccional.
- Disfunción temporomandibular.
- Cefalea tensional/migraña.
- Dolor miofascial localizado.
- Dolor pélvico crónico.
- Alopecia.
- Sensibilidad a la luz.
- Calambres en las extremidades.

2.7 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la FM es clínico. No debe considerarse un diagnóstico por exclusión, aunque es preciso realizar pruebas complementarias para asegurarse que no exista otra condición concomitante que pueda cursar con sintomatología parecida. Existen unos criterios diagnósticos aceptados que nos permiten diagnosticar la FM sin que su diagnóstico deba ser por exclusión. Es necesario, por tanto, cambiar la consideración de cajón de sastre que se ha otorgado a esta enfermedad.

En 1987 Goldenberg distinguió entre criterios obligatorios y menores para el diagnóstico de la FM (**Goldenberg DL, 1987**). No fue hasta 1990 cuando la ACR modificó la propuesta de Goldenberg y estableció los criterios diagnósticos de la FM vigentes en la actualidad (**Wolfe F y cols., 1990**):

-Debe haber una historia de dolor generalizado, entendido como dolor en el lado derecho e izquierdo del cuerpo y dolor por encima y por debajo de la cintura. Además debe haber dolor en el esqueleto axial (cuello cervical, región anterior del tórax, columna dorsal, o parte inferior de la espalda). En esta definición el dolor de hombro o nalga se considera dentro de dolor del lado derecho o izquierdo del cuerpo. El dolor en la parte baja de la espalda se considera como dolor del segmento inferior. La historia de dolor generalizado debe estar presente durante al menos 3 meses .

-Dolor a la presión digital en al menos 11 de los 18 puntos gatillo. La presión digital debe realizarse con una fuerza aproximada de 4 Kg/cm². De forma práctica, esta fuerza correspondería aproximadamente, al momento en que cambia la coloración subungueal del dedo del explorador. Para que el punto sensible pueda ser considerado positivo, el paciente tiene que indicar que aquella palpación es dolorosa. Sensible no debe ser considerada dolorosa. Los puntos que deben explorarse son:

-Occipital: Bilateral. En las inserciones del músculo suboccipital.

-Cervical inferior: Bilateral. En las porciones anteriores de los espacios interapofisarios transversos de C5- C7.

-Trapezio: Bilateral. En la mitad del borde superior.

-Supraespinoso: Bilateral. En su origen, encima de la espina de la escápula cercano al borde medial.

-2ª costilla: Bilateral. En la unión osteocondral.

-Epicóndilo lateral: Bilateral, 2 cm distal a los epicóndilos.

-Glúteo: Bilateral. En el cuadrante supero-externo de la nalga, en el pliegue anterior del músculo.

-Trocánter mayor: Bilateral, posterior a la prominencia trocantérea.

-Rodilla: Bilateral. En la bolsa adiposa medial próxima a la línea articular.

La sensibilidad y especificidad de estos criterios diagnósticos fue del 88,4% y 81,1%, respectivamente. La paciente con FM debe cumplir ambos criterios y la presencia de una segunda enfermedad clínica no excluye el diagnóstico de FM. La presencia de la sintomatología asociada no nos permite diagnosticar FM si no se cumplen los dos criterios expuestos en este apartado. Conocer bien toda la sintomatología que presenta la paciente es capital para establecer un adecuada estrategia de tratamiento. Los síntomas asociados al dolor condicionan el tipo de ejercicio físico más adecuado para cada paciente y deben conocerse para la individualización requerida en el diseño de los programas de ejercicio físico en pacientes con FM. Por ejemplo, si existen vértigos, podría potenciarse el trabajo del equilibrio, aunque siempre en el marco de un programa de ejercicio físico completo.

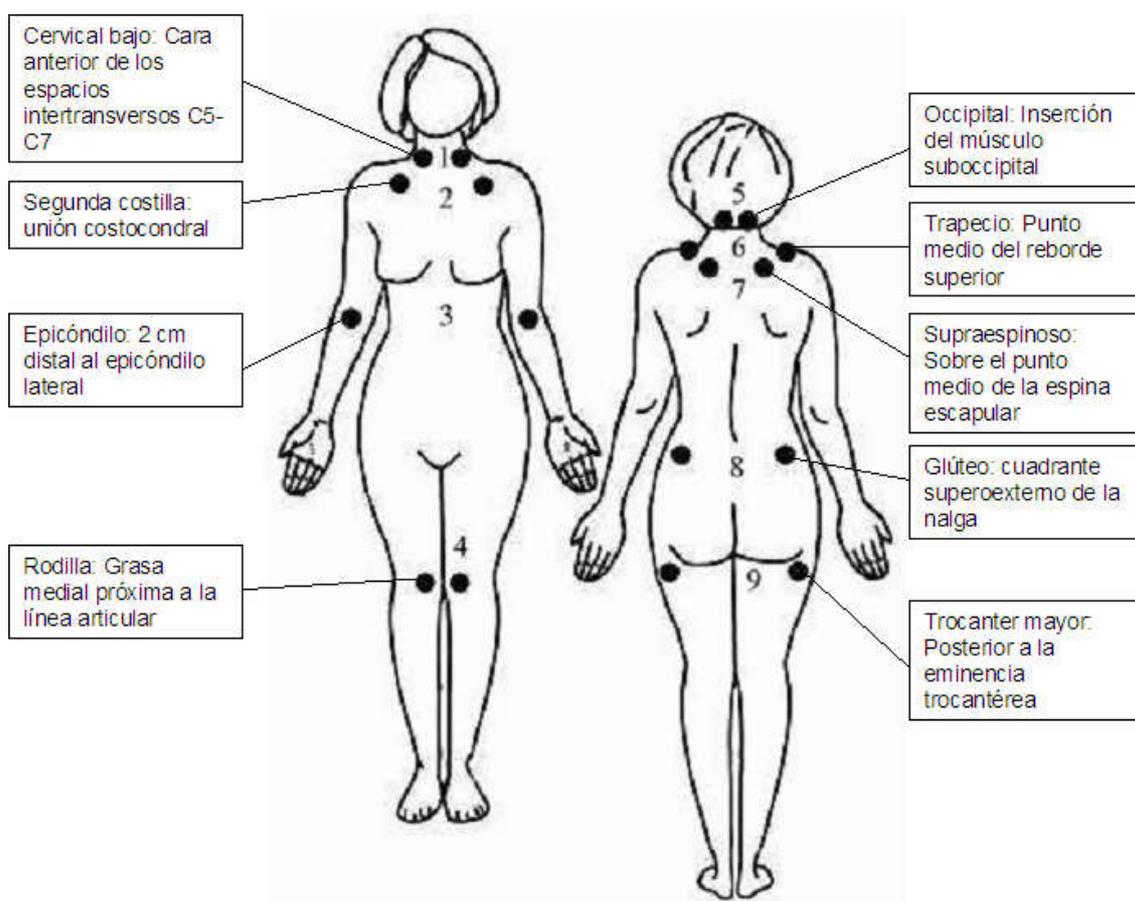


Figura 6. Puntos gatillo de la FM (modificado de **Direcció General de Planificació i Avaluació, 2006**).

El diagnóstico diferencial debe establecerse entre las siguientes enfermedades: SFC, síndrome de dolor miofascial, polimialgia reumática (curso con VSG elevada), artropatías inflamatorias en estadios iniciales, osteoporosis, polimiositis y otras miopatías (pueden elevar las enzimas musculares), hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipoparatiroidismo, hiperparatiroidismo y depresión. El SFC cursa con astenia intensa, en ausencia de causa orgánica, y comparte muchas similitudes con la FM, aunque el dolor no es criterio obligatorio para su diagnóstico. El síndrome miofascial se manifiesta como una

FM localizada en un área corporal, con menor número de puntos "sensibles" y sin generalización del cuadro doloroso.

La FM puede clasificarse en función de su gravedad, y esta clasificación es crucial pues no sólo determina la severidad de la clínica, sino también su tratamiento. Muchas publicaciones no incluyen el grado de afectación que tienen sus pacientes, lo cual resta capacidad de aplicación al estudio. Para que el estudio tenga interés, debemos saber a quien se aplicó. La individualización es el pilar del éxito en el tratamiento. La aplicación de un programa de ejercicio físico que ha dado buenos resultados está en función del grado de afectación de sus participantes. Determinada intensidad de ejercicio físico puede ser beneficiosa para afecciones más leves, pero catastróficas para pacientes con FM grave.

La gravedad de la FM suele catalogarse como leve, moderada o grave. De acuerdo al caso, una persona con FM leve responderá mejor a los tratamientos sintomáticos y seguirá trabajando y desempeñándose adecuadamente en casi todas las esferas de su vida. Además, soportará mejor un programa de ejercicio físico. Si la afectación es moderada, habrá dificultades en uno o dos aspectos de la vida cotidiana de la paciente. Por ejemplo, cuando existen problemas de absentismo reiterado en el ámbito laboral y alteración de las relaciones interpersonales de la paciente. Normalmente, dichas relaciones se ven entorpecidas por un doble motivo. Primero porque la propia sintomatología de la paciente no le permite relacionarse con normalidad. Y en segundo lugar,

porque existe falta de comunicación y comprensión de la enfermedad por el propio entorno de la paciente. Mucha mas complicada es la situación de la persona con FM grave, cuando a causa de la enfermedad estas personas dejan de ser socialmente activas y laboralmente productivas, quedando severamente descompensadas y con un alto sufrimiento a causa de la gran magnitud de su sintomatología. Las pacientes con FM severa toleran mucho peor los programas de ejercicio físico probablemente porque aumentan el riesgo de causar en ellas brotes de dolor. Se recomienda que las pacientes más severas participen en sesiones de terapia psicológica y psiquiátrica antes de empezar cualquier programa de ejercicio físico, pues no están en condiciones psicofísicas adecuadas para tales programas.

Existe una guía médica sobre la FM escrita y diseñada para médicos e enfermeras/os del Servei Català de la Salut, que contempla la posibilidad de clasificar la gravedad de la FM (**Solà M y Collado A, 2004**). Se pretende hallar información sobre su afectación física, emocional y funcionalidad.

-Nivel de dolor: En una escala de 0 a 10, 0 es la inexistencia de dolor y 10 el peor dolor imaginable. Preguntar ¿en qué lugar de esta escala cree que ha estado situado su dolor durante la última semana? (Valoran del 0 al 10).

-Afectación emocional:

- Nivel de estado de ánimo: En una escala de 0 a 10, 0 es “no me siento triste” y 10 “me siento tan triste o infeliz que no puedo soportarlo”. Preguntar ¿en qué lugar de esta escala ha estado situado su estado de ánimo durante la última semana? (Valoran de 0 a 10).
- Nivel de ansiedad: En una escala de 0 a 10, 0 es “no me siento nervioso” y 10 es “me siento permanentemente ansioso”. Preguntar ¿se ha sentido muy nervioso durante la última semana? (Valoran de 0 a 10).

-Nivel de funcionalidad: En una escala de 0 a 10, 0 es “no interfirieron” y 10 “interfirieron totalmente”. Preguntar ¿durante la semana pasada, los síntomas interfirieron en su faena o sus actividades habituales? (Valoran de 0 a 10).

-Pérdida de actividades:

- ¿Está en situación de baja laboral? 1.Sí 2. No
- ¿Qué porcentaje de faenas del hogar ha dejado de hacer a consecuencia de la enfermedad en la última semana? (Valoran en porcentaje de: 0%, 25%, 50%, 75% a 100%).

-Valoración subjetiva del médico: Enfermo con afectación: 1. Leve, 2. Moderada, 3. Grave.

Consideramos una afectación grave cuando el enfermo presenta puntuaciones superiores al 75% de la puntuación máxima y está en una situación de pérdida significativa de actividades (baja laboral o ha dejado de hacer más del 50% de las faenas del hogar), siempre que el médico esté de acuerdo en su valoración. Consideramos una afectación como leve-moderada cuando no se cumplen los criterios anteriores.

No existen unas directrices claras para clasificar el grado de afectación de la FM. Existen autores que consideran que el FIQ determina la severidad. Así, puntuaciones de menos del 50% equivaldría a una afectación leve, entre 50 y 75% moderada y más de 75% severa. Puede tomarse cualquiera de las dos clasificaciones. La primera sería menos completa que la segunda, pero más práctica en la clínica. El FIQ sería más útil para investigación, y por ello ha sido el cuestionario más utilizado en las publicaciones sobre FM.

Para la valoración específica del dolor se utilizan escalas subjetivas. Existen muchas dificultades para disponer de métodos objetivos de medición del dolor dada la complejidad y la cantidad de factores que le influyen. Aunque aún estemos lejos de una cuantificación objetiva y viable del dolor, se han propuesto algunas herramientas. Por ejemplo, mediante el reflejo de flexión nociceptivo, un método validado para el estudio del dolor central y crónico y de

los efectos de drogas analgésicas de acción central (**Skljarevski V y Ramadan NM, 2002; Sandrini G y cols., 2005**). Este reflejo se puede medir a través de EMG como una retracción de los músculos proximales (porción corta del bíceps femoral) en respuesta a un estímulo eléctrico aplicado directamente al nervio sural (**Willer JC, 1977**). El umbral del reflejo de flexión nociceptivo se refiere al nivel de estímulo que genera una respuesta de retracción medible. En un estudio desarrollado por Desmeules y colaboradores, y posteriormente reproducido por Banic y colaboradores, las pacientes con FM tuvieron una reducción estadísticamente significativa en el umbral del reflejo de flexión nociceptivo comparado con controles (**Desmeules JA y cols., 2003; Banic B y cols., 2004**).

También se ha empleado en diferentes estudios la neuroimagen como método para cuantificar objetivamente el dolor. Cuando nuestro sistema sensorial percibe un estímulo doloroso, la señal acaba llegando al cerebro. Cuando el cerebro debe realizar una función, su consumo energético aumenta y, por tanto, debe hacerlo su aporte sanguíneo. Gracely y colaboradores demostraron que la aplicación de un estímulo doloroso periférico (presión sobre el lecho ungueal) conllevaba el incremento de riego sanguíneo en áreas del dolor cerebrales medidas por resonancia magnética nuclear funcional en pacientes con FM y controles sanos (**Gracely RH y cols., 2002**). La peculiaridad fue que las personas enfermas incrementaban el flujo sanguíneo de dichas áreas a un umbral inferior en comparación a los controles. Por otro lado, estos autores también sugirieron que existiría una alteración de las vías inhibitorias

descendientes del dolor. Las pacientes con FM presentan activación de las áreas del dolor cuando reciben estímulos táctiles no dolorosos e incluso en reposo (**Cook DB y cols., 2004**). En pacientes con dolor crónico se ha hallado una actividad talámica disminuida (**Mountz JM y cols., 1995; Kwiatek R y cols., 2000**), pero ello no sería específico de la FM sino que aparecería en otras entidades que pudieran causar dolor crónico (**Hsieh JC y cols., 1995; Iadarola MJ y cols., 1995**).

2.8 TRATAMIENTO

Las pacientes con FM esperan que el tratamiento al que son sometidas haga desaparecer o mejorar significativamente el dolor. Depositán grandes esperanzas en unos buenos resultados y ello contribuye inicialmente al buen cumplimiento del tratamiento. Sin embargo, dado que no existen terapias completamente satisfactorias, es frecuente que algunas pacientes pierdan la continuidad en el tratamiento. Además, muchas de ellas buscan una inmediatez de resultados que ninguna terapia es capaz de ofrecer en la actualidad. Es por ello que el cumplimiento global de los tratamientos acostumbra a no ser óptimo. Esto es especialmente cierto para el ejercicio físico, ya que requiere dedicar tiempo y esfuerzo para obtener beneficios. El tiempo y esfuerzo requeridos para tomar un fármaco son muy inferiores al necesario para participar en una sesión de ejercicio físico. Por tanto, el abandono de los programas de ejercicio físico suele ser elevado, a no ser que se complemente con educación sanitaria y sea muy atractivo para las pacientes. Existe fuerte evidencia que el ejercicio físico aeróbico es eficaz para la FM, por tanto, es importante asegurar el mayor cumplimiento posible en esta estrategia terapéutica.

El tratamiento farmacológico es sintomático y, por tanto, no resuelve la enfermedad. Además, todo fármaco tiene potenciales efectos adversos y la FM es una enfermedad crónica que requerirá un tratamiento prolongado. Terapias farmacológicas crónicas pueden causar alteraciones colaterales sobre el aparato gastrointestinal e hígado que deben evitarse. Se tiende a depositar

demasiadas esperanzas en los fármacos por parte de las pacientes con FM. La evidencia científica existente no soporta esta postura, pues existen muchos otros tratamientos con igual evidencia de eficacia y con mayores beneficios globales y menores efectos adversos. Todo ello justifica la necesidad de desmitificar a los fármacos como base del tratamiento en esta enfermedad. La participación en programas de ejercicio físico diseñados para estas pacientes, junto con una adecuada educación sanitaria y sesiones de terapia cognitivo-conductual (TCC), en el marco de un tratamiento farmacológico puntual y reducido a lo mínimo imprescindible, debería ser la orientación del enfoque terapéutico. El tratamiento farmacológico es útil cuando se emplea adecuadamente, no en exceso o de manera crónica. Ante un brote de dolor o cuando existe comorbilidad, como un episodio de depresión, los fármacos serán de utilidad y no deben despreciarse. A largo plazo, el objetivo debería ser reducir al máximo la medicación y potenciar otras terapias. Una buena educación sanitaria del papel real de los fármacos en la FM y de la posibilidad de beneficiarse de otras muchas terapias es crucial para estas pacientes. Ante cualquier tratamiento el cumplimiento de las prescripciones y recomendaciones es clave.

El tratamiento de la FM puede dividirse en farmacológico y no farmacológico. El más relacionado con la presente Tesis Doctoral es el segundo. Sin embargo, es preciso revisar el tratamiento farmacológico por 3 motivos: la terapia farmacológica ha demostrado ser beneficiosa para la FM, la mayoría de pacientes que puedan participar en programas de ejercicio físico estarán bajo

algún tratamiento farmacológico y, finalmente, porque algunos fármacos tienen implicaciones para el ejercicio físico.

El tratamiento recomendado en la actualidad es multidisciplinar (**Collado A y cols., 2002; Direcció General de Planificació i Avaluació, 2006**). Diferentes profesionales de la salud interaccionan y comparten conocimientos para ofrecer a la paciente un mismo tratamiento integral que contempla distintos puntos de vista interrelacionados. Así, médicos, enfermeras, fisioterapeutas, especialistas en ejercicio físico, psicólogos, entre otros, deben trabajar en equipo en aras de ofrecer un tratamiento individualizado que contemple todas las estrategias terapéuticas adecuadas para las pacientes con FM. La multidisciplinariedad del tratamiento optimiza los resultados frente a cualquier modalidad terapéutica en monoterapia.

2.8.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico ha sido clásicamente el que mayor interés ha despertado entre la comunidad médica. Ciertos fármacos, aunque no todos, han demostrado ser eficaces para la FM. A su vez, hay que recordar que los fármacos tienen efectos secundarios, y que el tratamiento ideal resulta de la combinación de éstos con otras modalidades de terapia.

No existe una pauta farmacológica clara que beneficie a todas las pacientes. Se dispone de pautas generales que pueden beneficiar a algunas pacientes, pero que pueden no ser completamente eficaz en otras. Ello refuerza la idea de que en esta enfermedad la individualización es imprescindible para conseguir un tratamiento eficaz.

Los fármacos que han demostrado mayor evidencia de eficacia son la Amitriptilina, la Ciclobenzaprina, el Tramadol, los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS) y algunos anticonvulsivantes o potenciadores analgésicos (**Goldenberg DL y cols., 2004**).

2.8.1.1 Antidepresivos

Algunos fármacos del grupo de los antidepresivos mejoran la depresión y el dolor en pacientes con FM. Se desconoce el mecanismo a través del cual estos fármacos mejoran el dolor. Podemos distinguir tres grupos de antidepresivos: Antidepresivos Tricíclicos (AT), ISRS e Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN).

Se cree que los AT poseen efectos beneficiosos debido a su acción inhibitoria de la recaptación de serotonina y posiblemente la noradrenalina (**Leventhal LJ, 1999**). Varios autores han documentado el alivio de los síntomas en mujeres con FM tras la administración de Amitriptilina, el AT más ampliamente estudiado (**Carette S y cols., 1986; Goldenberg DL y cols., 1986; Scudds RA y cols., 1989; Jaeschke R y cols., 1991**). Concretamente, Carette y colaboradores demostraron la eficacia de los AT al comparar la Amitriptilina y la Ciclobenzaprina con un placebo (**Carette S y cols., 1994**). Este mismo grupo también halló que pasados 3 y 6 meses de tratamiento con Amitriptilina no había diferencias significativas entre el grupo placebo y el experimental, concluyendo los autores que podría existir tolerancia a sus efectos. Parece que una suspensión de su ingesta de entre 2 a 4 semanas restaura su eficacia (**Leventhal LJ, 1999**). Por su parte, Bennett y colaboradores hallaron mejoras significativas en la intensidad del dolor y calidad del sueño al administrar 40 mg/día de Ciclobenzaprina (**Bennett RM y cols., 1988**), una dosis que era inferior a la administrada por Carette y colaboradores.

Se estima que el 20% de las pacientes que toman AT padecen de sus efectos adversos (**Wallace DJ, 1997**). Cuando los efectos secundarios no se presentan o son poco importantes, podría recomendarse su uso por las mejoras clínicas que se han demostrado. No obstante, Simms estima que solamente el 25%-30% de los pacientes tratados con Amitriptilina experimentan mejoras clínicas significativas (**Simms RW, 1996a**). Debe tomarse especial precaución con las interacciones farmacológicas.

Los estudios valorando la eficacia de los ISRS como tratamiento de la FM se han centrado en la administración de Fluoxetina. Existen autores que encuentran beneficios tras tratamiento con Fluoxetina en pacientes con FM (**Geller SA, 1989; Finestone DH y Ober SK, 1990; Arnold LM y cols., 2002**), y otros que no hallan ninguna mejoría (**Cortet B y cols., 1992; Wolfe F y cols., 1994**).

Arnold y colaboradores encontraron mejoras en la puntuación total del FIQ, así como mejoras en la puntuación de dolor, fatiga y depresión tras tratamiento con Fluoxetina (<80 mg/día), en un estudio controlado y randomizado (**Arnold LM y cols., 2002**). El dolor de los puntos gatillo no mejoró en este estudio. La combinación de Fluoxetina (20 mg/día) y Amitriptilina (25 mg/día) mejoró la sintomatología de la FM más que cualquiera de los dos por separado (**Goldenberg DL y cols., 1996**). Cuando se administró Fluoxetina en monoterapia, las pacientes sufrieron varios efectos secundarios como

disfunción sexual, ansiedad, pérdida de peso e insomnio. La combinación de Fluoxetina y Amitriptilina antes de acostarse podría paliar el insomnio. Por su parte, Cantini y colaboradores también demostraron que la combinación de Fluoxetina (20 mg) con Ciclobenzaprina (10 mg) durante 12 semanas era superior a la monoterapia (**Cantini F y cols., 1994**).

El Citalopram no se considera efectivo para el tratamiento de la FM pero sí para la depresión. La mejora en los síntomas observada al tratar con Fluoxetina y Amitriptilina, no se hallaron en el tratamiento con Citalopram (**Norregaard J y cols., 1995**). Anderberg y colaboradores trataron con Citalopram durante 4 meses a pacientes con FM en un estudio con placebo y randomizado. No se encontraron mejoras en dolor ni bienestar al finalizar el tratamiento. No obstante, a los 2 meses de iniciado el ensayo, el grupo que tomó Citalopram mejoró su bienestar general y su dolor medido con la EVA (**Anderberg UM y cols., 2000**).

Dwight y colaboradores estudiaron los efectos de la administración de Venlafaxina, un IRSN, sobre la sintomatología de la FM. Una dosis entre 37,5 y 300 mg/día de Venlafaxina indujo mejoras significativas en dolor, fatiga, calidad de sueño, elasticidad muscular matutina, depresión, ansiedad y bienestar global (**Dwight MM y cols., 1998**). Esta sustancia tiene como efectos secundarios más importantes dolor de cabeza y disfunción sexual. Existe otro estudio que empleó la Venlafaxina para el tratamiento de la FM, y que encontró resultados positivos (**Sayar K y cols., 2003**). Otros autores no han hallado

diferencias significativas entre tratamiento con Venlafaxina y placebo en pacientes con FM (**Zijsltra TR y cols., 2002**).

Siguiendo con el grupo de los IRSN, se ha estudiado el papel de otros fármacos como el Milnacipran (**Gendreau RM y cols., 2003**) y la Duloxetina (**Arnold LM y cols., 2004b**). El primero mejoró el dolor y otras variables tras 12 semanas de tratamiento en 125 pacientes con FM. Por su parte, la administración de Duloxetina durante 3 meses fue superior al placebo en la mejora de la puntuación en el FIQ.

2.8.1.2 Anticonvulsivantes

Crofford y colaboradores realizaron un estudio randomizado y controlado en el que valoraron la efectividad de un anticonvulsivante de segunda generación, la Pregabalina. Fue un estudio multicéntrico que involucró a 529 pacientes con FM. La administración de 450 mg/día de Pregabalina redujo significativamente la severidad del dolor en comparación al placebo. También mejoraron el sueño, la fatiga y la calidad de vida (**Crofford LJ y cols., 2004**). Muy recientemente se ha publicado un estudio que demuestra que la Gabapentina reduce el dolor, las puntuaciones en el FIQ y la mala calidad del sueño, entre otras variables (**Arnold LM y cols., 2007**).

2.8.1.3 Analgésicos y anti-inflamatorios

Dentro del grupo de los analgésicos, los fármacos que han sido más empleados en la FM son el Tramadol, los AINES, la Lidocaína (anestésico) y los Opioides.

El Tramadol es el único fármaco del grupo de los analgésico que ha demostrado tener eficacia para el tratamiento de la FM (**Goldenberg DL y cols., 2004**). En un estudio a doble ciego, randomizado, con grupo experimental y placebo en 100 pacientes con FM se demostraron mejorías en puntuaciones de dolor en el grupo que recibió tratamiento con Tramadol (**Russell IJ y cols., 1997; Russell IJ, 1998**). En esta misma línea, Biasi y colaboradores realizaron otro estudio randomizado y controlado, a doble ciego, en el que se comparó Tramadol intravenoso y placebo (**Biasi G y cols., 1998**). Se objetivó una disminución significativa de las puntuaciones de dolor en el grupo de pacientes con FM que recibió Tramadol. El número de puntos dolorosos no disminuyó en ninguno de los dos grupos. Russell y colaboradores publicaron 3 años después de su primer estudio con Tramadol, otro estudio aleatorizado y controlado implicando a mayor número de pacientes. En esta última aportación, su grupo halló reducciones de dolor medido por EVA (**Russell IJ y cols., 2000**). En un estudio más reciente, el grupo de Bennett comparó una combinación de 37,5 mg de Tramadol y 325 mg de Acetaminofen con un placebo en 315 paciente con FM. Hallaron mejoras en la puntuación de

dolor y FIQ en el grupo que recibía la combinación de fármacos en comparación al que recibía placebo (**Bennett RM y cols., 2003**).

No existe evidencia científica que los AINES ni los corticoesteroides sean efectivos en el tratamiento de la FM (**Clark SR y cols., 1985; Goldenberg DL y cols., 2004**). No obstante, existe un estudio en el que se indujo analgesia al combinar Naproxeno y AT, pero no con AINES en monoterapia (**Goldenberg DL y cols., 1986**). Otra combinación es Alprazolam e Ibuprofeno. Sorprendentemente, se estima que un 90% y un 24% de las pacientes con FM toman AINES y corticoesteroides para mejorar su sintomatología (**Wolfe F y cols., 1997a**).

Por otro lado, existen estudios que han investigado los efectos de fármacos anestésicos como la Lidocaína en la mejora del dolor de los puntos gatillo en pacientes con FM. Así, Hong y Hsueh encontraron mejoras significativas en la intensidad del dolor y amplitud de movimiento después de un tratamiento de 2 semanas con inyecciones de Lidocaína en múltiples puntos dolorosos (**Hong CZ y Hsueh TC, 1996**). Los beneficios fueron inferiores cuando las inyecciones se aplicaron a pacientes con FM en comparación a pacientes con dolor miofascial localizado. Las dosis estudiadas fueron 0,5-1 ml de 0,5% de solución. Se dieron algunos casos de reacciones alérgicas al tratamiento. Figuerola y colaboradores demostraron incrementos de met-enkefalinas (péptido analgésico endógeno) tras el estímulo mecánico que supone una inyección sin fármaco (**Figuerola ML y cols., 1998**). Ello implica que cualquier

estudio con administración inyectable de un fármaco debería proporcionar a otro grupo una inyección de placebo. Finalmente, resaltar que el papel de la Lidocaína en el tratamiento de la FM no parece ser, por el momento, de relevancia.

Tampoco existe evidencia científica que soporte la eficacia de los analgésicos opioides en el tratamiento de la FM (**Goldenberg DL y cols., 2004**). Se sugiere que se empleen cuando la terapia con otros agentes ha fracasado, ya sea por ineficacia del tratamiento, efectos secundarios, toxicidad u otros. Los analgésicos opioides son una opción cuando existe dolor persistente, moderado a severo, y no relacionado con cáncer. Un problema añadido es el desarrollo de tolerancia y dependencia en la mayoría de los casos, especialmente ante tratamientos de larga duración (**Leventhal LJ, 1999**).

2.8.1.4 Ansiolíticos

No existe evidencia científica para considerar que los ansiolíticos mejoren el dolor de las pacientes con FM. Fármacos como las benzodiazepinas han demostrado mejoras para la ansiedad y los trastornos del sueño. Por tanto, son un grupo de fármacos que pueden ser útiles para mejorar la sintomatología asociada.

Russell y colaboradores realizaron un estudio en el que se administraron Alprazolam (0,5-3 mg/día) e Ibuprofeno (**Russell IJ y cols., 1991**). La

combinación de ambos fármacos produjo un descenso significativo en el número de puntos dolorosos a la palpación en comparación al placebo. En cambio, no hubieron diferencias entre quienes tomaron Alprazolam solo y placebo.

Quijada-Carrera y colaboradores estudiaron los efectos del Bromazepam y Tenoxicam en pacientes con FM (**Quijada-Carrera J y cols., 1996**). Compararon la administración, sola y en combinación, de 3 mg/día de Bromazepam y 20 mg/día de Tenoxicam con un placebo. La combinación de ambos fármacos fue superior a la monoterapia con Tenoxicam, pero no se diferenció del placebo.

Debe tenerse en cuenta que las benzodiazepinas, además de no haber demostrado mejorías en el dolor de estas pacientes, pueden crear adicción. Debe evitarse su uso a largo plazo, y limitarlo a episodios concretos de ansiedad o insomnio difíciles de controlar.

2.8.1.5 Otros fármacos

Leventhal resumió en un cuadro otros tratamientos farmacológicos empleados en el manejo de la FM (**Leventhal LJ, 1999**).

Sustancia	Dosis estudiada	Efectivo	Efectos Adversos	Comentarios
<i>S-Adenosyl-L-methionine</i>	200 mg/día sc, 400 mg/día iv, 800 mg/día vo	Sí	No documentados	Administrada como sal. Derivado natural de la metionina.
5HT	100 mg 3 veces al día	Sí	Diarrea, gastralgia	Precursor de serotonina
Calcitonina	100 UI/día subcutáneo	No	Diarrea, pérdida de apetito, náuseas	Sólo en 1 estudio. Niveles de serotonina no determinados. Administración intranasal no evaluada.
Ondasentrón o Tropisentrón	8 mg 2 veces al día; 5-15 mg/d, respectivamente.	Sí	Estreñimiento	Efectos adversos gastrointestinales (GI) en relación a dosis.
GH	250 ng/ml	Sí	Síntomas de canal carpiano	Sólo evaluado en un estudio. Tratamiento muy caro.
Ácido málico	600 – 2000 mg/día	Desconocido	Diarrea, náuseas	Sólo evaluado en 1 estudio
<i>γ-Hydroxybutyrate</i>	2,25 g en inyección.	Desconocido		Inyección al acostarse y 4 horas después.

Tabla 1. Fármacos estudiados para el tratamiento de la FM (**Leventhal LJ, 1999**).

Bennett y colaboradores evaluaron los efectos de la suplementación con GH en pacientes con FM (**Bennett RM y cols., 1998**). Nueve meses de administración de esta hormona mejoró la sintomatología y los niveles de IGF-1. No hemos encontrado estudios aleatorizados y con grupo control que evalúen la eficacia de otros tratamientos hormonales como terapia con hormona tiroidea, dehidroepiandrosterona, melatonina o calcitonina en pacientes con FM.

Las terapias con modificación nutricional, suplementos nutricionales, magnesio, hierbas o vitaminas no han sido adecuadamente evaluadas en pacientes con FM (**Goldenberg DL y cols., 2004**).

Las terapias con Tropicentrón (antagonista de los receptores 5-hidroxitriptamina-3) y 5HT fueron más efectivas que el placebo en los estudios randomizados y controlados que se desarrollaron (**Caruso I y cols., 1990; Puttini PS y Caruso I, 1992; Späth M y cols., 2004**). Por su parte, la administración de S-adenosilmetionina, un agente con acción antidepresiva y anti-inflamatoria, solamente consiguió una tendencia hacia la mejora significativa en dolor, fatiga, bienestar global, rigidez matutina, calidad del sueño y puntuación total en el FIQ en un estudio a doble ciego y randomizado (**Volkman H y cols., 1997**).

2.8.1.6 Interacción fármacos-ejercicio físico

A continuación se resumen los principales fármacos empleados en la FM con repercusión sobre la realización de ejercicio físico. Además se indican otros aspectos: dosis comunes, posibles efectos adversos o las implicaciones para la FM. La siguiente información ha sido extraída del recomendable artículo publicado por Jones y Clark (**Jones KD y Clark SR, 2002**). Para todos los cuadros: (1) Puntualizaciones para boca seca e hidratación: considerar caramelos con azúcar, agua con sabor. Disminuir el consumo de cafeína especialmente en las medicaciones, café, té y colas; (2) Considerar el test de inclinación si la presión arterial es baja y el paciente se queja de fatiga con el ejercicio y vértigo con los cambios de postura.

Fármacos	Implicaciones en FM	Dosis	Efectos secundarios	Implicaciones en ejercicio
Amitriptilina	Dolor Dormir	10-50 mg en dosis única antes de acostarse	Falta de sueño, boca seca, taquicardia de reposo, apetito aumentado, aumento de peso, dificultad de concentración vértigo, cefalea, náuseas, alteraciones del sueño, gusto desagradable, retención urinaria, astenia	Cambios graduales de posición. Mantenerse hidratado (1). Puede agravar la hipotensión ortostática (2). Si aparece taquicardia, medir la intensidad del ejercicio con el esfuerzo percibido, más que con el ritmo cardíaco.
ISRS (Paroxetina, Fluoxetina, Citalopram)	Depresión	10 mg/día en dosis única	Estreñimiento, disminución capacidad sexual, dificultad dormir, vértigos, boca seca, cefalea, náuseas, vómitos, temblores, astenia	Cambios graduales de posición. Mantenerse hidratado (1). Puede agravar la hipotensión ortostática (2). El ejercicio aumenta la movilidad GI, que reduce el estreñimiento.
Trazodona	Depresión Dormir	50-150 mg/día antes de acostarse	Vértigo, falta sueño, boca seca, cefalea, náuseas, vómitos, sabor desagradable en boca	Cambios graduales de posición. Mantenerse hidratado (1). Puede agravar la hipotensión ortostática (2).
Ciclobenzaprina	Relajación muscular Dormir	10-30 mg antes de acostarse	Vértigos, cefalea, insomnio, boca seca, confusión.	Considerar tomarlo tres horas antes del ejercicio o justo después.

Carisoprodol	Relajación muscular Dolor	350 mg / 1-4 días	Vértigo, insomnio, náuseas, erupciones cutáneas, hipotensión ortostática, epigastralgia, taquicardia, reacciones idiosincrásicas raras	Si la taquicardia es un problema, considerar uso de otras sustancias o disminuir frecuencia cardiaca (FC) minimizando la intensidad del ejercicio y cantidad de tiempo en que brazos están por encima del corazón.
Tizanidina	Relajación muscular Dolor Dormir	4-8 mg antes de acostarse	Disfunciones hepáticas, hipotensión ortostática, boca seca, vértigos, estreñimiento, pesadillas	Puede agravar la hipotensión ortostática (2). El ejercicio aumenta la movilidad GI, que reduce el estreñimiento.
Tramadol	Dolor	50-100 mg cada 6-8 h	Vértigo, náuseas, vómitos, cefalea, somnolencia, estreñimiento, estimulación SNC, astenia, sudoración, dispepsia, boca seca, diarrea, anafilaxis.	Cambios graduales de posición. Mantenerse hidratado (1). Puede agravar la hipotensión ortostática (2). Útil para el dolor postesfuerzo severo.
Zolpidem	Dormir	5-10 mg / noche en dosis única	No son comunes a dosis prescritas	Podría reducir fatiga y maximizar el éxito de ejercicio
Alprazolam	Ansiedad Dormir	0,25 mg 1-2 días	Insomnio, depresión SNC, vértigo, empeora memoria, cefalea, ataxia, excitación paradójica, hipotensión,	Reduce la motivación para el ejercicio.

			temblores	
Clonazepam	Piernas inquietas Dormir	0,25 mg antes de acostarse	Depresión SNC, insomnio, ataxia, maltratos potenciados, hipersialorrea, desórdenes hígado, alteraciones GI.	Motivación para el ejercicio disminuida.
Carbidopa- Levodopa	Piernas inquietas	Una pastilla entre 2 y 3 veces al día	Disquinesia, alteraciones GI, vértigos, depresión, cefalea, distonía, arritmias, hipotensión, hipertensión, efectos anticolinérgicos, leucopenia, disfunciones hepatorenales	Cambios graduales de posición. Mantenerse hidratado (1). Puede agravar la hipotensión ortostática (2).
Modafinilo	Fatiga Dificultades cognitivas Motivación por ejercicio disminuida Excesiva falta de sueño	50-200 mg por la mañana	Cefalea, náuseas, nerviosismo, ansiedad, insomnio, interacciones farmacológicas	Tomar por la mañana o antes del ejercicio
Opiáceos	Dolor	Varía con la vida media de la droga y el nivel de dolor	Depresión SNC y respiratoria, cefalea, náuseas, vómitos, estreñimiento, erupciones cutáneas, hepatotoxicidad, abulia por el ejercicio	El ejercicio aumenta la movilidad GI, que reduce el estreñimiento. Motivación por el ejercicio disminuida.

AINES (Diclofenaco, Ibuprofeno, Naproxeno,...)	Generadores de dolor periférico Dolor postesfuerzo	La dosis depende del agente seleccionad o	Alteraciones GI, edema, aumento encimas hepáticas	Tomarlos una hora antes del ejercicio.
β- Bloqueantes: Propranolol	Jaqueca Hipotensión mediada a nivel nervioso Temblor de manos Hipertensión	20 mg / 1-3 días	Broncoespasmo, bradicardia, fatiga, vértigos, empeoramiento del glaucoma	Calentar lentamente. Juzgar la Intensidad del ejercicio por esfuerzo percibido más que por FC. Empeora tolerancia al ejercicio. Evitarlos en lo posible en FM

Tabla 2. Fármacos empleados en la FM con sus implicaciones sobre el ejercicio físico (**Jones KD y Clark SR, 2002**).

Goldenberg y colaboradores publicaron un artículo guía basado en la evidencia acerca de los tratamientos existentes para el manejo de la FM (**Goldenberg DL, 2007**). Según su revisión, y a título de resumen del tratamiento farmacológico, la evidencia científica para eficacia de los fármacos existentes en FM sería la siguiente:

<p>Nivel fuerte de evidencia científica para eficacia en el tratamiento de la FM</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amitriptilina, 25-50 mg a la hora de ir a dormir. - Ciclobenzaprina, 10-30 mg a la hora de ir a dormir.
<p>Nivel modesto de evidencia científica para eficacia en el tratamiento de la FM</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tramadol, 200-300 mg/día. - ISRS: Fluoxetina 20-80 mg/día. - IRSN: Duloxetina, Milnacipran. - Anticonvulsivantes: Pregabalina, Gabapentina.
<p>Nivel débil de evidencia científica para eficacia en el tratamiento de la FM</p> <ul style="list-style-type: none"> - GH. - 5-hidroxitriptamina. - Tropicentrón. - S-adenosil-metionina.
<p>Sin evidencia científica para eficacia en el tratamiento de la FM</p> <ul style="list-style-type: none"> - Opioides. - AINES. - Benzodiacepinas y hipnóticos no benzodiacepínicos. - Melatonina. - Magnesio. - Dehidroepiandrosterona. - Hormona tiroidea.

Tabla 3. Niveles de evidencia científica para eficacia en la terapia farmacológico de la FM (Goldenberg DL, 2007).

2.8.2 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Las terapias no farmacológicas son todas aquellas que no tienen en los fármacos su objeto de interés y su medio de intervención. Existen multitud de modalidades terapéuticas no farmacológicas aparecidas por la falta de un tratamiento definitivo. Las terapias no-farmacológicas más estudiadas hacen referencia a acupuntura y electroacupuntura, quiropraxia, fototerapia, *biofeedback*, campos magnéticos, electroterapia, masaje, educación sanitaria, TCC y ejercicio físico.

El ejercicio físico es la modalidad terapéutica más importante para esta Tesis Doctoral. Además, es considerada la de mayor utilidad para las pacientes con FM. Así, según Pöyhiä y colaboradores, el ejercicio físico es más efectivo en el alivio de los síntomas de la FM que la medicación u otros tratamientos alternativos (**Pöyhiä R y cols., 2001**). En su estudio se evaluó anualmente durante 3 años a 59 mujeres que padecían FM. Las pacientes tendieron a reducir el uso de fármacos e incrementaron la utilización de terapias alternativas en el segundo y tercer año. El ejercicio físico fue percibido como la ayuda más eficaz para calmar el dolor.

2.8.2.1 Acupuntura

La acupuntura, método terapéutico milenario y parte integrante de la Medicina china, nació en el fértil valle del río Amarillo en las costas septentrionales del mar de China. Desde allí se extendió su práctica a todo el Imperio Chino. Posteriormente por todo el conjunto del continente asiático desarrollándose principalmente en Corea y Japón. Llegó a Eurasia y África hacia el siglo XVII, para alcanzar por último el mundo occidental.

La acupuntura es considerada el arte de curar a través de la juiciosa colocación de agujas metálicas en puntos específicos del cuerpo humano. Se basa en dos nociones pacientemente elaboradas en el transcurso de largas observaciones: la noción de la energía y la existencia de zonas cutáneas privilegiadas. Se ha demostrado que la acupuntura tiene los siguientes efectos: reflexivo – nerviosos, endocrino - humorales con influencia en la producción de endorfina, serotonina y cortisona, efecto vasoactivo - directamente en la circulación sanguínea y con la activación de los polipéptidos intestinales vasoactivos, efectos musculares a través de sustancias músculo-activas y a través de cadenas de movimiento y efectos en el sistema inmunológico.

Se ha demostrado que la acupuntura es efectiva en el tratamiento del dolor crónico (**Patel M y cols., 1989; Junnila SY, 1987; Carlsson CP y Sjölund BH, 1994**). En lo que se refiere al dolor crónico de la FM, algunos estudios han hallado resultados positivos con este tratamiento. Waylonis obtuvo efectos

positivos en el 67% de las pacientes con FM que participaron en su estudio (**Waylonis GW, 1977**). En un estudio randomizado y controlado, se llevó a cabo un tratamiento con electroacupuntura durante 3 semanas en pacientes con FM. El dolor, la rigidez muscular y el bienestar global mejoraron en el grupo experimental en comparación al tratamiento ficticio. Se dio una remisión completa de los síntomas en el 25% de las pacientes del grupo experimental (**Deluze C y cols., 1992**).

Por su parte, Sprott y colaboradores hallaron que 6 sesiones semanales de acupuntura disminuían el número de puntos gatillo y el dolor en pacientes con FM (**Sprott H y cols., 1998**). Los niveles séricos de serotonina aumentaron tras el tratamiento, sugiriéndose una potencial explicación fisiológica en relación a la remisión del dolor.

Berman y colaboradores revisaron 7 estudios de acupuntura en pacientes con FM. El uso de esta modalidad terapéutica aumentaba el umbral de dolor y disminuía las puntuaciones de dolor y la medicación (**Berman BM y cols., 1999**).

Sólo existen tres estudios randomizados y controlados que valoren los efectos de la acupuntura en pacientes con FM (**Assefi N y cols., 2005; Harris R y cols., 2005; Martin D y cols., 2006**). Assefi y colaboradores hallaron resultados positivos cuando compararon acupuntura verdadera con falsa (**Assefi N y cols., 2005**). Por su parte, Harris y colaboradores demostraron que

el estímulo que supone la aguja ya induce mejoras independientemente de su localización o de cualquier terapia electroestimulativa que se emplee a través de ellas (**Harris R y cols., 2005**). Figuerola y colaboradores también encontraron que inyecciones sin fármaco o con placebo inducían mejoras en pacientes con FM (**Figuerola ML y cols., 1998**). A su vez, se ha sugerido que el efecto de la inserción de agujas aumenta el flujo sanguíneo en pacientes con FM (**Sandberg M y cols., 2004**).

2.8.2.2 Quiropraxia

La quiropraxia se engloba dentro de las denominadas terapias manipulativas y defiende una visión holística del organismo humano. Busca el establecimiento de la salud mediante la manipulación de ciertos órganos, especialmente de la columna vertebral. La quiropraxia o quiropráctica es un sistema terapéutico basado en la teoría de que las enfermedades son consecuencia de un trastorno en la inervación de los tejidos. Se concibe al cuerpo humano como una densa red de fibras nerviosas que están interconectadas en un circuito común que parte del cerebro, llega a todas las células del organismo y vuelven al SNC. Afecciones leves de los nervios pueden dar lugar a disfunciones de los órganos y de los tejidos que inerva. Así, pequeños traumatismos, defectos posturales o movimientos incoordinados, entre otros, pueden ser el origen de subluxaciones vertebrales que podrían causar microlesiones en estos nervios.

La quiropraxia retoma una convicción característica de numerosas corrientes médicas heterodoxas: la enfermedad es una respuesta natural del organismo a una situación anormal. Desde un punto de vista terapéutico, el objetivo debe ser mejorar los recursos espontáneos del cuerpo para hacer frente a la enfermedad.

Existe un estudio piloto sin grupo control que demostró que la quiropraxia disminuyó el dolor en pacientes con FM (**Blunt KL y cols., 1997**). También, Gamber y colaboradores hallaron que la manipulación osteopática reducía la depresión, la intensidad del dolor y la cantidad de medicación analgésica en pacientes con FM (**Gamber RG y cols., 2002**). Aún existe, no obstante, una débil evidencia científica para recomendar esta modalidad terapéutica como parte del tratamiento habitual en pacientes con FM (**Goldenberg DL y cols., 2004**). Burckhardt añade que incluso la acupuntura y la quiropraxia han demostrado efectos adversos para pacientes con FM (**Burckhardt CS, 2002**). Además, las terapias alternativas y complementarias resultan ser costosas, especialmente si el tratamiento es largo.

2.8.2.3 Fototerapia

Puede entenderse la fototerapia como el empleo de la luz para tratar una enfermedad. Puede incluirse luz ultravioleta, luz coloreada o luz láser de baja intensidad. Existen escasos estudios que hayan utilizado esta modalidad terapéutica para pacientes con FM. Pearl y colaboradores no hallaron

diferencias en dolor, humor y patrón del sueño en pacientes con FM que recibieron fototerapia en comparación a las que no (**Pearl SJ y cols., 1996**). Parece difícil poder encontrar una relación lógica entre posibles beneficios de la luz para esta enfermedad.

2.8.2.4 Biofeedback

El *biofeedback* es una técnica que emplea instrumentos para proporcionar estímulos de retroalimentación provenientes de la función corporal que interesa modificar. Por ejemplo, técnicas de reducción del estrés con retroalimentación proveniente de monitores psicofisiológicos.

La mayor parte de los estudios de biofeedback han sido desarrollados utilizando la EMG (**Ferraccioli L y cols., 1987; Sarnoch H y cols., 1997; Mur E y cols., 1999; Drexler AR y cols., 2002**). Se han descrito mejoras en autoeficacia, alteraciones del sueño, dolor a la presión en puntos gatillo y cefalalgia. Sólo un estudio ha sido aleatorizado y con grupo control (**Ferraccioli L y cols., 1987**). El grupo que recibió biofeedback verdadero mejoró el índice de puntos gatillo, el dolor medido con EVA, la rigidez muscular matutina y los síntomas autoreferidos de la FM en comparación al grupo control. Los buenos resultados se mantuvieron durante 6 meses.

Otros estudios han comparado los efectos de ejercicio físico versus biofeedback (**Buckelew SP y cols., 1998; Van Santen M y cols., 2002b**). Se

concluye que los efectos del biofeedback combinado con ejercicio son más beneficiosos que ambos tratamientos por separado. La combinación de biofeedback y ejercicio fue superior a la educación para la salud.

2.8.2.5 Campos magnéticos

La terapia magnética es popular en la Medicina alternativa, en especial para el tratamiento del dolor crónico. Dos estudios randomizados y controlados se han llevado a cabo usando campos magnéticos estáticos para el tratamiento de la FM (**Colbert AP y cols., 1999; Alfano AP y cols., 2001**). Se midió el dolor, el sueño y la fatiga mediante la EVA, así como la distribución de dolor en el cuerpo y la funcionalidad diaria. Tras 16 semanas durmiendo en un colchón magnético todas las pacientes experimentaron mejorías significativas en dichas variables (**Colbert AP y cols., 1999**). Los sujetos del grupo control mostraron sólo mejorías en la fatiga al levantarse.

Por su parte, Alfano y colaboradores hallaron una disminución de la intensidad del dolor, recuento de puntos gatillo y aumento de la funcionalidad tras 6 meses de intervención con almohadillas magnéticas (**Alfano AP y cols., 2001**). Sin embargo, solamente la disminución de la intensidad del dolor fue significativa cuando se comparó con un grupo que utilizó una almohadilla magnética falsa. Se necesitan más estudios antes de poder recomendar esta terapia como opción válida en el tratamiento de la FM.

2.8.2.6 Electroterapia

La electroterapia es aquella modalidad terapéutica que emplea la electricidad. No existen muchos estudios desarrollados específicamente sobre la electroterapia. Almeida y colaboradores, estudiaron la combinación de ultrasonidos y corrientes interferenciales, hallándose mejoras en los niveles de dolor y del sueño en comparación a quienes recibieron un tratamiento falso **(Almeida TF y cols., 2003)**.

2.8.2.7 Masaje

El masaje puede producir exacerbaciones de dolor en pacientes con FM. Es por ello que debe acudir a profesionales adecuadamente formados y con experiencia. El protocolo terapéutico debe ser progresivo, cuidadoso y estrictamente controlado. Dos estudios randomizados y controlados observaron mejorías al aplicar terapia de masaje a personas con FM. En el primero **(Brattberg G, 1999)**, 48 pacientes fueron randomizados en dos grupos: masaje del tejido conectivo o un control que consistió en no recibir intervención o formar parte de un grupo de discusión. De entre las pacientes que recibieron masaje, el dolor disminuyó un 85%, mientras que un 30% de ellas disminuyeron el uso de analgésicos. La depresión y la calidad de vida mejoraron, pero no hubieron cambios en el sueño, la capacidad para desarrollar actividades de la vida diaria y la ansiedad. Por su parte, Alnigenis y colaboradores no hallaron diferencias en cuanto a dolor, depresión, calidad de vida y otras variables tras aplicar masaje **(Alnigenis MNY y cols., 2001)**, pero

si encontraron mejoras en la movilidad. Resaltar que en ambos estudios se dieron altas cifras de abandono. Por lo general, se considera el masaje como de evidencia débil para recomendarlo como terapia alternativa en el tratamiento sintomático de la FM.

2.8.2.8 Educación sanitaria

Según la *Arthritis Health Professional Association* (citada en **Burckhardt CS, 2002**), la educación para la salud del paciente puede considerarse como aquel conjunto de “experiencias de aprendizaje planificadas y organizadas diseñadas para facilitar la adopción voluntaria de comportamientos y creencias que conduzcan a la salud”.

Los estudios que no aplican la educación sanitaria en monoterapia no nos permiten diferenciar si los beneficios observados son debidos a la propia educación. Afortunadamente, existen muchos estudios que evaluaron aisladamente esta modalidad terapéutica y que permitieron demostrar los beneficios que causa en estas pacientes. La realidad clínica, sin embargo, es distinta en tanto que los programas de tratamiento son multidisciplinarios e integrales, y ello implica la combinación de terapias en el manejo de la FM. Por tanto, estudios que hayan combinado diferentes tipos de tratamientos son igualmente necesarios e igualmente útiles una vez se han demostrado los beneficios de un tratamiento en monoterapia.

Los métodos empleados para las sesiones de educación para la salud son variados: encuentros individuales o grupales, materiales escritos, audio y vídeo así como páginas Web. El manejo ideal en pacientes con FM es aquél multidisciplinar que fomenta la autoeficacia, es decir, la autopercepción de la capacidad para desarrollar actividades. La educación de la paciente con FM no debe ser informal, con meras conversaciones entre pacientes o con el terapeuta, sino mediante programas organizados que aporten información, faciliten el cambio de comportamientos y mejoren los síntomas. La información teórica en FM gira en torno a los síntomas de la enfermedad, el estrés, las opciones de tratamiento tanto farmacológicas como no farmacológicas, los beneficios del ejercicio físico, la autoeficacia y las estrategias de automanejo. Las sesiones con profesionales de la salud, donde se da información y se practica el manejo del dolor y del estrés, han demostrado ser muy beneficiosas. Estas estrategias les darán mayor sensación de control y reducción de dolor y fatiga. Los resultados se mantienen hasta 3 y 12 meses después de la terapia (**Goldenberg DL y cols., 2004**). El terapeuta debe entender que las pacientes con FM pueden estar en diferentes estadios de preparación psicofísica para aprender o adaptar sus conductas, y ello es crucial para garantizar un buen resultado del tratamiento.

La educación del paciente con FM ha generado bastante interés en los últimos años. Hay fuerte evidencia científica que la educación de estas pacientes de manera extensiva o intensiva es efectiva en su tratamiento. Estudios randomizados y controlados compararon la educación sanitaria con pacientes

en lista de espera sin recibir tratamiento o con pacientes controles recibiendo estiramientos. La educación fue aplicada a través de clases, material escrito, discusiones grupales y demostraciones prácticas. La duración de las intervenciones estuvo entre 6 y 17 sesiones. Los grupos que recibieron educación mejoraron en uno o más de las siguientes variables: dolor, sueño, fatiga, autoeficacia, calidad de vida y test de 6 minutos caminando (**Burckhardt CS y Bjelle A, 1994; Burckhardt CS y cols., 1994; Nicassio PM y cols., 1997; King S y cols., 1999; Alamo M y cols., 2002**). Los cambios en el grupo que recibió la educación se mantuvieron durante 3 a 12 meses.

Otro estudio aplicó a 100 pacientes un programa de educación sanitaria multidisciplinar durante un día y medio, y demostró mejoras significativas tras un mes de finalizar el tratamiento en las puntuaciones del FIQ, severidad del dolor, fatiga, fatiga matutina, rigidez, ansiedad y depresión (**Pfeiffer A y cols., 2003**).

Gowans y colaboradores hallaron mejoras en el test de caminar 6 minutos, el bienestar global, la fatiga, la autoeficacia y el conocimiento teórico de la enfermedad tras 6 semanas de intervención (**Gowans SE y cols., 1999**). También, King y colaboradores demostraron que las pacientes que fueron sometidas a un programa de 12 semanas de ejercicio físico y educación sanitaria mejoraron su habilidad para afrontar sus síntomas (**King SJ y cols., 2002**). En esta misma línea, Mannerkorpi y colaboradores estudiaron los efectos de un programa de ejercicio acuático y educación sanitaria de 6 meses

de duración en pacientes con FM (**Mannerkorpi K y cols., 2000**). Encontraron beneficios significativos en las puntuaciones del FIQ, test de 6 minutos caminando, severidad del dolor, funcionalidad física y social, distrés psicológico, calidad de vida y fuerza de prensión manual.

2.8.2.9 Tratamiento cognitivo-conductual

La actitud de la paciente es uno de los condicionantes más importantes para predecir el éxito que tendrán las terapias que se le apliquen. Las pacientes deben poner de su parte y esforzarse para controlar su condición, de lo contrario, sus probabilidades de mejora disminuyen. Si una persona presenta una actitud negativa (victimismo, desesperación) es menos probable que intente buscar ayuda profesional. Una inadecuada actitud no permite creer en las terapias que se aplican y resta, por tanto, potencial beneficio del tratamiento.

Existe fuerte evidencia científica de que la terapia psicológica y comportamental, especialmente la TCC, es efectiva para el tratamiento de pacientes con FM. Esta terapia puede ayudar a aquellas personas con una actitud negativa y con un afrontamiento de la enfermedad erróneo que les predispone a padecerla aún más. Según Burckhardt, estas estrategias tienen 3 objetivos principales: (1) ayudar a las pacientes con FM a entender los efectos que la cognición (pensamientos, creencias, expectativas) y los comportamientos tienen sobre sus síntomas, (2) enfatizar el rol importante que

la persona afectada de FM tiene a la hora de controlar sus síntomas i (3) enseñar sistemáticamente técnicas específicas de manejo cognitivo y conductual (**Burckhardt CS, 2002**).

Una de las técnicas de comportamiento más útiles es aprender a priorizar el tiempo y las actividades, de manera que se halle un equilibrio entre trabajo, actividades de tiempo libre y actividades de la vida diaria. El terapeuta debe enseñar a retomar las tareas diarias y cambiar su autocrítica cuando las cosas no van como iban antes, y reducir la atención prestada a los síntomas y focalizarla en el cumplimiento de objetivos.

La TCC mejora la depresión, el dolor y la puntuación total en el FIQ. Existen muchos estudios que han examinado los efectos de esta terapia (**Nielson WR y cols., 1992; White KP y Nielson WR, 1995; Wigers SH y cols., 1996; Creamer PA y cols., 1998; Singh BB y cols., 1998**). La duración del tratamiento fue entre 6 y 14 semanas. Todos los estudios excepto uno hallaron cambios significativos en puntos dolorosos, puntuación de dolor y afrontamiento y conductas de dolor. Tres hallaron cambios significativos en puntuación de depresión y dos en la puntuación global del FIQ. Tres de ellos realizaron un seguimiento a largo plazo, y dos de estos tres mantuvieron las mejoras durante 6 (**Creamer PA y cols., 1998**) y 30 meses (**White KP y Nielson WR, 1995**). En cambio, Wigers y colaboradores no encontraron un mantenimiento de los beneficios en su seguimiento a largo plazo (**Wigers SH y cols., 1996**).

Estos resultados aportan evidencias convincentes de que la TCC produce beneficios en las pacientes con FM. Los protocolos incluyen, básicamente, educación para reconocer patrones de pensamiento no adaptativos y entrenamiento de técnicas cognitivas. Son ejemplos reestructurar patrones de pensamiento negativos, practicar en la consecución de objetivos y practicar en estrategias de relajación a lo largo de un período concentrado de tiempo.

En la TCC es importante el trabajo multidisciplinar. En este método, el psicólogo tendrá un papel protagonista, pero deberá coordinar a los demás profesionales de la salud para que, en equipo, se cree un contexto de entendimiento, empatía y escucha hacia la paciente. Creado el contexto adecuado, se iniciará la propia TCC. Debe proporcionársele a la enferma las herramientas necesarias para que cambie el planteamiento con el que afronta la enfermedad. Debemos poner en duda sus pensamientos negativos y hacer que se replantee ciertas creencias, pensamientos y actitudes. Es un proceso lento que proporciona beneficios por sí mismo y, además, fomenta el éxito de las otras terapias. Holdcraft y colaboradores publicaron una extensa revisión sobre las terapias alternativas en pacientes con FM (**Holdcraft LC y cols., 2003**).

2.8.2.10 Ejercicio físico

El ejercicio físico resulta ser una de las terapias más efectivas en el tratamiento de la FM. Es un apartado de gran interés para esta Tesis Doctoral, no solamente porque aporta luz a tan importante terapia de la FM, sino también porque establece las bases sobre las que se sustentan los estudios que se presentarán.

Es común utilizar palabras como deporte, actividad física o ejercicio físico como sinónimos, cuando no lo son. El deporte es la realización de una actividad física sujeta a una reglamentación con una federación que se encarga de controlarlo y regularlo. El término actividad física es más genérico, e implica cualquier movimiento corporal sin el objeto de mejorar la salud o forma física. En cambio, el ejercicio físico se entiende como el conjunto de movimientos corporales que se realizan para mantener o mejorar la forma física o la salud. Por tanto, salir a correr por el bosque no puede ser considerado como deporte sino como ejercicio físico. Del mismo modo, correr para subir a un autobús no es ejercicio físico sino actividad física. Tanto la actividad física como el ejercicio físico conllevan un movimiento corporal no sometido a ninguna reglamentación ni federación deportiva.

Los puntos que se considerarán en este apartado incluyen:

- La evaluación inicial.
- Principios de prescripción de ejercicio físico en pacientes con FM.
- Efectos beneficiosos del ejercicio físico en pacientes con FM.
- Efectos adversos del ejercicio físico en pacientes con FM.
- Ejercicio aeróbico para pacientes con FM.
- Entrenamiento de fuerza muscular en pacientes con FM.
- Trabajo de amplitud de movimiento (ADM) en pacientes con FM.
- Trabajo del equilibrio en pacientes con FM.
- Trabajo de relajación en pacientes con FM.
- Ejercicio acuático en pacientes con FM.
- Combinación de terapias de ejercicio físico en pacientes con FM.

Es siempre conveniente diseñar sesiones con un gran componente lúdico para evitar la monotonía, fomentar la diversión y asegurar la adhesión al programa. Una buena estrategia terapéutica de ejercicio físico son los juegos y las formas jugadas, pues nos permite trabajar a la vez la condición aeróbica, la tonificación muscular y la amplitud de movimiento, por poner algún ejemplo. Cierta grado de competitividad en los ejercicios puede resultar adecuado para que las pacientes se esfuercen en las sesiones. La intensidad del ejercicio no debe ser excesiva y debe controlarse estrictamente para evitar la aparición de brotes de dolor en estas pacientes (**Clark SR y cols., 2001**).

Los brotes de dolor ante el ejercicio físico en pacientes con FM dependen básicamente de dos factores: intensidad del ejercicio y tiempo de recuperación. Si la intensidad del ejercicio es demasiado elevada, aunque el tiempo de recuperación sea muy largo, es muy probable que sobrevenga un brote de dolor. Intervenciones con intensidades altas de ejercicio aumentan el agotamiento y empeoran los síntomas. La intensidad de ejercicio debe ser muy progresiva y el tiempo de recuperación adecuado para que el sistema musculoesquelético pueda adaptarse a los estímulos.

Los programas de ejercicio físico deben estar diseñados e individualizados en función de la enfermedad y de la propia paciente. El tipo, la duración, la frecuencia, la intensidad y la progresión del ejercicio deben estar adaptados a cada caso en particular, siempre bajo unos principios generales que contribuyen a que las pacientes puedan beneficiarse de esta terapia. La progresión de los ejercicios debe ser lenta, a lo largo de meses más que semanas o días. Así, la frecuencia, duración e intensidad del ejercicio, y el número de repeticiones, series y descansos entre ellas debe ser modificado a lo largo de semanas y no en cada sesión.

Para conseguir una adecuada individualización es importante que se tengan en cuenta las preferencias de las pacientes. La relación terapeuta-paciente no debe ser unidireccional, en la que el primero tiene establecido un plan terapéutico que cree infalible y que no piensa modificar, sea cual sea la opinión del segundo. Cada programa de ejercicio físico debe ser desarrollado entre el

paciente y el terapeuta, bajo los principios que establece este último, pero teniendo en cuenta las preferencias, las preocupaciones y la voluntad de la paciente. El interés por la paciente en su conjunto fomenta la confianza y la exteriorización de las emociones. Tener en consideración el componente social y la autoeficacia de estas pacientes incrementa notablemente la adhesión a los programas de ejercicio físico. Un adecuado contexto promueve que se obtengan los beneficios que el ejercicio físico pueda causar. El programa debe estar adaptado al estado físico, psíquico y social de las pacientes.

Para Jones y Clark, el músculo descondicionado es más propenso a sufrir microtrauma muscular que puede crear un círculo vicioso en las pacientes con FM (**Jones KD y Clark SR, 2002**). El descondicionamiento muscular conlleva un músculo más débil, lo cual le hace más propenso a sufrir microtrauma tras un ejercicio ligero. El dolor actuaría como inhibidor de toda conducta de ejercicio, provocando aún más descondicionamiento que el inicial. El microtrauma causa dolor por sí solo y podría desencadenar dolor difuso mediante desórdenes en procesos centrales. Un mayor condicionamiento muscular aumentará el umbral de dolor del músculo y hará que sea menos vulnerable ante estímulos externos tan simples como las actividades de la vida cotidiana.

La respuesta al ejercicio físico de las pacientes con FM depende de varios factores: grado de afectación de la FM, edad de las pacientes, nivel de

condición física, intensidad del ejercicio, adecuación en la individualización o el componente excéntrico de la contracción que tiene el ejercicio, entre otros.

Jones y colaboradores han publicado recientemente una revisión de artículos que emplearon intervenciones de ejercicio físico en pacientes con FM (**Jones KD y cols., 2006**). Los autores hallaron 46 artículos publicados entre 1988 y 2005, comprendiendo un total de 3035 sujetos. Un total de 24 estudios aplicaron intervenciones con ejercicio aeróbico, 5 aplicaron un entrenamiento de fuerza, 4 emplearon ADM y 3 estudios aplicaron técnicas de relajación, en algún grupo. Un total de 17 estudios combinaron diferentes modalidades de ejercicio en un mismo grupo de pacientes. Así mismo, 9 estudios emplearon la educación para la salud y 12 la terapia acuática en alguno de los grupos de intervención.

Las intervenciones de ejercicio aeróbico han incluido ejercicios con bicicleta, correr, caminar (en tierra o en tapiz rodante), bailes y, más recientemente, ejercicio en agua caliente. El programa más adecuado es aquél que combina los distintos tipos de ejercicio, aunque no siempre se disponen de las instalaciones ni del tiempo necesario.

Investigar los efectos de un tipo de ejercicio concreto, o comparar uno con otro tiene interés en tanto que permite conocer si es eficaz para pacientes con FM. No obstante, cuando ya existe suficiente evidencia científica que demuestra

que un tipo de ejercicio es eficaz, la combinación en un mismo grupo de distintas terapias es una estrategia con mayor aplicación clínica.

Por otro lado, la comparación entre distintos tipos de ejercicio aeróbico tiene un gran interés, pues nos permite ampliar el repertorio de opciones terapéuticas que podemos ofrecer a las pacientes con FM y adoptar una u otra modalidad en función de cada persona. Por lo general, no existe un tipo de ejercicio aeróbico que sea muy superior a otro, aunque recientemente se está comprobando como la terapia acuática es altamente beneficiosa para personas con FM. La elección se hará, por tanto, en función de las preferencias de las pacientes y de las instalaciones de que dispongamos.

La evaluación inicial

La evaluación inicial es la fase previa al diseño del programa de ejercicio físico. Comprende el conjunto de acciones destinadas a recabar información de todas las dimensiones del ser humano. Posibilita que la intervención que apliquemos a las pacientes con FM sea individualizada y adaptada a sus necesidades. Por otro lado, contribuye a no pasar por alto ninguna enfermedad o patología que pudiera tener implicaciones para el ejercicio. Debe tenerse en cuenta que la gran mayoría de las enfermas con FM no presentan únicamente el dolor musculoesquelético entre sus síntomas.

Una completa historia clínica es el primer paso a desarrollar en la evaluación inicial. La información más importante que debe obtenerse hace referencia a: las características de su enfermedad (grado de afectación de FM, años de evolución de su enfermedad, o nivel de autoeficacia), antecedentes patológicos y de ejercicio físico, patologías actuales asociadas, medicación actual y situación psicosocioemocional.

El SFC, la depresión, tendinosis, gonartrosis, coxartrosis, síndrome del túnel carpiano, síndrome del colon irritable o hernias discales son algunas de las patologías asociadas más frecuentemente a la FM. Todas ellas tienen, juntamente con la situación psicosocioemocional de la paciente, implicaciones para el ejercicio físico. Valga como ejemplo la prescripción de actividad acuática en piscinas poco profundas (menor sobrecarga articular) para pacientes con gonartrosis. Además, la comorbilidad cardiovascular, metabólica, hepatorenal, neurológica o respiratoria no debe pasarse por alto porque podría poner en peligro la salud de la paciente.

Es imprescindible conocer los antecedentes de ejercicio físico que tienen las pacientes. La participación previa en sesiones de ejercicio físico nos puede proporcionar valiosa información para que el programa que pretendemos diseñar se adapte perfectamente a nuestra paciente. Conocer el tipo de ejercicio físico que desarrolló, sus ejercicios preferidos o ejercicios que causaron brotes de dolor, entre otra información, es crucial en la evaluación inicial. Si se conocen los antecedentes de ejercicio físico se puede, por

ejemplo, conocer qué pacientes pueden estar a riesgo de sufrir exacerbaciones de dolor con el trabajo muscular excéntrico. Una opción es elaborar un cuestionario en el que se pregunte a la paciente por las actividades que más dolor le producen y, entre ellas, incluir algunas cuyo componente de contracción excéntrica sea muy claro. Algunas actividades con fuerte componente de contracción excéntrica podrían ser bajar escaleras o cuestas, pasar el aspirador o hacer movimientos con los brazos por encima de los hombros. Problemas con estos ejercicios pueden implicar una susceptibilidad a la contracción excéntrica y debe tenerse en consideración para evitar en lo posible el microtrauma muscular.

En la anamnesis debe preguntarse por las actividades cotidianas que la persona hace habitualmente, incluyendo las del trabajo y tiempo libre. Ello es un indicativo del nivel de actividad física diaria de base de la que parte la paciente. Además, es una referencia para nuestro programa de ejercicio con gran repercusión sobre la funcionalidad diaria de las pacientes de FM.

Otro dato de interés a recoger en la anamnesis sería las expectativas que las pacientes depositan en los programas de ejercicio físico. Es decir, hasta qué punto la paciente cree que el ejercicio físico puede beneficiarles. Esta información puede condicionar la retroalimentación que el terapeuta aporte a su paciente e informa de la predisposición que la paciente pueda tener para esta terapia. El cumplimiento y los efectos positivos están condicionados, entre otros

factores, por la predisposición que las afectadas de FM muestran hacia el tratamiento.

La exploración física es determinante para conocer los puntos dolorosos y el nivel de condición física de la paciente. La presencia de puntos de dolor miofascial puede restringir la capacidad para desarrollar ejercicio, por sus niveles inaceptables de dolor, y deben ser tratados antes de iniciar cualquier programa. Es también crucial un completo examen físico de los puntos gatillo que específicamente presentan nuestras pacientes (número y localización). También, cualquier punto generador de dolor originado en la patología asociada, como pudieran ser la artritis o la tendinitis. Si no se tiene en cuenta esta información puede desencadenarse sensibilización central (**Bennett RM, 1999b**).

En la exploración física merece especial mención estudiar el equilibrio. Problemas de equilibrio incrementan el riesgo de caídas y la inseguridad de la paciente en la realización de ejercicio físico. Es decir, las alteraciones del equilibrio tienen graves repercusiones sobre la autoeficacia de las pacientes. Ante dichas alteraciones es conveniente destinar una parte del programa a diseñar ejercicios específicos dedicados al trabajo del equilibrio. También, los cambios en la presión arterial deben determinarse mediante un test de inclinación, ya que una intolerancia ortostática significativa está asociada con un incremento de fatiga post-ejercicio (**Jones KD y Clark SR, 2002**), que podría mejorarse con un tratamiento adecuado.

El nivel de condición física inicial debe conocerse tanto para diseñar el programa como para establecer la progresión y evaluar los resultados. Datos sobre la frecuencia cardiaca máxima (FCM), bien teórica o real, el Vo2max, bien teórico o real, así como otras variables relacionadas con la fuerza o la ADM deben ser determinados en la evaluación inicial. Todos estos datos nos permitirán para controlar la intensidad de las sesiones. Conocer el nivel inicial de condición física nos permite demostrar a la paciente sus mejoras. Si mostramos visualmente datos objetivos de mejoría a las pacientes, podemos incrementar su autoeficacia y adhesión al ejercicio físico. Por ejemplo, mostrándole una comparación en gráficos de la evolución de la frecuencia cardiaca ante un determinado test.

A largo plazo, las personas que son capaces de hacer ejercicio físico de manera regular tienen menor impacto de la FM en sus vidas. Si la paciente se somete a sesiones de ejercicio físico sin una adecuada evaluación inicial y sin un adecuado diseño y control del programa, su dolor probablemente pueda empeorar. Por eso es recomendable no prescribir ninguna pauta de ejercicios hasta que se haya hecho una entrevista exhaustiva a la paciente, tengamos el máximo de información posible y la persona está informada y concienciada de la necesidad de poner de su parte y cumplir con el programa.

Jones y Clark aportan un ejemplo de lo que sería una evaluación inicial (**Jones KD y Clark SR, 2002**). Podría emplearse una primera visita para hacer una

valoración e inicio de la educación sanitaria de la enfermedad, así como una discusión de las expectativas que la paciente tiene frente al programa. Posteriormente sería conveniente, en sucesivas visitas, enfocar un manejo médico óptimo (tratamiento del dolor, la fatiga, el sueño, y las alteraciones del ánimo). Cuando la paciente esté en una condición física y psicosocioemocional estable, se puede iniciar la discusión de cómo incrementar su nivel de actividad física diaria (no de ejercicio físico) sin peligro a crear microtraumas. Se puede profundizar en la educación de cómo evitar el trabajo excéntrico y en los ajustes de los medicamentos. Tras una completa evaluación inicial, se está en disposición de diseñar un programa de ejercicio físico individualizado que debe regirse por unos principios de prescripción de ejercicio físico en pacientes con FM.

Principios de prescripción de ejercicio físico en pacientes con FM

Jones y Clark resumen algunos principios en la prescripción de ejercicio físico en paciente con FM (**Jones KD y Clark SR, 2002**).

Minimizar el microtrauma muscular

-Es importantísimo evitar el microtrauma muscular y sobreentrenamiento, ya que ello podría dar una disminución del rendimiento, depresión, respuesta hormonales al estrés deterioradas, infecciones y mayor susceptibilidad al dolor muscular (**Budgett R, 1998; Suzuki K y cols., 1999; Smith LL, 2000**).

-El microtrauma muscular aumenta el dolor localizado y podría desencadenar dolor generalizado por sensibilización central (**Bennett RM, 1999a**).

-Mantener una intensidad baja y evitar en lo posible la contracción excéntrica disminuyen las probabilidades de crear un microtrauma muscular en las pacientes con FM (**Clarkson PM y Newham DJ, 1995**).

Minimizar la sensibilización central

-Las sensaciones aferentes provenientes del músculo en activo es un potencial efector de la sensibilización central (**Weigent DA y cols., 1998; Bennett RM, 1999a**).

-Cuando el movimiento empeora el dolor, se abandona el ejercicio, el músculo se vuelve más descondicionado y, por tanto, más propensos al dolor y a crear sensaciones aferentes desagradables.

-Debe encontrarse el equilibrio correcto entre intensidad y tiempo de recuperación del ejercicio físico para inducir beneficios sin aumentar la sensibilización central.

Enfatizar ejercicios de baja intensidad

-Es fundamental empezar un programa de ejercicio físico a baja intensidad, con una progresión gradual a lo largo de meses más que de semanas.

-El inicio y mantenimiento de actividades de baja y moderada intensidad podría no dar cambios en marcadores fisiológicos como FC o Vo2max, pero minimizaría el progresivo descondicionamiento y empeoramiento de la calidad de vida, según la *American College of Sports Medicine* (ACSM) (**ACSM, 1998a**).

-Intensidad moderada = 3 – 5,9 *Metabolic Equivalent Tax* (METs) (**ACSM, 1998b**).

-Intensidad baja = 1'6 – 3 METs.

Fletcher y colaboradores aportan algunos ejemplos de actividades de intensidad baja y moderada (**Fletcher GF y cols., 1995**).

Actividades Ligeras	Intensidad (METs)	Actividades Moderadas	Intensidad (METs)
Cocinar	2	Calisténicos (sin peso)	4
Cayac (recreativo)	2,5	Bicicleta (recreativo)	3,5
Baile, suave	2,9	Jardinería	4,4
Golf (con carro)	2,5	Golf (sin carro)	4,9
Piano	2,3	Nadar suave	4,5
Escribir	1,7	Caminar a 4,8 km/h	3,3
Caminar a 3 km/h	2,5	Caminar a 6,5 km/h	4,5

Tabla 4. Intensidad de ejercicio para diferentes actividades.

Reconocer la necesidad de individualizar

-La FM es muy heterogénea en su gravedad clínica.

-Individualizar el tratamiento mediante ejercicio físico aumentará la probabilidad de adhesión al programa y las mejoras obtenidas (**Clark SR, 1994**).

Maximizar la autoeficacia

-La autoeficacia puede entenderse como la autovaloración de la propia capacidad para desarrollar o llevar a cabo una actividad.

-La sensación de control es vital para la salud psíquica y física (**Bandura A, 1997**). Ello podría explicar en parte porque en la FM las alteraciones psíquicas son tan comunes.

-Un programa individualizado que no incrementa el dolor, aumenta la autoeficacia y la adhesión (**Lorig K y cols., 1989; Fitzgerald ST, 1991**).

-La autoeficacia ha sido identificada como la variable más potente en predecir el inicio y mantenimiento del ejercicio físico (**Dzewaltowski DA, 1989; McAuley E, 1992**).

Efectos beneficiosos del ejercicio físico en pacientes con FM

Clark y colaboradores resumieron en su artículo los efectos beneficiosos y adversos del ejercicio físico en pacientes con FM (**Clark SR y cols., 2001**).

-El ejercicio físico estimula la secreción de endorfinas/enkefalinas, que producen efectos beneficiosos sobre el ánimo y dolor.

-Los efectos beneficiosos del ejercicio físico en pacientes con FM dependen, no solamente de la edad, nivel de condición física, o grado de contracción excéntrica, sino también de la frecuencia de ejercicio, ritmo de la progresión, el estado hormonal anabólico u otros factores negativos como la obesidad, artritis o enfermedades musculares concomitantes.

-Hay evidencias de que el ejercicio físico se asocia a una reducida percepción del dolor y una disminución del umbral de dolor (**Paulev PE y cols., 1989; Guieu R y cols., 1992; Koltyn KF y cols., 1996**).

-Aunque las endorfinas se secretan con el ejercicio agudo (**Goldfarb AH y Jamurtas AZ, 1997**), probablemente no son el único mecanismo que induce analgesia en dicho ejercicio (**Grossman A y Sutton JR, 1985; Paulev PE y cols., 1989; Koltyn KF, 2000**).

-Durante un ejercicio de intensidad progresiva, las endorfinas comienzan a aumentar a partir del umbral anaeróbico (producción de lactato). En condiciones estables de ejercicio, las endorfinas aumentan cuando la duración del ejercicio excede la hora (**Schwarz L y Kindermann W, 1992**). No obstante, es posible que personas desentrenadas logren la liberación de endorfinas a mucha menos duración e intensidad de ejercicio (**Goldfarb AH y Jamurtas AZ, 1997**). Esta respuesta resta por ser estudiada en pacientes con FM, pero sí da un soporte teórico para la realización de ejercicio en esta población.

-Hay pruebas en las que el ejercicio beneficia el sueño en individuos sanos y en aquellos con problemas de sueño (**King AC y cols., 1997; Singh NA y cols., 1997**). Las ondas lentas del sueño aumentan con el ejercicio moderado (**Youngstedt SD y cols., 1997; Mizuno K y cols., 1998**), igual que la función

cognitiva (**Williams P y Lord SR, 1997**), el tiempo de reacción (**Rikli RE y Edwars DJ, 1991**) y la creatividad (**Steinberg H y cols., 1997**).

-El ejercicio moderado induce mejoras en el estado de ánimo e incrementa el bienestar psicológico en pacientes con FM (**Partonen T y cols., 1998**).

-El ejercicio físico mejora la ansiedad (**Katula JA y cols., 1999**) y la depresión (**Babyak M y cols., 2000; Hayward LM y cols., 2000**).

-El ejercicio físico mejora la autoeficacia, algo capital en FM. De acuerdo con las teorías del aprendizaje social, las creencias de autoeficacia y las expectativas de resultados (los juicios acerca de las consecuencias de nuestros comportamientos) son determinantes significativos de comportamientos de afrontamiento (**Bandura A y cols., 1987; Marcus BH y cols., 1992**). Por tanto, son muy importantes en los resultados que las pacientes con FM obtienen de los programas de ejercicio físico (**Buckelew SP y cols., 1996**).

-El miedo al dolor es un potente factor inhibitor para conseguir entrar en un régimen de ejercicio físico regular en las pacientes con dolor crónico (**Vlaeyen JW y Linton SJ, 2000**).

-Los sistemas de procesamiento de la información en pacientes con dolor crónico dependen en parte de la predisposición del paciente al dolor y del miedo a sufrirlo (**Asmundson GJ y cols., 1997**).

-Hay buenas pruebas de que el ejercicio físico combinado con TCC es más eficaz en FM que cuando se aplica ejercicio físico aisladamente (**Brown DR y cols., 1995**).

-La propia demostración de que se puede tomar parte en sesiones de ejercicio físico sin un dolor significativo, incrementa la autoeficacia, la propia percepción de las posibilidades que una tiene de permanecer en un programa de ejercicio físico (**Jensen MP y cols., 1991; Marcus BH y cols., 1992**).

-Los procesos de sensibilización central predisponen a las pacientes a sufrir dolor muscular inducido por el ejercicio.

-Empezar un programa de ejercicio físico demasiado pronto, o mal adaptado a estas pacientes les privará de obtener los beneficios propios del ejercicio físico y de una autoeficacia mejorada, aumentando ello el riesgo de abandonar.

-La tan extendida idea de “no dolor, no ganancias”, no debe aplicarse nunca en este grupo de pacientes.

-En individuos sanos, el entrenamiento progresivo reduce la posibilidad de dolor muscular post-ejercicio causado por el microtrauma muscular y sus consecuencias metabólicas (**Balnave CD y Thompson MW, 1993**).

-El entrenamiento aeróbico induce adaptaciones musculares por medio del aumento de enzimas mitocondriales (**Spina RJ y cols., 1996**).

-Se asume que, aunque aún falte clara evidencia científica, un incremento similar en el umbral del microtrauma muscular puede ser alcanzado en las pacientes con FM. Ello podría conseguirse con un desarrollo lento de actividades de resistencia y fuerza, que minimicen el uso de la musculatura excéntrica (**Kuipers H, 1994; Clarkson PM y Newham DJ, 1995**).

-En individuos sanos, el ejercicio físico moderado es un estímulo para la liberación de GH (**Kanaley JA y cols., 1997; Pritzlaff CJ y cols., 1999**). Se ha planteado la hipótesis de que las pacientes con FM podrían presentar una respuesta similar de la GH tras el ejercicio moderado. Recordemos que las pacientes con FM tienen niveles deficientes de GH (**Bennett RM y cols., 1997**). Pero la realidad es que las pacientes con FM incrementan débilmente la secreción de GH tras el ejercicio físico (**Paiva ES y cols., 1999**). Esta falta de respuesta es probablemente el resultado del incremento del tono basal de la hormona somatostatina, inhibidora de la GH, en estas pacientes.

Efectos adversos del ejercicio físico en pacientes con FM

Los efectos adversos potenciales del ejercicio físico en pacientes con FM dependen en gran medida del nivel de condición física del sujeto en relación al nivel de ejercicio aplicado. En definitiva se resume, pues, en la falta de

individualización del programa para las pacientes con FM. Clark y colaboradores propusieron algunos efectos adversos del ejercicio físico en pacientes con FM (**Clark SR y cols., 2001**).

-La FM puede provocar una amplificación de procesos sensoriales (sensibilización central) que representa un factor definitivo para la aparición de dolor post-ejercicio. Así, la propia enfermedad es un factor de riesgo para desencadenar reacciones de dolor, que se añade al propio factor ejercicio como potencial generador de dolor (**Weigent DA y cols., 1998; Bennett RM, 1999a; Henriksson KG, 1999; Graven-Nielsen T y cols., 2000**).

-Experimentalmente se ha comprobado como la inducción de dolor muscular activa núcleos corticales u otras entradas nociceptivas (**Svensson P y cols., 1997**). De hecho, se ha confirmado una mayor activación de núcleos de dolor por neuroimagen en pacientes con FM en comparación a pacientes sanas (**Gracely RH y cols., 2002**). Ello podría predisponer a las pacientes con FM a padecer más dolor post-ejercicio que las personas sanas (**Watkins LR y cols., 1995; Bennett RM, 1996; Olsen NJ y Park JH, 1998**).

-El ejercicio aeróbico supone un estrés fisiológico. La respuesta del cuerpo es similar a los estresantes psicológicos (**Smith LL, 2000**). Una elevación de hormonas que responden al estrés y citoquinas (especialmente la interleucina-6), es un rasgo típico de un ejercicio físico excesivo (**Fielding RA y Evans WJ, 1997; Pedersen BK y cols., 1998**). La magnitud de la respuesta se amortigua

con el ejercicio físico regular. El efecto estresante puede suponer en estas pacientes un empeoramiento de los síntomas. No obstante, el efecto se reduce cuando la intervención de ejercicio físico es adecuada. Resta por conocer si la respuesta de estrés fisiológico también se reduce con el ejercicio físico regular en pacientes con FM.

-Existen ciertas similitudes entre los síntomas de la FM y el conocido como síndrome del sobreentrenamiento. Este síndrome produce fatiga muscular, reducción del rendimiento, depresión, respuesta alterada de las hormonas del estrés, susceptibilidad aumentada del músculo al daño (mayor propensión al microtrauma muscular) e infección (**Budgett R, 1998**). La respuesta endocrina al sobreentrenamiento es similar a la respuesta anormal observada en FM, consistente en una reducción de la actividad autónoma y del eje hipotálamo-hipofisaria y autónoma ante los estresantes (**Lehmann M y cols., 1998; Urhausen A y cols., 1998; Uusitalo AL et al., 1998**). Se ha observado que el microtrauma muscular inducido por el sobreentrenamiento produce afluencia de monocitos y neutrófilos, que eliminan el daño tisular muscular como preludeo a la reparación (**Burckhardt CS, 2002; Lund E y cols., 2003**). Esta reacción de sobreentrenamiento es más fácil que ocurra en sujetos con mala condición física. Se ha demostrado que existe una relación entre el sobreentrenamiento y el dolor muscular causado por el microtraumatismo muscular en pacientes con FM. Pero intentos vigorosos para mejorar la condición física, pueden dar como resultado microtraumas musculares excéntricos en estas pacientes. Por tanto, la progresión del ejercicio físico debe ser muy lenta.

-El daño muscular inicia una respuesta de citoquinas, con producción de grandes cantidades de moléculas pro-inflamatorias como interleucina-1B, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral- α . Se genera una respuesta inflamatoria sistémica (**Clark SR y cols., 2001**), y ello puede suponer un estímulo doloroso.

-Esta respuesta sistémica de las citoquinas tiene amplias consecuencias:

-Inducción de comportamientos de “enfermedad”, que conllevan cambios psicomotores y en el estado de ánimo (**Bennett RM y Clark SR, 1992; Bennett RM y Clark SR, 1997**).

-Cambios en la función hepática mediante sobrerregulación de gluconeogénesis y secreción de proteínas de fase aguda, que llevan a un estado de hipercatabolismo y estimulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenocortical.

-Depresión de la respuesta del sistema inmunitario.

-El ejercicio físico intenso puede inducir alteraciones del sueño, especialmente si se realiza en las 6 horas previas a dormir. El ejercicio físico intenso en individuos desentrenados causa una activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal que reduce el tiempo total de sueño y de ondas lentas, y retrasa el comienzo de la fase REM. No obstante, un nivel apropiado de ejercicio

individualizado resulta en una potenciación de las ondas lentas de sueño y sólo una moderada activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal.

En resumen, un programa de ejercicio no individualizado sin la evaluación inicial completa previa puede desencadenar una reacción neuroendocrina de estrés. Las pacientes que sufren dolor inducido por el ejercicio, a menudo no continúan con las recomendaciones, por consiguiente los resultados son típicamente decepcionantes. Todo programa de ejercicio físico debe tener en consideración que la contracción muscular es un potencial generador de dolor en estas pacientes, y que existe el riesgo de la sensibilización central. Una vez se ha tomado en consideración toda la información tratada hasta el momento, el terapeuta está en condiciones de diseñar y llevar a cabo las sesiones de ejercicio físico basadas en ejercicio aeróbico, entrenamiento de fuerza muscular, ADM, equilibrio y relajación.

Ejercicio aeróbico para pacientes con FM

El ejercicio aeróbico es aquél que se desarrolla a una intensidad que permite mantener el ejercicio durante periodos largos de tiempo. Es el tipo de ejercicio físico que ha demostrado tener un mayor nivel de evidencia científica para eficacia en el tratamiento de la FM (**Goldenberg DL y cols., 2004**), aunque los beneficios no son mantenidos si se abandona la práctica del ejercicio.

El entrenamiento aeróbico o cardiovascular puede realizarse caminando, en bicicleta, con bailes sin impacto, mediante formas jugadas o mediante ejercicio acuático.

El ejercicio aeróbico previene y trata enfermedades cardiovasculares. Se ha recomendado su práctica regular en pacientes con diversas enfermedades y en personas sanas. La ACSM recomienda la realización de un mínimo de 30 minutos de ejercicio físico de intensidad moderada 3 veces por semana (**ACSM, 2006**), aunque estas recomendaciones son para la población en general y a nivel de prevención y mejora de la salud. Cuando hablamos de FM debemos adaptar estas recomendaciones a lo que es mejor para la enfermedad y para cada paciente. El método para programar las sesiones de ejercicio debería basarse en los estudios realizados con estas pacientes, que nos serán muy útiles para determinar la intensidad, frecuencia, duración, progresión y tipo de ejercicio a diseñar. Con las intervenciones publicadas y un exhaustivo estudio de cada paciente, estaremos en condiciones de prescribir ejercicio físico de manera individualizada. Una mala condición cardiovascular no sólo predispone a padecer patologías, sino que conlleva una mala condición muscular que predispone al microtrauma, dolor muscular inducido por el ejercicio y a la fatiga.

La prescripción debe potenciar los ejercicios con carga pero sin impacto, como caminar, bicicleta o actividades acuáticas. Debe tomarse especial precaución con la bicicleta porque puede agravar los puntos gatillo de los glúteos, y puede

dar cialgias. Caminar tiene la ventaja de no requerir un equipamiento adicional. No obstante, antes de caminar, la paciente debe ser capaz de levantarse de una silla y mantener el tronco estable. Sino, debería iniciarse un programa de tonificación adecuado. Caminar tiene el beneficio añadido que tonifica la musculatura estabilizadora que soporta la espalda y abdomen. Independientemente del ejercicio elegido, debe prevalecer que la paciente con FM se divierta, no abandone el programa y continúe con el ejercicio físico regular indefinidamente.

El tiempo de ejercicio físico por sesión puede ser fraccionado o continuo. Suele recomendarse empezar con un método fraccionado, por ejemplo, realizar 30 minutos de ejercicio aeróbico en repeticiones de 3 o 10 minutos e ir aumentando la duración de la repetición progresivamente. Para pacientes muy descondicionadas, puede empezarse con 3 minutos por sesión 3 veces por semana, y aumentar gradualmente hacia dos series de 3 minutos por sesión manteniendo la frecuencia semanal (recordemos que las progresiones deben ser lentas). Guiados por las sensaciones de la paciente, iremos aumentando hasta alcanzar aproximadamente 30-40 minutos por sesión (pueden introducirse pausas) 3 veces por semana. Es preferible modificar variables como duración y frecuencia, antes que intensidad. En días de mayor dolor y fatiga, se puede disminuir el tiempo de ejercicio y la intensidad, pero se debe continuar con los ejercicios de leve intensidad.

La mayoría de estudios sobre los efectos del ejercicio aeróbico en pacientes con FM han aplicado frecuencias de 3 sesiones por semana, aunque también 2 ó 5 (**McCain GA y cols., 1988; Mengshoel AM y cols., 1992; Clark SR y cols., 1995; Martin L y cols., 1996; Wigers SH y cols., 1996; Norregaard J y cols., 1997; Meiworm L y cols., 2000; Meyer BB y Lemley KJ, 2000; Gowans SE y cols., 2001; King SJ y cols., 2002; Richards SC y Scott DL, 2002; Schachter CL y cols., 2003; Cedraschi C y cols., 2004; Fontaine KJ y cols., 2004; Beltran R y Gevirtz RN, 2005; Jones KD y cols., 2005**). La bicicleta, la danza sin impacto y caminar son modalidades de ejercicio que se han aplicado en los estudios de FM (**McCain GA y cols., 1988; Mengshoel AM y cols., 1992; Clark SR y cols., 1995; Martin L y cols., 1996; Norregaard J y cols., 1997; Meiworm L y cols., 2000; Meyer BB y Lemley KJ, 2000; Richards SC y Scott DL, 2002; De Assis MRS y cols., 2003**). La mayoría de estudios emplean sesiones donde el ejercicio aeróbico se aplica durante 30 minutos, aunque también existen muchas intervenciones que emplean una duración de 45, 50-60, 90, o menos de 30 minutos (**McCain GA y cols., 1988; Mengshoel AM y cols., 1992; Clark SR y cols., 1995; Martin L y cols., 1996; Wigers SH y cols., 1996; Norregaard J y cols., 1997; Meiworm L y cols., 2000; Meyer BB y Lemley KJ, 2000; Gowans SE y cols., 2001; King SJ y cols., 2002; Richards SC y Scott DL, 2002; Schachter CL y cols., 2003; Cedraschi C y cols., 2004; Fontaine KJ y cols., 2004; Beltran R y Gevirtz RN, 2005; Da Costa D y cols., 2005; Jones KD y cols., 2005**).

En cuanto a la duración total del estudio, la mayoría son de 12 semanas, pero el rango de duración es entre 6 y 24 semanas (**McCain GA y cols., 1988; Isomeri R y cols., 1993; Mengshoel AM y cols., 1992; Clark SR y cols., 1995; Hannonen P y cols., 1995; Martin L y cols., 1996; Wigers SH y cols., 1996; Norregaard J y cols., 1997; Meiworm L y cols., 2000; Meyer BB y Lemley KJ, 2000; Gowans SE y cols., 2001; King SJ y cols., 2002; Richards SC y Scott DL, 2002; De Assis MRS y cols., 2003; Schachter CL y cols., 2003; Cedraschi C y cols., 2004; Fontaine KJ y cols., 2004; Beltran R y Gevirtz RN, 2005; Da Costa D y cols., 2005; Jones KD y cols., 2005; Salek AK y cols., 2005**). Las intensidades de entrenamiento varían entre el 40 y 90% de la FCM.

Muchos estudios comparan el ejercicio aeróbico con un grupo control o que continúan con su tratamiento habitual (**Mengshoel AM y cols., 1992; Clark SR y cols., 1995; Meyer BB y Lemley KJ, 2000; Gowans SE y cols., 2001; King SJ y cols., 2002; Da Costa D y cols., 2005**), aunque también se ha comparado el ejercicio aeróbico con los estiramientos (**McCain GA y cols., 1988**), el entrenamiento de fuerza (**Hannonen P y cols., 1995**), el manejo del estrés y las técnicas de relajación (**Wigers y cols., 1996; Richards SC y Scott DL, 2002**), las medidas fisioterápicas como calor local (**Norregaard J y cols., 1997**), educación sanitaria (**King SJ y cols., 2002**), ejercicios acuáticos (**Gowans SE y cols., 2001; De Assis MRS y cols., 2003**) ó incluso terapias farmacológicas (**Isomeri R y cols., 1993; Jones KD y cols., 2005; Salek AK y cols., 2005**). Otras intervenciones han comparado el ejercicio aeróbico

desarrollado a distintas intensidades (**Meyer BB y Lemley KJ, 2000**) ó a diferentes duraciones (**Schachter CL y cols., 2003**). También existen estudios en los que han combinado el ejercicio aeróbico, con entrenamiento de fuerza, ADM o estiramientos dentro de un mismo grupo de estudio, y serán analizados más adelante.

Los resultados son parecidos entre los diferentes estudios. Existen autores que distinguen entre intervenciones que aplicaron intensidad de ejercicio moderada-alta, y otros que utilizaron intensidades bajas-moderadas. Esta es una distinción acertada y práctica en cuanto que las pacientes con FM responden diferente en función de la intensidad. Las pacientes con FM grave deberán someterse a intensidades menores. De hecho, se recomienda que la intensidad del ejercicio se adapte en función de la condición física basal de las pacientes, de la gravedad de los síntomas, de la tolerancia al dolor que pueda inducir el ejercicio (**Mannerkorpi K y Henriksson C, 2007**) y de la autoeficacia.

Podemos considerar la intensidad moderada-alta como aquel ejercicio que se desarrolla entre el 55 y el 90% de la FCM, realizado al menos durante 20 minutos al día un mínimo de 2 veces por semana. Existen numerosos estudios que emplean protocolos parecidos, y la gran mayoría han hallado beneficios en parámetros como capacidad aeróbica, dolor en los puntos gatillo y bienestar global. Existen estudios aplicando programas de ejercicio físico en casa que mejoraron la autoeficacia y gravedad de la enfermedad tras aplicar intensidades iniciales del 40% de la FCM progresando hasta el 75%. También

hallaron mejoras en el dolor de la extremidad superior y de la salud global a intensidades entre el 60% y 85% de la FCM tras programas de 12 semanas de duración (**Mannerkorpi K y Henriksson C, 2007**). No obstante, las variables objetivas que midieron la capacidad aeróbica no se modificaron, lo cual siembra alguna duda sobre el cumplimiento real de estas pacientes en los programas de ejercicio en casa. Las mejoras obtenidas pueden explicarse por el hecho de que no todas las variables necesitan la misma magnitud de estímulo para mostrar diferencias significativas. Puede concluirse que los programas de ejercicio físico conducidos, controlados y supervisados por expertos en centros adecuados son más recomendables que los desarrollados en casa.

El ejercicio a intensidad moderada-alta no suele ser recomendable, al menos inicialmente, en pacientes con FM grave, mala condición física, baja autoeficacia, o combinación de los 3 factores. En estas pacientes, es más recomendable iniciar el programa a intensidades leves desarrolladas con ejercicios como caminar en llano. Estos programas a intensidades inferiores han demostrado ser igual de eficaces que los desarrollados a intensidades superiores. Caminar ha demostrado inducir en estas pacientes mejoras en la condición física, la autoeficacia, el estado de los puntos gatillo, el bienestar global y la calidad de vida (**Mannerkorpi K y Henriksson C, 2007**).

Entrenamiento de fuerza muscular en pacientes con FM

El trabajo de fuerza muscular puede suponer un estímulo muy estresante para el cuerpo, tanto en personas con FM como en personas sanas. Es de crucial importancia iniciar este bloque de ejercicio cuando la paciente tenga una mínima condición física, y siempre controlando al máximo la patología asociada a su enfermedad. Es por ello que suele recomendarse que el trabajo de fuerza muscular sea el último componente incluido en un programa integral de ejercicio. El trabajo muscular tendrá efectos beneficiosos colaterales en estas pacientes, pues se ha hallado una relación entre la pérdida de masa muscular y la falta de independencia en gente mayor.

Las pacientes con FM obtienen beneficios de programas de entrenamiento de fuerza muscular que minimizan el trabajo excéntrico, manteniendo los movimientos en un plano por debajo de la cabeza. El trabajo de fuerza muscular del tren inferior es importante para las actividades de la vida cotidiana, la locomoción y el ejercicio aeróbico. En cambio, el entrenamiento del tren superior es importante básicamente para la realización de actividades cotidianas como barrer, lavar platos, llevar la compra, o, en algunos casos, para el trabajo. Es por ello importante la inclusión de ejercicios que involucren a todo el cuerpo.

El trabajo de fuerza muscular deber encararse hacia la funcionalidad diaria y la adquisición de un tono muscular mínimo. Se recomienda el uso de gomas,

pesos ligeros, equipamiento como Nautilus o máquinas Universal. Tienen la ventaja de dar resistencia mientras no requieren un agarre fuerte ni contracciones mantenidas.

También se ha recomendado la inclusión de pausas entre repeticiones dado que se ha demostrado un alargamiento en el tiempo de relajación tras una contracción en músculos con dolor crónico (**Larsson B y cols., 2000**). En esta misma línea, sería correcto empezar con pocas series de pocas repeticiones (entre 3-5 repeticiones), e ir añadiendo series según tolerancia. Finalmente, aumentar el número de repeticiones por serie. A parte de músculos de extremidades superior e inferior, es conveniente trabajar la musculatura abdominal y vertebral, es decir, la musculatura estabilizadora del tronco. No obstante, debe hacerse especial hincapié en que los ejercicios de abdominales tradicionalmente ejecutados pueden aumentar la tensión en el cuello. Por tanto, debemos insistir en la postura y la ejecución de este tipo de ejercicio (evitar manos en la nuca o alcanzar una inclinación del tronco superior a los 45°).

Existen menos estudios investigando los efectos del entrenamiento de fuerza muscular que del ejercicio aeróbico. El trabajo de fuerza se considera de moderada evidencia de eficacia en el tratamiento de pacientes con FM (**Goldenberg DL y cols., 2004**). Los efectos del entrenamiento de fuerza en pacientes con FM han sido evaluados individualmente y en combinación con otros tipos de ejercicios.

La mayoría de estudios han aplicado intervenciones de 12 semanas, aunque también existen intervenciones de 21 ó 24 semanas (**Hannonen P y cols., 1995; Häkkinen A y cols., 2001; Jones KD y cols., 2002; Kingsley JD y cols., 2005; Valkeinen H y cols., 2005**). La frecuencia fue de 2 sesiones por semana. Los protocolos no se han descrito en todos los estudios. Según la información disponible, las intervenciones empleadas aplican 6-8 series de 15 a 20 repeticiones al 40-60% de la repetición máxima durante 3 semanas, con progresión hacia 6-8 series de 5-10 repeticiones al 70-80% de la repetición máxima durante las siguientes 18 semanas (**Häkkinen A y cols., 2001**). También se ha empleado un protocolo con 12 series de 3 repeticiones incrementando las variables según tolerancia durante 12 semanas (**Jones KD y cols., 2002**). Finalmente, Valkeinen y colaboradores estudiaron los efectos de un programa de 6-7 ejercicios con intensidades del 40% de la repetición máxima progresando en 21 semanas al 80% (**Valkeinen H y cols., 2005**). No existen muchos más detalles de los protocolos que se han empleado en estos estudios.

Existe la necesidad de estudios de mayor calidad que investiguen los efectos de programas de entrenamiento de fuerza muscular en pacientes con FM: randomizados, controlados, tamaño muestral grande y seguimiento a largo plazo. Los resultados obtenidos hasta el momento permiten afirmar que el entrenamiento de fuerza muscular en pacientes con FM tiene una evidencia moderada de eficacia en el tratamiento de estas pacientes (**Goldenberg DL y cols., 2004**). Se han demostrado beneficios en múltiples aspectos en jóvenes y

mayores sanos y en cardiópatas: aumento de la fuerza muscular, cambios positivos en la composición corporal, mejoras en la capacidad funcional para desarrollar tareas de la vida cotidiana, mejoras en autoeficacia y mejoras en el estatus psicológico (**Jones KD y Clark SR, 2002**). Algunos autores han demostrado mejoras en la fuerza muscular y en la sintomatología de la FM, principalmente dolor y ansiedad (**Hakkinen A y cols., 2001; Jones KD y cols., 2002; Valkeinen H y cols., 2006; Mannerkorpi K y Henriksson C, 2007;**). Sin embargo, Valkeinen y colaboradores estudiaron los efectos de un programa de 21 semanas de entrenamiento de fuerza muscular de 2 sesiones por semana sobre la sintomatología y los niveles hormonales de la GH, cortisol, testosterona e IGF-1 en pacientes con FM (**Valkeinen H y cols., 2005**). Hallaron mejoras en la fuerza muscular pero no en la gravedad de los síntomas o los niveles hormonales estudiados.

Trabajo de amplitud de movimientos en pacientes con FM

El nivel de evidencia científica de eficacia de los estiramientos en el manejo sintomático de las pacientes con FM es débil (**Goldenberg DL y cols., 2004**). Existen pocas investigaciones en las que un grupo de estudio realizara únicamente ejercicios de ADM, y los resultados no suelen ser superiores a los obtenidos con otros tipos de ejercicio. La gran mayoría de intervenciones combinan los ejercicios de ADM con otros tipos de ejercicio en un mismo grupo de pacientes, por ejemplo, un grupo que realiza ejercicio aeróbico y trabajo de ADM comparado con un grupo control. Una vez más, resulta ser una estrategia

práctica y de gran utilidad clínica, puesto que son ejercicios complementarios. Por el contrario, este diseño no nos permite evaluar los efectos que tiene la ADM *per se* en pacientes con FM. Aunque existan autores que defienden que el trabajo de ADM mejora el dolor en pacientes con FM, no existe evidencia científica que soporte esta afirmación.

La justificación de la inclusión de la ADM en los programas de ejercicio físico responde más a razones de higiene de ejercicio que de evidencia de mejoría de los síntomas de FM. Es decir, cualquier tipo de ejercicio debe ir precedido de un calentamiento en el que deben haber estiramientos, que también deberían realizarse al final de la sesión. La realización de un bloque específico individualizado de ADM en las pacientes con FM podría condicionar una mayor salud muscular en tanto contribuiría a la relajación y a combatir el desequilibrio muscular. Así pues, no podemos concluir que el trabajo de ADM por sí mismo mejore los síntomas, pero son necesarios como complemento a cualquier programa.

El mantenimiento de un estiramiento muscular realizado hasta el punto de notar resistencia provoca que los órganos tendinosos de Golgi manden señales nerviosas a las fibras musculares para que se relajen. Sin embargo, estirar hasta un punto de dolor precipitará la contracción de fibras adicionales y tendrá el efecto contrario (**Jones KD y Clark SR, 2002**). Otras recomendaciones que se han establecido en el trabajo de ADM en pacientes con FM son: no efectuar “rebotes”, realizar un adecuado calentamiento previo del músculo y realizar

estiramientos cada 20 minutos en la sesión de ejercicio en la que se han realizado actividades que requieran contracciones repetidas. Dado que una contracción mantenida puede originar dolor en pacientes con FM, podría ser más recomendable la realización de estiramientos pasivos en lugar de activos.

McCain y colaboradores no encontraron diferencias significativas en la capacidad cardiovascular, escala del dolor, umbral del dolor ni valoración global de la salud tras aplicar durante 20 semanas un programa de ADM a pacientes con FM (**McCain GA y cols., 1988**). Estos resultados fueron similares a los obtenidos por Valim y colaboradores, quienes compararon a un grupo de pacientes que realizaron ejercicio aeróbico con otro que fue sometido a un programa de ADM. El incremento de la capacidad aeróbica y la disminución de los síntomas de la FM fue significativamente mayor en el grupo de ejercicio aeróbico en comparación al grupo de ADM (**Valim V y cols., 2003**).

Por su parte, Jones y colaboradores hallaron que el trabajo de ADM mejoró significativamente la fuerza de extensión de rodilla, la fuerza de rotación interna y externa del hombro, la ADM “*hand-to-neck*” y “*hand-to-scapula*” y las mediciones de autoeficacia (**Jones KD y cols., 2002**). Estos cambios, no obstante, fueron inferiores en comparación al grupo que fue sometido a un entrenamiento de fuerza muscular. Parece sorprendente que existieran diferencias significativas intragrupalas con el trabajo de ADM sobre variables de fuerza muscular.

Son necesarias futuras investigaciones randomizadas y con grupo control que evalúen los efectos que la ADM tiene sobre la sintomatología de la enfermedad. La mayoría de estudios que combinan distintos tipos de ejercicio incluyen la ADM en algún grupo de tratamiento.

Trabajo del equilibrio en pacientes con FM

No existen estudios que valoren específicamente el trabajo de esta capacidad física. Parece lógico pensar que un trabajo específico de equilibrio no vaya a producir espectaculares mejoras en la sintomatología de la enfermedad. No obstante, no se puede descartar su utilidad hasta que no sea demostrado.

El trabajo del equilibrio en pacientes con FM encuentra su interés en razones parecidas a las de la ADM; esto es, los beneficios que puede inducir en toda persona, tenga o no FM. La estabilidad postural se ve afectada por alteraciones en las funciones sensoriales y motoras. Una pobre estabilidad postural ha sido asociada a frecuentes caídas. Trabajar el equilibrio puede ser útil para prevenir lesiones asociadas. Además, el trabajo de equilibrio podría mejorar la respuesta eferente del sistema musculoesquelético ante los mareos y vértigos que sufren algunas de las pacientes con FM. Las actividades propuestas deberían ir encaminadas a que las pacientes con FM busquen su propio “centro de equilibrio” (**Jones KD y Clark SR, 2002**).

Trabajo de relajación en pacientes con FM

El trabajo de relajación ha demostrado inducir mejoras en pacientes con FM, pero no existen resultados positivos en todas las intervenciones realizadas. Mientras no se demuestren efectos adversos de esta terapia, la presencia de ansiedad en las pacientes con FM obliga a tomar en consideración el trabajo de relajación como parte integrante del programa de ejercicio físico. La relajación mental y muscular podría mejorar tanto la sintomatología propia de la FM como algunas de las alteraciones que se le asocian frecuentemente.

Martin y colaboradores compararon un grupo que realizó un entrenamiento de ejercicio aeróbico y trabajo de fuerza muscular con otro que fue sometido a relajación y yoga durante 6 semanas. El primero mejoró significativamente las puntuaciones del test “*sit-and-reach*”, puntuaciones de dolor, número de puntos gatillo y Vo2max en comparación el grupo que fue sometido a relajación y yoga (**Martin L y cols., 1996**).

En el estudio publicado por Wigers y colaboradores se planteó un diseño con 3 grupos: ejercicio aeróbico, manejo del estrés y grupo control (continuar con tratamiento habitual). El grupo que fue sometido a manejo del estrés realizó 1-2 sesiones por semana de relajación y terapia cognitiva de 90 minutos cada una. Se obtuvieron mejoras significativas en dolor, puntuaciones de dolorímetro y depresión en comparación al grupo control (**Wigers SH y cols., 1996**).

Por el contrario, Richards y Scott no hallaron modificaciones de puntos gatillo ni puntuaciones en el FIQ, calidad de vida (medida mediante el cuestionario SF-36), y test de McGill tras 12 semanas de terapia de relajación en pacientes con FM (**Richards SC y Scott DL, 2002**).

Son necesarias futuras investigaciones para determinar hasta qué punto existe efecto placebo en el trabajo de relajación, así como para determinar los efectos que esta terapia pudiera tener sobre funciones del SNC. En cualquier caso, parece recomendable la inclusión de la terapia de relajación como bloque específico o en la fase final de la sesión para intentar reducir la ansiedad en pacientes con FM.

Ejercicio acuático en pacientes con FM

El ejercicio físico desarrollado en medio acuático presenta algunas ventajas sobre el ejercicio en seco. El agua crea una resistencia en cualquier dirección que resulta ser útil para el trabajo tanto aeróbico como de fuerza muscular. Además, la flotabilidad implica una reducción de la sobrecarga articular. Mannerkorpi y Henriksson revisaron los estudios sobre ejercicio acuático y FM (**Mannerkorpi K y Henriksson C, 2007**). Se ha recomendado una temperatura del agua entre 30 y 34° C para disminuir el dolor y la rigidez muscular.

Los programas de ejercicio acuático empleados acostumbran a implicar ejercicios de todo el cuerpo (**Gowans SE y cols., 1999; Mannerkorpi K y**

cols., 2000; Gowans SE y cols., 2001; Jentoft SE y cols., 2001; Altan L y cols., 2004; Cedraschi C y cols., 2004), a veces combinados con relajación (Mannerkorpi K y cols., 2000; Altan L y cols., 2004; Cedraschi C y cols., 2004) o educación para la salud (Gowans SE y cols., 1999; Mannerkorpi K y cols., 2000; Cedraschi C y cols., 2004). También existen estudios que han evaluado el ejercicio en agua profunda (Assis MR y cols., 2006), o que han incluido el entrenamiento de fuerza acuático en el programa (Gusi N y cols., 2006). La mayoría de intervenciones tienen una duración entre 6 semanas (Gowans SE y cols., 1999; Cedraschi C y cols., 2004) y 6 meses (Mannerkorpi K y cols., 2000). La intensidad de ejercicio empleada varía desde intensidades bajas por debajo del 60% de la FCM (Mannerkorpi K y cols., 2000) a intensidades entre el 60 y 80% de la misma (Jentoft SE y cols., 2001).

Estos programas acuáticos han demostrado reducir la sintomatología, la angustia y mejorar la condición física (Gowans SE y cols., 1999; Mannerkorpi K y cols., 2000; Gowans SE y cols., 2001; Jentoft SE y cols., 2001; Altan L y cols., 2004; Cedraschi C y cols., 2004; Assis MR y cols., 2006; Gusi N y cols., 2006; Tomas-Carus P y cols., 2007). La condición física ha sido medida con el test de 6 minutos caminando, la bicicleta ergométrica y la fuerza muscular (Gowans SE y cols., 1999; Mannerkorpi K y cols., 2000; Gowans SE y cols., 2001; Jentoft SE y cols., 2001; Gusi N y cols., 2006; Tomas-Carus P y cols., 2007). Las mejoras en la condición física (Gowans SE y cols., 1999; Mannerkorpi K y cols., 2000; Jentoft SE y cols., 2001) y en la

sintomatología (**Gowans SE y cols., 1999; Mannerkorpi K y cols., 2000; Tomas-Carus P y cols., 2007**) se han mantenido por un periodo entre las 12 semanas y los 6 meses. Los beneficios se mantuvieron a 2 años de seguimiento en aquellas pacientes que continuaron con el ejercicio tras completar el estudio (**Mannerkorpi K y cols., 2002**).

Jentoft y colaboradores estudiaron los efectos de un programa de ejercicio aeróbico, trabajo de fuerza muscular y ADM en seco en comparación a un programa de ejercicio acuático durante 20 semanas (**Jentoft ES y cols., 2001**). El protocolo consistió en 60 minutos por sesión 2 veces por semana a una intensidad del 60-80% de la FCM. El grupo que se ejercitó en seco mejoró significativamente la fuerza de prensión manual en comparación al grupo acuático. No se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos en la sintomatología y autoeficacia. El grupo acuático mejoró significativamente la sintomatología de la FM (afectación global, dolor, fatiga, rigidez muscular, ansiedad y depresión) y la capacidad cardiovascular y el tiempo en cubrir 100 metros caminando tras 20 semanas de tratamiento con respecto a los valores iniciales del estudio. Por su parte, el grupo que se ejercitó en seco mejoró la fatiga, rigidez muscular, fuerza de prensión manual, capacidad cardiovascular y tiempo en cubrir 100 metros caminando tras las 20 semanas con respecto al inicio del estudio. Se encontró una disminución significativa de la fuerza de prensión manual en el grupo acuático y de la capacidad cardiovascular en el grupo ejercitado en seco en el seguimiento de la semana 46 en comparación a la semana 20. Los beneficios sobre la sintomatología hallados en cada grupo

se mantuvieron en dicho seguimiento. Se desprende de este estudio que la condición física puede mejorarse tanto con ejercicio acuático como ejercicio en seco, pero que el primero podría inducir un mayor alivio sintomático que el segundo.

Altan y colaboradores compararon un programa de ejercicio acuático (caminar, saltar, nadar suave, ADM activa y relajación) con balneoterapia durante 12 semanas (**Altan L y cols., 2004**). El protocolo incluyó sesiones de 35 minutos a una frecuencia de 3 veces por semana. Ambos grupos mejoraron el dolor, la fatiga y la rigidez muscular al finalizar el estudio. Los beneficios fueron mantenidos en el seguimiento de la semana 24. La angustia mejoró solamente en el grupo que recibió ejercicio acuático, pero no existieron diferencias entre ambos grupos con respecto al FIQ, la puntuación miálgica total, los puntos gatillo y el dolor, fatiga y rigidez muscular medido por EVA. Del estudio se desprende que tanto el ejercicio acuático como la balneoterapia pueden inducir mejoras en la sintomatología de la FM.

Existen estudios que han combinado el ejercicio acuático con otros tipos de ejercicios en un mismo grupo de estudio.

Combinación de terapias de ejercicio físico en pacientes con FM

La mayoría de estudios que aplicaron intervenciones de ejercicio físico en pacientes con FM han combinado distintos tipos de ejercicio en un mismo grupo de tratamiento. Los principales tipos de ejercicio que se han combinado son: ejercicio aeróbico, trabajo de fuerza muscular, ADM, equilibrio y relajación. Parece que el estímulo que proporciona la combinación de distintos tipos de ejercicio físico es superior al que se aplica con un tipo de ejercicio específico. No obstante, no existen estudios que comparen la combinación de ejercicios con alguno en concreto. Aislar un tipo de ejercicio permite conocer los efectos que induce en pacientes con FM, pero la combinación permite estudiar la posible sinergia entre ellos y ofrecer a la paciente un programa más completo y variado.

En su artículo de revisión, Jones y colaboradores resumen los estudios que combinan distintas terapias de ejercicio físico (**Jones KD y cols., 2006**). El cuadro resumen de este apartado ha sido elaborado a partir de la información mencionada en dicho artículo.

Combinación de ejercicios	VARIABLES DEL ENTRENAMIENTO	Resultados
Ejercicio aeróbico + ADM (Hoydalsmo O y cols., 1999).	Duración 45'/sesión. Frecuencia 5 días/semana. Duración estudio 4 semanas.	Mejora capacidad aeróbica y reduce número de puntos gatillo.
Ejercicio + educación (Burckhardt CS y cols., 1994).	Duración 60'/sesión. Frecuencia 1 día/semana. Duración estudio 6 semanas.	Mejora calidad de vida y autoeficacia.
ADM + ejercicio aeróbico seco (caminar, bicicleta) y acuático (nadar) (Nichols DS y Glenn TM, 1994).	Duración 20'/sesión. Frecuencia 3 días/semana. Intensidad 60-70% FCM. Duración estudio 8 semanas.	Mejoras en <i>Brief Symptoms Inventory</i> , pero no mejoras en los síntomas de FM.
Ejercicio aeróbico + fuerza muscular + ADM (Martin L y cols., 1996).	Duración 60'/sesión. Frecuencia 3 días/semana. Intensidad 60-80% FCM. Duración estudio 6 semanas.	Mejoras test "sit-and-reach", puntuación miálgica, número de puntos gatillo, Vo2máx y síntomas de la FM.
Ejercicio aeróbico, fuerza, ADM en medio acuático + educación (Gowans SE y cols., 1999).	Duración 30'/sesión. Frecuencia 2días/semana. Educación 120' Intensidad 60-70% FCM. Duración estudio 6 semanas.	Mejoras en test de caminar 6 minutos, bienestar global y fatiga.
Ejercicio acuático de fuerza muscular, ejercicio aeróbico y ADM (White J y cols., 1999).	Duración 60'/sesión. Frecuencia 3días/semana. Intensidad 70% FCM. Duración estudio 6 semanas.	Mejoras en test de camina 6 minutos y número de puntos gatillo, pero no en FIQ ni Vo2máx.
Educación + TCC + relajación + QiGong (Creamer P y cols., 2000).	Duración 150'/sesión. Frecuencia 3días/semana. Duración estudio 8 semanas.	Mejoras en FIQ, valoración global de la salud, depresión, test de caminar 6 minutos, número de puntos gatillo y dolor. Mantenimiento por 4 meses.
Ejercicio acuático + educación (Mannerkorpi K y cols., 2000).	Duración 35'/sesión. Frecuencia 1día/semana. Educación 60'/sesión y 1día/semana. Duración estudio 24 semanas.	Mejoras FIQ, test de caminar 6 minutos, fuerza de prensión, ansiedad, capacidad física funcional, dolor, angustia y calidad de vida.
Correr, caminar, bicicleta o nadar (Meiworm L y cols., 2000).	Duración 25'/sesión. Frecuencia 2-3días/semana. Intensidad 115 pulsaciones.min ⁻¹ Duración estudio 12 semanas.	Mejoras en capacidad aeróbica y dolor.
Ejercicio aeróbico + fuerza muscular + ADM, programa supervisado versus no supervisado (Ramsay C y cols., 2000).	Duración 60'/sesión. Frecuencia 1día/semana en supervisado. Duración estudio 12 semanas.	Sólo mejoras en ansiedad en el grupo supervisado, y no mantenidas en seguimientos. No recomendado programa no supervisado ni supervisado de 1día/semana.
Ejercicio aeróbico acuático y en seco (Gowans SE y cols., 2001).	Duración 30'/sesión. Frecuencia 1-3días/semana. Intensidad 60-70% FCM. Duración 23 semanas.	Mejoras en test de caminar 6 minutos, depresión, FIQ, autoeficacia y ansiedad.
Ejercicio aeróbico + fuerza muscular + ADM, en seco comparado a ejercicio acuático (Jentoft ES y cols., 2001).	Duración 60'/sesión. Frecuencia 2días/semana. Intensidad 60-80% FCM. Duración estudio 20 semanas.	Grupo seco mejora fuerza prensión en comparación grupo acuático. No diferencias para síntomas y autoeficacia entre grupos. Ambos grupos mejoran capacidad cardiovascular, fatiga y rigidez.
Ejercicio aeróbico + ADM + fuerza muscular, en comparación a lo mismo + educación (Martin L y cols., 2001).	Duración 60'/sesión. Frecuencia 3días/semana. Duración estudio 6 semanas.	Educación no aporta mejoras. Ambos grupos mejoran fuerza muscular, ADM y test de caminar 6'.

Ejercicio aeróbico + educación (King SJ y cols., 2002).	Duración aeróbico 20-40'/sesión. Frecuencia aeróbico 3días/semana. Intensidad 60% FCM. Educación 2horas/semana. Duración estudio 12 semanas.	Mejoras en autoeficacia y capacidad aeróbica.
Ejercicio acuático + ejercicio en seco (aeróbico + fuerza muscular+ ADM) (Rooks DS y cols., 2002).	Duración 60'/sesión. Frecuencia 3días/semana. Duración estudio 12 semanas.	Mejoras en FIQ, fuerza muscular piernas y brazos, rigidez muscular, ansiedad y capacidad aeróbica.
Ejercicio aeróbico + fuerza muscular + ADM (Van Santen M y cols., 2002b).	Duración 60'/sesión. Frecuencia 2días/semana. Duración estudio 24 semanas.	No diferencias en número de puntos gatillo, dolor, fatiga, capacidad aeróbica y puntuación miálgica.
Comparan alta o baja intensidad para fuerza muscular + ADM + ejercicio aeróbico (Van Santen y cols., 2002a).	Duración 60'/sesión. Frecuencia 2-3días/semana. Intensidad variable. Duración estudio 20 semanas.	No diferencias entre grupos para síntomas ni capacidad aeróbica. Alta intensidad tiene peor impacto en FM.
Ejercicio acuático (aeróbico + ADM + relajación) (Altan L y cols., 2004).	Duración 35'/sesión. Frecuencia 3días/semana. Duración estudio 12 semanas.	Mejoran dolor, depresión y otros síntomas.
Ejercicio acuático + seco + educación (Cedraschi C y cols., 2004).	Duración 90'/sesión. Frecuencia 2días/semana. Duración estudio 6 semanas.	Mejoras calidad vida y funcionalidad, manteniéndose durante 6 meses.
Combinación ejercicio acuático y seco aeróbico + fuerza muscular + ADM (Redondo JR y cols., 2004).	Duración 45'/sesión. Frecuencia 5días/semana. Duración estudio 8 semanas.	Mejoran FIQ y capacidad funcional, que se mantiene al año de seguimiento
Ejercicio aeróbico + fuerza muscular + ADM + educación + dieta + masaje, comparado con grupo control (Lemstra M y Olszynski WP, 2005).	Duración 10-30'/sesión. Frecuencia 3días/semana. Intensidad: aeróbico al 50% Vo2max; fuerza 2x15 rep 3días/semana. Duración estudio 6 semanas.	Mejoras en grupo ejercicio para salud global autoevaluada, dolor, depresión y días libres de dolor. No diferencias en pauta farmacológica.
Ejercicio aeróbico + ADM + educación + spa, comparado con control (Zijlstra TR y cols., 2005).	Duración 180'/sesión: aeróbico 60', educación 90', spa 30'. Intensidad 70% FCM. Duración estudio 15 días consecutivos.	Mejora fatiga, capacidad aeróbica y síntomas (sólo fatiga al comparar con control).

Tabla 5. Resumen de los principales estudios combinando diferentes tipos de ejercicio físico en un mismo grupo de pacientes con FM.

Las pacientes con FM suelen disponer de un tiempo bastante limitado al que poder dedicar a la práctica de ejercicio físico. Los programas que combinan ejercicios en seco y acuáticos aumentan el tiempo de transición entre ambas actividades. Por tanto, es preferible que se realicen en días diferentes para disminuir el riesgo de abandono del programa de ejercicio físico.

3 LAS VIBRACIONES MECÁNICAS

3.1 INTRODUCCIÓN

Una revisión teórica completa y actualizada de las Vibraciones Mecánicas de Cuerpo Completo (VMCC) es necesaria en esta Tesis Doctoral para el entendimiento de la parte empírica.

Entendemos por VMCC a la realización de ejercicio físico sobre una plataforma vibratoria que genera movimientos oscilatorios sinusoidales, provocando un estímulo mecánico que aumenta la carga gravitatoria a la que se somete el sistema neuromuscular. El estímulo se transmite a todo el cuerpo, y ello se diferencia del estímulo vibratorio aplicado localmente.

Existen dos tipos de plataformas vibratorias, las que generan movimientos verticales sinusoidales sobre el eje longitudinal y las que generan una vibración basculante u oscilante sobre el eje sagital. En esta Tesis Doctoral se ha empleado la plataforma que genera la vibración vertical.



Figura 7. Representación gráfica de las Vibraciones Mecánicas de Cuerpo Completo (VMCC).

En función de cómo se aplique el estímulo vibratorio pueden producirse unos u otros efectos. Las vibraciones son algo habitual en nuestra vida diaria (medios de transporte, mundo laboral, deporte, entre otros), aunque bajo el denominador común de vibración, existe un mar de diferencias en cuanto a las características del estímulo y a sus implicaciones. Inicialmente se consideró como un estímulo perjudicial para el organismo, pues lo único que se sabía era su nocivo efecto en personas que, por su trabajo, eran sometidas a este estímulo durante largos períodos de tiempo, y a unas magnitudes más altas de lo que su biología podía soportar. En efecto, la Medicina del trabajo se encargó de estudiar este fenómeno y se elaboraron normativas específicas que regularon la exposición a las VMCC en el mundo laboral. No obstante, el estímulo vibratorio al que eran sometidos estos trabajadores (por ejemplo empleados de la construcción que utilizaban taladros) se caracterizaba por una

baja o muy alta frecuencia, una alta amplitud y una larga duración de exposición. Con el tiempo, se han ido desarrollando aplicaciones de estas vibraciones con una clara adaptación de las variables que maneja, como son la frecuencia y amplitud de vibración, tiempo de exposición y ejercicios o posturas sobre las que se aplica la vibración. Todas estas variables condicionan la respuesta del cuerpo humano a la vibración (**Cardinale M y Pope MH, 2003**). A raíz de dichas adaptaciones, se empezaron a descubrir los efectos beneficiosos que las VMCC tenían sobre el organismo humano. Así, sometiendo el cuerpo a frecuencias de vibración moderadas (25-40 Hz), amplitudes pequeñas (2-10 mm) y tiempos de exposición cortos (inferior a 30 minutos con intermitencias) se conseguían adaptaciones válidas para el ámbito del entrenamiento deportivo, el *fitness*, la rehabilitación y la geriatría.

Las variables que influyen en la vibración son clasificadas por Tous-Fajardo y Moras en extrínsecas (aquellas independientes del cuerpo humano, como por ejemplo frecuencia, duración o amplitud, entre otras) y variables intrínsecas (aquellas dependientes del cuerpo humano, como por ejemplo peso corporal, posición y orientación del cuerpo, edad sexo o nivel de condición física, entre otras) (**Tous-Fajardo J y Moras G, 2004**).

3.2 VARIABLES EXTRÍNSECAS

-Magnitud: es la unidad con la que se expresa la vibración. Suele emplearse la unidad $m.s^{-2}$, y se utilizan los acelerómetros para medirla. No es un dato que se ofrezca de manera directa, pero puede obtenerse indirectamente a partir de la fórmula $a=(2 f)^2d$, donde f es la frecuencia de vibración y d el desplazamiento (**Griffin MJ, 1997**). Actualmente se pueden obtener detalles del alcance de la aceleración mediante acelerómetros triaxiales.

-Frecuencia: número de ciclos de movimiento sinusoidal por segundo expresados mediante unidad Hz. El rango de vibración que suele emplearse en los estudios está entre 20 y 50 Hz.

-Amplitud: es el desplazamiento que se realiza en cada ciclo de movimiento sinusoidal, expresado en mm. El rango suele situarse entre 2 y 10 mm, siendo el valor más empleado el de 4 mm.

-Dirección: las tres principales direcciones del espacio a las que la vibración se aplica corresponden a los ejes antero-posterior (x), lateral (y) y vertical (z) (**Griffin MJ, 1997**).

-Duración: la respuesta del cuerpo humano a la vibración depende, entre otros factores, de la duración de la vibración. La mayoría de estudios se centran en duraciones entre 4 y 20 minutos.

3.3 VARIABLES INTRÍNSECAS

-Intrasujeto:

- Postura corporal, posición y orientación del cuerpo (sentado de pie, recostado, etc...).

-Intersujeto:

- Tamaño y peso corporal, respuesta biodinámica corporal, edad, sexo, experiencia, expectativas, actitud, personalidad y nivel de forma física.

Las respuestas del organismo se dividen según el momento de su aparición (agudas o crónicas) y según el sistema biológico afectado (neuromuscular, sensorial, metabólico, endocrino, óseo y cartilaginoso).

3.4 EFECTOS AGUDOS

3.4.1 SISTEMA NEUROMUSCULAR

La vibración directa sobre el músculo o el tendón provoca tres efectos motores (**Bishop B, 1974**):

a.- Reflejo Tónico Vibratorio (RTV): es una contracción activa del músculo sometido a vibración (**Eklund G y Hagbarth KE, 1965**). Es una respuesta reproducible interindividuos que depende de cuatro factores: localización del aparato que produce vibraciones (sobre músculo o tendón), longitud inicial del músculo - cuanto más estirado mayor respuesta - (**Johnston RM y cols., 1970**), estado de la excitabilidad del SNC y parámetros del estímulo vibratorio. El RTV queda representado en la figura 8. Son las terminaciones primarias de los husos musculares, por su alta sensibilidad a los cambios de longitud, las que inician la contracción refleja. Desde los husos musculares el impulso es transmitido mediante las fibras **la** aferentes hacia la médula espinal donde realizan sinapsis con las α -motoneuronas. Éstas transmiten la señal de vuelta, vía eferente, a las mismas fibras musculares extrafusales, lo que provoca su contracción (**Johnston RM y cols., 1970**).

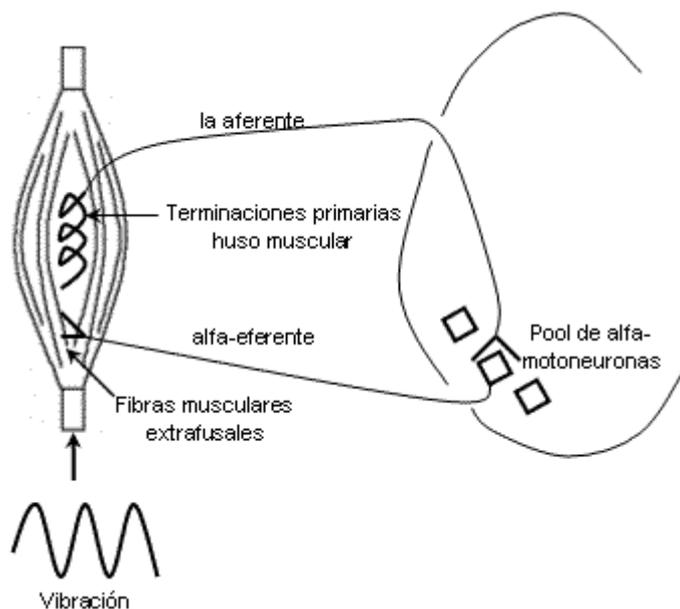


Figura 8. Arco reflejo solicitado en la aparición del reflejo tónico vibratorio (**Johnston RM y cols., 1970**).

Por otro lado, se ha demostrado recientemente que la vibración aplicada al músculo o al tendón induce un aumento significativo de los potenciales motores evocados por lo que se sugiere que la vibración afecta a la modulación de la excitabilidad de la corteza motora. Esta excitabilidad puede afectar a los impulsos voluntarios (**Siggelkow S y cols., 1999**).

Parecen existir frecuencias de vibración que producen una mayor señal EMG que otras. Así, se ha descrito que frecuencias de 30 Hz son más estimulantes que las de 40 Hz y éstas a su vez que las de 50 Hz (**Cardinale M y Lim J, 2003**).

b.- La excitabilidad de las motoneuronas que inervan los músculos antagonistas queda reducida vía inhibición recíproca (**De Gail P y cols., 1966**;

Hagbarth KE, 1967). Existe discusión sobre este punto, pues en estudios más recientes se encuentra que la vibración produce una mayor coactivación agonista-antagonista tanto durante (**Rothmuller C y Cafarelli E, 1995; Berschin G y Sommer H, 2004**) como después (**Gabriel DA y cols., 2002**) de ser aplicada, lo que podría tener un efecto positivo en la estabilización activa de la articulación (**Berschin G y Sommer H, 2004**).

c.- Los reflejos monosinápticos del músculo sometido a vibración quedan suprimidos durante su aplicación (**De Gail P y cols., 1966; Marsden y cols., 1969**). Por ejemplo, al someter al músculo gastrocnemio a estímulo vibratorio desaparece el reflejo del tendón de Aquiles al ser golpeado.

La exposición a un programa de VMCC ha demostrado incrementar la fuerza máxima dinámica, velocidad y potencia de extensores de rodilla (**Bosco C y cols., 1998; Russo CR y cols., 2003**), aumento de potencia en flexores de codo (**Bosco C y cols., 1999**) y la potencia y el salto vertical (**Issurin VB y Tenenbaum G, 1999**). Además, se ha visto una reducción de la actividad EMG que se ha relacionado con una mayor eficiencia neuromuscular, ya que se requeriría una menor actividad muscular para aplicar incluso una mayor potencia mecánica (**Bosco C y cols., 2000**).

3.4.2 SISTEMA CARDIOVASCULAR

Existen varios estudios desarrollados en el campo de las VMCC y de las vibraciones en general que se han relacionado con modificaciones sobre el sistema cardiovascular. Rittweger y colaboradores hallaron los resultados que se muestran en la tabla siguiente, tras aplicar sentadillas sobre plataforma que generaba VMCC a frecuencia de 26 Hz y amplitud de 10,5 mm (**Rittweger J y cols., 2000**).

Parámetro	Línea de base	Fatiga	Recuperación (15 min)
Tiempo (s)	0	325 (125)	
Lactato (mM/l)	1,69 (0,5)	3,5 (1,6)	
FC (b/m)	98 (17)	128 (22)	95 (19)
Presión sistólica (mmHg)	114 (11)	132 (16)	109 (11)
Presión diastólica (mmHg)	68 (8)	52 (14)	69 (7)
VO ₂ (ml/kg/min)	7,3 (1,5)	21,3 (4,0)	
Cociente respiratorio	0,82 (0,05)	0,90 (0,08)	

Tabla 6. Cambios provocados en diferentes parámetros como consecuencia de la realización de flexo-extensiones de rodilla hasta la fatiga (con sobrecarga del 40% del peso corporal) sobre una plataforma vibratoria (**Rittweger J y cols., 2000**).

Por su parte, Crevenna y colaboradores publicaron un estudio en el que valoraban las VMCC como tratamiento rehabilitador en el trasplante cardíaco, aplicando 26 Hz de frecuencia y 3 mm de amplitud (**Crevenna R y cols., 2003**).

En la siguiente tabla se resumen sus resultados.

Parámetro	Línea base	Fatiga	Recup (3 min)	Recup (5 min)
Tiempo (s)	0	248		
Lactato (mM/l)	1,2 (0,3)*	2,0 (1,5)	2,3 (0,8)*	2,1 (0,7)*
FC (b/m)	98 (10)	121 (20)*	107 (15)	104 (14)
Presión sistólica (mmHg)	136 (17)	158 (23)*	139 (15)	139 (15)
Presión diastólica (mmHg)	90 (13)	93 (16)	93 (13)	91 (13)

Tabla 7. Cambios provocados en diferentes parámetros en sujetos trasplantados de corazón como consecuencia de la realización de flexo-extensiones de rodilla hasta la fatiga sobre una plataforma vibratoria (**Crevenna R y cols., 2003**).

En su estudio, Rittweger y colaboradores hallaron la presencia de eritema y edema transitorios y moderados tras la aplicación de las VMCC (**Rittweger J y cols., 2000**), resultados que fueron similares a los hallados por otros autores (**Russo CR y cols., 2003**). Sin embargo, Crevenna y colaboradores no hallaron esta reacción, lo cual podría explicarse por la menor amplitud de vibración empleada (**Crevenna R y cols., 2003**).

También se ha investigado sobre el comportamiento del Vo₂max en las VMCC. Se observó un incremento lineal del mismo con el aumento de la frecuencia de vibración. Si además se incrementaba la amplitud de vibración, el aumento en el Vo₂max era aún mayor. También se halló que dicho consumo aumentaba más si se añadía una sobrecarga al sujeto que recibía las VMCC. Por tanto, el Vo₂max depende de la frecuencia y amplitud de vibración y de la sobrecarga de peso bajo la que uno se entrena (**Rittweger J y cols., 2002a**).

Otro aspecto que ha sido investigado hace referencia al flujo sanguíneo. Cuando se ha sometido al cuerpo a vibraciones de frecuencias muy altas como las ocurridas en el trabajo existe una disminución del flujo sanguíneo (**Bovenzi M y Griffin MJ, 1997**). No obstante, al aplicar VMCC a frecuencias, amplitudes y tiempos inferiores a las vibraciones laborales, el flujo sanguíneo aumenta. Así lo demuestran los resultados de diversos estudios en los que se aplicaron VMCC a frecuencias y duraciones inferiores a la exposición vibracional ocupacional, hallando un flujo sanguíneo incrementado (**Nakamura H y cols., 1996; Rittweger J y cols., 2000; Kerschman-Schindl K y cols., 2001; Zhang Q y cols., 2003**). Publicaciones recientes hablan de una resistencia periférica total aumentada, que provocaría una apertura de los capilares como mecanismo compensatorio, lo que conllevaría un mayor intercambio de gases y un incremento del metabolismo muscular (**Mester J y cols., 2006**). Se recomiendan futuras investigaciones que valoren directamente las modificaciones capilares.

3.4.3 SISTEMA ENDOCRINO

Existen también estudios que han demostrado modificaciones hormonales tras aplicación de VMCC. Bosco y colaboradores hallaron incrementos en más del 400% en niveles de GH en sangre (**Bosco C y cols., 2000**). La testosterona también aumentó mientras que el cortisol disminuyó. Según los autores, ello permitiría explicar los incrementos de fuerza muscular, ya que el ratio

testosterona/cortisol estaría aumentado, siendo una situación idónea para el anabolismo. El ejercicio físico intenso y de larga duración también produce incrementos de la GH, pero las VMCC conseguirían un efecto igual o superior con menor tiempo de exposición.

Así mismo, se ha demostrado como la activación de las vías aferentes de los husos musculares como consecuencia de las VMCC modula la concentración plasmática de la GH bioensayable, que estimula la formación ósea. Tras aplicar VMCC al músculo tibial anterior, aumentó dicha hormona pero disminuyó en el músculo soleo. Postulan la existencia de un eje músculo aferente-pituitario que modula la liberación de la GH bioensayable de manera específica al músculo sometido a vibraciones (**McCall GE y cols., 2000**). Algunas de las aplicaciones de este concepto serían los ambientes de microgravedad o el encamamiento prolongado, situaciones en las que se alteran la liberación de la GH bioensayable (**McCall GE y cols., 1997; McCall GE y cols., 1999**).

Recientemente Cardinale y colaboradores han demostrado que la exposición aguda a VMCC incrementa de manera significativa los niveles circulantes de IGF-1 y cortisol (**Cardinale M y cols., 2008**). En este estudio se aplicó un protocolo de VMCC a personas mayores (edad media de 70 años) empleando una frecuencia y amplitud de 30 Hz y 4 mm, respectivamente. Los sujetos fueron sometidos a *squats* estáticos, realizando cinco repeticiones de un minuto cada una con un minuto de descanso entre ellas. No se observaron cambios en los niveles de GH y testosterona.

3.4.4 SISTEMA SENSORIAL, PROPIOCEPTIVO Y CONTROL POSTURAL

En este apartado no hemos encontrado muchos estudios. Se ha visto que la vibración podría alterar el rendimiento de receptores sensoriales cutáneos y disminuir el rendimiento de los procesos perceptivos y sensoriomotores (**Ribot-Ciscar E y cols., 1996**).

Parece ser que las vibraciones tienen capacidad para estimular la propiocepción y provocar efectos duraderos sobre la postura en adultos sanos (**Wierzbicka MM y cols., 1998; Priplata AA y cols., 2003**). Además, recientemente se ha encontrado una mejora aguda del control postural y propioceptivo tras aplicar VMCC (4 repeticiones de 45 segundos con 1 minuto de pausa, a 30 Hz de frecuencia y 3 mm de amplitud) en sujetos que habían padecido infartos cerebrales (**Van Nes IJW y cols., 2004**).

Por otro lado, Gianutsos y colaboradores han descrito la posibilidad de provocar el reflejo de permanecer de pie inducido por las vibraciones en sujetos con lesiones en la médula espinal (**Gianutsos JG y cols., 2001a; Gianutsos JG y cols., 2001b; Gianutsos JG y cols., 2004**). De este modo, las vibraciones parecen constituir un método prometedor en la rehabilitación de sujetos con disfunción motriz de origen medular.

3.5 EFECTOS CRÓNICOS

El estudio de los efectos crónicos a la exposición de VMCC, bien sea a corto, medio o largo plazo no ha despertado un gran interés científico hasta el momento, pero a lo largo de los últimos años han aparecido varios trabajos. Dividiremos este bloque de efectos crónicos en efectos sobre adultos sanos, tercera edad, tejido óseo, tejido cartilaginoso y efectos perjudiciales.

3.5.1 ADULTOS SANOS

Los hallazgos más significativos en este grupo de población son un aumento de la potencia y salto vertical tras 9-10 días de entrenamiento mediante VMCC (**Bosco C y cols., 1999**) y un aumento del salto con contramovimiento en personas sometidas a VMCC en comparación a entrenamientos de fuerza clásicos (**Delecluse C y cols., 2003; Ronnestad BR, 2004**). Además, se encontró que un grupo sometido a VMCC falsas, es decir, sin poner la máquina en funcionamiento, no producía ningún tipo de mejora, descartando el efecto placebo del entrenamiento con esta modalidad de ejercicio físico (**Delecluse C y cols., 2003**).

3.5.2 JÓVENES Y ADULTOS LESIONADOS

La aplicación de las VMCC como método de rehabilitación tanto en población joven como en adultos lesionados es un campo en constante desarrollo.

Semler y colaboradores aplicaron VMCC durante 6 meses en niños y adolescentes con problemas de movilidad (osteogénesis imperfecta, parálisis cerebral y defecto disráfico lumbar) (**Semler O y cols., 2007**). Los autores observaron un incremento de movilidad en estos pacientes, por lo que se postuló que el empleo de las VMCC podría ser una terapia prometedora para pacientes con problemas motores. No obstante, el estudio fue financiado por *Novotec Medical* e involucró solamente a 6 pacientes. Son necesarias futuras investigaciones en este campo para obtener mayor evidencia científica del potencial de las VMCC en la mejora de la movilidad en pacientes con patología motora grave.

Por otra parte, Moezy y colaboradores compararon un entrenamiento mediante VMCC con un entrenamiento convencional en la mejora de la propiocepción y la estabilidad postural en paciente operados del ligamento cruzado anterior (**Moezy A y cols., 2008**). Se empleó un protocolo de 3 sesiones por semana durante 4 semanas, y el grupo que recibió VMCC mejoró significativamente la propiocepción y la estabilidad postural en comparación al entrenamiento convencional.

Las VMCC también han sido aplicadas a pacientes con disminución de la densidad mineral ósea (**Gilsanz V y cols., 2006**) y a patologías como la esclerosis múltiple (**Schuhfried O y cols., 2005**), el accidente cerebral vascular (**Van Nes I y cols., 2005**) y el dolor lumbar crónico (**Van Tulder MW y cols., 1997; Rittweger J y cols., 2002b; Iwamoto J y cols., 2005**).

3.5.3 TERCERA EDAD

Existen otros estudios que aplican las VMCC a la población de la tercera edad. Runge y colaboradores encontraron un aumento significativo promedio de un 18% en el test de levantarse de la silla, después de 2 meses de entrenamiento (3 días por semana; 3 series de 2 minutos) en un grupo mixto de sujetos de 67 años de media (**Runge M y cols., 2000**). Este test consiste en levantarse de la silla 5 veces tan rápido como sea posible sin emplear los brazos, por lo tanto es un indicador de la potencia del tren inferior. Los autores explican su larga experiencia con este método de entrenamiento como tratamiento en una clínica geriátrica. Los autores recomiendan excluir de las VMCC a los pacientes con lesiones agudas de la columna vertebral y extremidades inferiores, así como con trombosis y urolitiasis aguda.

Iwamoto y colaboradores comprobaron la eficacia de un programa de entrenamiento en la competencia ambulatoria de 25 mujeres de 72,8 años de media de edad (**Iwamoto J y cols., 2004**). El programa de entrenamiento incluía una sesión semanal de vibraciones (4 minutos a 20 Hz; 0,7-4,2 mm) combinada con ejercicios diarios de equilibrio estático (flamencos) y de fuerza (10 sentadillas con el propio peso corporal). Después de 3 meses de entrenamiento se observó una mejora significativa en los siguientes tests: longitud de paso, máximo momento extensor de la rodilla y máximo tiempo mantenido sobre una pierna. Por otro lado, no observaron efectos adversos

como fracturas vertebrales o problemas cardiovasculares. Sin embargo, en este estudio no se pudo separar la posible eficacia de la estimulación vibratoria con respecto a los otros dos modelos de entrenamiento, ni tampoco se incluyó un grupo control.

Por su parte, Miyamoto y colaboradores encontraron una mejora del equilibrio después de 6 meses de entrenamiento mediante VMCC en una muestra de 20 sujetos con una media de 72,6 años de edad y sugieren su aplicación como prevención de las caídas en esta población (**Miyamoto K y cols., 2003**). Se ha de tener en cuenta que más del 90% de fracturas de cadera se produce como consecuencia de caídas (**Runge M y cols., 2000**). Además, el 80% de sujetos mayores de 80 años sufren al menos una caída al año (**Armstrong AL y Wallace WA, 1994**).

También, Russo y colaboradores investigaron el efecto de 6 meses de entrenamiento mediante VMCC (28 Hz; amplitud variable) en 14 mujeres posmenopáusicas (60,7 años de edad promedio) con respecto a 15 mujeres de similares características (61,40 años de edad promedio) incluidas en un grupo control (**Russo CR y cols., 2003**). El grupo de entrenamiento realizó 2 sesiones semanales (promedio de 32 sesiones y 200 minutos de exposición totales) que incluían 3 series de 2 minutos de trabajo con 1 minuto de recuperación. Después de los 6 meses de intervención, el grupo que realizó el entrenamiento mejoró un 5% su potencia, siendo esta mejora significativa con respecto al grupo control que incluso disminuyó con respecto a sus niveles

iniciales. Sin embargo, la fuerza muscular no se vio afectada como consecuencia del entrenamiento. Desafortunadamente, el método administrado para evaluar la fuerza y la potencia en este estudio deja bastante que desear ya que se empleó un salto vertical sobre una plataforma de fuerzas para obtener los citados parámetros.

En el estudio de Roelants y colaboradores se encontraron mejoras en la fuerza muscular y velocidad de movimiento de los extensores de la rodilla así como en la capacidad de salto de mujeres posmenopáusicas (58-74 años de edad) después de 24 semanas de entrenamiento en una plataforma vibratoria (**Roelants M y cols., 2004b**). Las mejoras fueron similares a las de otro grupo que realizó un entrenamiento de fuerza convencional y se produjeron fundamentalmente en las primeras 12 semanas.

Similarmente, Rees y colaboradores hallaron mejoras en la fuerza muscular y movilidad en pacientes mayores que recibieron VMCC con comparación al grupo control (**Rees S y cols., 2007**). No obstante, las mejoras no fueron significativas al comparar el grupo que realizaba VMCC con un grupo que realizaba ejercicio físico sin estímulo vibratorio.

3.5.4 INFLUENCIAS SOBRE EL TEJIDO ÓSEO

Algunos estudios han hallado potenciales aplicaciones de las VMCC en la prevención de osteoporosis. Se ha encontrado que la vibración mecánica de

alta frecuencia y baja magnitud provoca un efecto anabólico en el tejido óseo de ovejas (**Rubin C y cols., 2001a**) y ratas (**Flieger J y cols., 1998; Rubin C y cols., 2001b**);). Más recientemente se han publicado los mismos efectos en mujeres posmenopáusicas (**Rubin C y cols., 2004; Verschueren SMP y cols., 2004**) y en niños discapacitados (**Ward K y cols., 2004**). Por el contrario, Torvinen y colaboradores no encontraron ninguna adaptación ósea tras 8 meses de entrenamiento con VMCC en jóvenes sanos (**Torvinen S y cols., 2003**). Tampoco Russo y colaboradores encontraron mejoras en la densidad ósea tras 6 meses de entrenamiento en mujeres posmenopáusicas (**Russo C y cols., 2003**). La disparidad de resultados entre Russo y colaboradores por un lado, y los estudios de Rubin y colaboradores y Verschueren y colaboradores por otro, podrían explicarse por el volumen escaso de trabajo por sesión que aplicaron los primeros: 6 minutos en el estudio de Russo y colaboradores versus 2 sesiones de 10 min diarias en el trabajo de Rubin y colaboradores y 30 min por sesión en el trabajo de Verschueren y colaboradores.

La frecuencia y amplitud de vibración parecen tener gran importancia en la proliferación de osteoblastos en cultivo, habiéndose encontrado que éstos son más sensibles a vibraciones de baja amplitud y frecuencia amplia (de 0 a 50 Hz) (**Tanaka SM y cols., 2003b**). Esta respuesta osteogénica a la carga mecánica parece ser aumentada si se emplea el fenómeno de resonancia estocástica. Para conseguir este efecto se tiene que añadir ejercicio dinámico a la aplicación de vibraciones (**Tanaka SM y cols., 2003a**). Estos dos estudios han sido realizados con cultivos o con ratas. En humanos, el grupo de Rubin

promueve el uso de vibraciones en torno a los 30 Hz pero con una amplitud muy pequeña que resulta en una aceleración de sólo 0,3 g. En cambio, en el trabajo de Verschueren y colaboradores, se emplean frecuencias similares (35-40 Hz) pero amplitudes entre 1,7 y 2,5 mm, para resultar en aceleraciones muy superiores de 2,28-5,09 g (**Verschueren SMP y cols., 2004**). Ambos estudios obtuvieron mejoras significativas por lo que se hace necesario realizar más investigaciones para conocer la posible especificidad de la respuesta osteogénica a la amplitud y frecuencia de vibración.

Otro modelo de investigación es el empleado por Rittweger y Felsenger para prevenir la pérdida de masa ósea en sujetos que permanecieron encamados durante 8 semanas (**Rittweger J y Felsenger D, 2004**). El grupo de entrenamiento recibió VMCC en posición supina (19-23 Hz), a razón de 4 series de 1 minuto, 2 veces al día, 6 días a la semana. Después del entrenamiento la pérdida de masa ósea no fue significativa pero sí diferente a la pérdida obtenida en el grupo control.

3.5.5 INFLUENCIAS SOBRE EL CARTÍLAGO

El tejido cartilaginoso, al contrario que otros tejidos conectivos, no posee irrigación ni inervación propias. Por esta razón, la regeneración del mismo ante una lesión es sumamente dificultosa requiriendo de una neovascularización e inervación de la zona. Para evitar su degradación, este tejido necesita recibir cargas dinámicas mecánicas externas (**Liu J y cols., 2001**). Sin embargo, no

hemos encontrado publicaciones específicas que investiguen los efectos de las VMCC sobre los condrocitos o sobre el cartílago articular, aunque se han realizado estudios con cultivos de condrocitos articulares de conejo cuyos resultados son muy prometedores. De este modo, Liu y colaboradores encontraron que una vibración de 300 Hz y una aceleración de 1,4 g provocaba un aumento considerable de la síntesis de ADN en dichos condrocitos así como un aumento en la síntesis de proteoglicanos (**Liu J y cols., 2001**). En cambio, frecuencias de 200 Hz y 400 Hz provocaban un efecto contrario.

3.5.6 EFECTOS PERJUDICIALES

La aplicación prolongada de altas frecuencias de vibración ha demostrado ser nociva en algunos aspectos. Así, Necking y colaboradores aplicaron vibraciones a ratas a una frecuencia de 80Hz durante 5 horas diarias y 5 días consecutivos, encontrando como respuesta una degeneración fibrilar en distintos músculos (**Necking LE y cols., 1996**). También Bovenzi y colaboradores encontraron que aquellos trabajadores que empleaban una sierra mecánica tenían una menor fuerza de prensión con la mano que los que no la utilizaban (**Bovenzi M y cols., 1991**). En estudios epidemiológicos se ha descrito la aparición de los primeros síntomas del síndrome por vibración después de una exposición de 2000 horas (2-8 horas diarias) a herramientas vibratorias de uso manual (**Miyashita K y cols., 1983**). Por otro lado, la aplicación prolongada de bajas frecuencias ha demostrado guardar una relación con el dolor de espalda (**Bovenzi M y Hulshof CT, 1999; Lings S y**

Leboeuf-Yde C, 2000). Sin embargo, un trabajo reciente del grupo de Rittweger ha encontrado todo lo contrario en una muestra de 50 sujetos de $51,7 \pm 5,8$ años y un historial médico de dolor lumbar crónico de $13,1 \pm 10,0$ años de duración. Los sujetos participantes realizaron 18 sesiones de entrenamiento con VMCC durante 12 semanas, de forma que durante las primeras 6 semanas se realizaban 2 sesiones por semana y durante las siguientes 6 semanas solamente una sesión semanal. La amplitud de la vibración tuvo su máximo en 6 mm y la frecuencia se estableció en 18 Hz. Por otra parte la duración del ejercicio fue incrementándose hasta alcanzar un máximo de 7 minutos. A partir de la décima sesión se añadió una sobrecarga en los hombros de hasta un 30% del peso corporal. Después del periodo de entrenamiento se encontró una reducción de la percepción de dolor similar a la de otro grupo que entrenó con máquinas MedX y un aumento del momento flexor lumbar que en este caso fue menor que el del grupo MedX. De esta manera se concluye que la aplicación controlada de vibraciones mecánicas puede ser una cura y no la causa del dolor lumbar crónico (**Rittweger J y cols., 2002b**).

3.6 RECOMENDACIONES PARA LA APLICACIÓN DE VMCC

Mester y colaboradores realizaron algunas recomendaciones para el uso de las VMCC que se aportan a continuación, con algunas modificaciones (**Mester J y cols., 2006**):

-Las frecuencias de vibración no deben ser inferiores a 20 Hz.

-La transmisión de vibraciones a la cabeza debe minimizarse, adoptando siempre posturas en las que exista intervención de al menos una de las grandes articulaciones del miembro inferior. Debe evitarse la extensión máxima de rodillas durante la exposición.

-Las amplitudes bajas (1-2mm) deben usarse para entrenamientos con VMCC a nivel recreativo o deportivo no profesional, o como familiarización en el entrenamiento de deportistas de elite.

-La duración de cada repetición debe ser muy corta (20-60s), especialmente cuando se trabaje con sobrecarga adicional. Moras y colaboradores hallaron una correlación lineal significativa entre el incremento de la actividad EMG en el cuadriceps y el incremento de la sobrecarga (20, 30, 40 y 50 Kg) para diferentes frecuencias de vibración (**Moras G y cols., 2006**).

-El entrenamiento mediante VMCC debería controlarse estrictamente en pacientes afectos de coronariopatías o hipertensión.

III-PARTE EMPÍRICA

LOS TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

1 INTRODUCCIÓN

Los trabajos de investigación se enmarcan en el tratamiento sintomático de la fibromialgia (FM). Emplean una de las terapias no farmacológica que ha demostrado mayor evidencia de eficacia en las pacientes con FM, el ejercicio físico. En esta Tesis Doctoral se aplican ejercicios físicos desarrollados bajo la estimulación mecánica vibratoria, las Vibraciones Mecánicas de Cuerpo Completo (VMCC). Este es un método ampliamente utilizado en el deporte para mejorar el rendimiento, y que ha visto ampliadas sus aplicaciones en el campo de la rehabilitación. Las VMCC inducen adaptaciones neuromusculares, óseas y circulatorias, entre otras. Dado que mejoras en el sistema musculoesquelético a través del ejercicio físico han sido asociadas a mejoras en la FM, resulta de interés evaluar esta modalidad terapéutica en esta enfermedad. No hemos encontrado estudios previos que hayan investigado los efectos de las VMCC en pacientes con FM.

Los 3 estudios presentados investigan aspectos de la FM que han despertado gran interés científico: mejoras en los síntomas, adaptaciones musculares y adaptaciones endocrinas. En primer lugar, en el estudio 1, se pretende valorar la efectividad de las VMCC en la mejora de la principal sintomatología y la funcionalidad diaria de las pacientes con FM. Dado que no existen estudios que

empleen VMCC en pacientes con FM, es necesario primero establecer si este método es potencialmente útil en mejorar el grado de afectación de estas pacientes. En segundo lugar, en el estudio 2, se investigan las adaptaciones neuromusculares que las VMCC inducen en estas pacientes. Se pretende valorar, pues, si existe algún efecto sobre el sistema neuromuscular. Finalmente, en el estudio 3, se estudian los efectos de la exposición aguda y crónica a las VMCC sobre los niveles séricos de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). Las alteraciones sobre el eje hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)-hormona del crecimiento (GH)-IGF-1 han sido involucradas en la sintomatología de la enfermedad y ampliamente estudiadas en los últimos 15 años. Dado que se han demostrado adaptaciones hormonales con la aplicación de VMCC en pacientes sin FM, se ha pretendido estudiar los efectos de este método sobre el IGF-1 en las pacientes con FM.

La hipótesis general de esta Tesis Doctoral defiende que la aplicación de VMCC en pacientes con FM mejora los principales síntomas y la funcionalidad diaria, induce adaptaciones neuromusculares e incrementa los niveles séricos de IGF-1.

2 OBJETIVOS DE LOS TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

2.1 ESTUDIO 1 - SEIS SEMANAS DE EJERCICIO FÍSICO CON VIBRACIONES MECÁNICAS DE CUERPO COMPLETO MEJORAN EL DOLOR Y LA FATIGA EN MUJERES CON FIBROMIALGIA.

OBJETIVO: Valorar la efectividad de un programa tradicional de ejercicio físico de seis semanas con suplementación de VMCC en la mejora del estado de salud, funcionalidad física y principales síntomas de la FM en mujeres con FM.

2.2 ESTUDIO 2 - ACTIVIDAD ELECTROMIOGRÁFICA TRAS SEIS SEMANAS DE EJERCICIO FÍSICO BAJO EL ESTÍMULO DE LAS VIBRACIONES MECÁNICAS DE CUERPO COMPLETO EN MUJERES CON FIBROMIALGIA.

OBJETIVO: Valorar si seis semanas de una intervención con ejercicios realizados bajo el estímulo de las VMCC cambia la actividad electromiográfica (EMG) en los músculos de la extremidad inferior en respuesta a un rango de frecuencias de VMCC en mujeres con FM.

2.3 ESTUDIO 3 - EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN AGUDA Y CRÓNICA A LAS VIBRACIONES MECÁNICAS DE CUERPO COMPLETO SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA EN MUJERES CON FIBROMIALGIA

OBJETIVO: Valorar los efectos de una exposición aguda y crónica a VMCC sobre los niveles séricos de IGF-1 en mujeres con FM.

3 ESTUDIO 1 - SEIS SEMANAS DE EJERCICIO FÍSICO CON VIBRACIONES MECÁNICAS DE CUERPO COMPLETO MEJORAN EL DOLOR Y LA FATIGA EN MUJERES CON FIBROMIALGIA

3.1 ABSTRACT

Objetivo

El objetivo principal del estudio fue valorar la efectividad de un programa tradicional de ejercicio físico de seis semanas con suplementación de VMCC en la mejora del estado de salud, funcionalidad física y principales síntomas de la FM en mujeres con FM.

Métodos

Treinta y seis mujeres con FM (Media \pm Error Estándar Media (EEM) edad $55,97 \pm 1,55$) fueron aleatoriamente distribuidas en tres grupos de tratamiento: ejercicio físico y VMCC (EVG), ejercicio físico (EG) y grupo control (CG). La terapia a través de ejercicio físico consistió en ejercicios aeróbicos, estiramientos y técnicas de relajación, y fue realizada dos veces por semana (90 minutos cada día). Tras la sesión de ejercicio físico, el EVG fue sometido a un protocolo de VMCC, mientras que el EG realizó el mismo protocolo sin estímulo vibratorio. El cuestionario de impacto de la fibromialgia (Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ) fue administrado al inicio del estudio y a las seis

semanas del mismo. Estimaciones de dolor, fatiga, rigidez y depresión fueron también analizados utilizando la Escala Visual Analógica (EVA).

Resultados

Se empleó un análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas que mostró una interacción significativa 3 x 2 (grupo por tiempo) para el dolor ($p=0,018$) y fatiga ($p=0,002$) pero no para FIQ ($p=0,069$), rigidez ($p=0,142$) o depresión ($p=0,654$). Las puntuaciones de dolor y fatiga a las 6 semanas disminuyeron significativamente respecto al valor inicial en el EVG, pero no en el EG ni el CG. Además, dichas puntuaciones fueron significativamente inferiores después de las seis semanas de tratamiento en el EVG comparadas con el EG y el CG. No obstante, las diferencias entre EG y CG no fueron significativas ($p>0,05$).

Conclusiones

Los resultados sugieren que un programa de ejercicio físico tradicional con suplementación de VMCC durante 6 semanas reduce el dolor y la fatiga de manera segura en pacientes con FM, mientras que el ejercicio solo no induce mejorías en ambos síntomas.

Palabras clave: Ejercicio, Fibromialgia, Fibromialgia Impact Questionnaire, Vibraciones Mecánicas.

3.2 INTRODUCCIÓN

La FM es considerada como una enfermedad reumática crónica de etiología desconocida caracterizada por dolor musculoesquelético generalizado no inflamatorio con dolor exacerbado a la palpación como mínimo en once de los dieciocho puntos gatillo establecidos durante al menos 3 meses (**Wolfe F y cols., 1990**). Numerosos síntomas pueden también asociarse a la FM, como por ejemplo la fatiga, sueño no reparativo, ansiedad, depresión o síndrome del colon irritable (**Leventhal LJ, 1999**).

El manejo de la FM se basa en un tratamiento sintomático multidisciplinar a través de estrategias farmacológicas y no farmacológicas. De entre todos los tratamientos no farmacológicos, el ejercicio físico, la terapia cognitivo conductual (TCC) y la educación sanitaria tienen el mayor nivel de evidencia de eficacia (**Goldenberg DL y cols., 2004**). Numerosos investigadores defienden los beneficios del ejercicio aeróbico (**Wigers SH y cols., 1996; Gowans SE y cols., 1999; Meiworm L y cols., 2000; Gowans SE y cols., 2001; Mannerkorpi K y Iversen MD, 2003; Goldenberg DL y cols., 2004; Gowans SE y cols., 2004; Gusi N y cols., 2006**), fortalecimiento muscular (**Hakkinen A y cols., 2001; Geel SE y Robergs RA, 2002; Jones KD y cols., 2002; Goldenberg DL y cols., 2004; Gusi N y cols., 2006; Valkeinen H y cols., 2006**), educación para la salud (**Gowans SE y cols., 1999; King SJ y cols., 2002**) y técnicas de relajación (**Wigers SH y cols., 1996**) en el estado de salud, funcionalidad física y principales síntomas de la FM.

El entrenamiento mediante VMCC es un tipo de ejercicio que ha sido utilizado para mejorar la fuerza muscular, la densidad ósea y el equilibrio en atletas (**Cronin J y cols., 2004**), adultos sanos (**Torvinen S y cols., 2002a**) y tercera edad (**Runge M y cols., 2000; Iwamoto J y cols., 2004**). En esta modalidad de ejercicio físico, el sujeto se mantiene de pie sobre una plataforma que genera vibraciones verticales sinusoidales mientras realiza diferentes ejercicios con una frecuencia y amplitud de vibración entre 20-50 Hz y 2.0-10.5 mm, respectivamente.

La justificación para investigar los efectos de las VMCC en pacientes con FM está basada en las siguientes evidencias. En primer lugar, la estimulación vibratoria ha demostrado inducir una reducción de dolor en estados de dolor agudo y crónico (**Lundeberg TC, 1983**). Sin embargo, esta vibración fue aplicada localmente en el antebrazo, cara y cráneo en lugar de implicar a todo el cuerpo como hacen las VMCC, y los efectos no fueron valorados en pacientes con FM. En segundo lugar, las VMCC han demostrado incrementar la fuerza en mujeres desentrenadas (**Delecluse C y cols., 2003; Roelants M y cols., 2004a**) y postmenopáusicas (**Verschueren SM y cols., 2004**). En tercer lugar, algunos estudios han demostrado que la VMCC aumenta los niveles de GH (**Bosco C y cols., 2000; McCall GE y cols., 2000; Kvorning T y cols., 2006**). A nuestro entender, este efecto endocrino inducido por las VMCC podría aumentar la efectividad de la terapia a través de cualquier tipo de ejercicio físico (**Bennett RM, 2002**). Por tanto, es razonable esperar que pacientes con

FM pudieran beneficiarse de los efectos saludables de las VMCC mejorando su estado de salud, funcionalidad física y principales síntomas de la FM. No obstante, los efectos de las VMCC en esta población han sido poco estudiados.

El propósito de este estudio ha sido valorar la efectividad de un programa tradicional de ejercicio físico de seis semanas con suplementación de VMCC en la mejora del estado de salud, funcionalidad y principales síntomas de la FM en mujeres con FM. Se hipotetizó que mujeres con FM sometidas a un programa de ejercicio físico tradicional con suplementación de VMCC mejorarían su estado de salud, funcionalidad física y principales síntomas de la FM más que las mujeres sometidas solamente al programa tradicional de ejercicio físico, considerando el dolor, la fatiga, la rigidez y la depresión como los principales síntomas de la FM.

3.3 PACIENTES Y MÉTODOS

3.3.1 SUJETOS

Las participantes fueron reclutadas desde sus médicos de cabecera y a través de anuncios colgados en asociaciones locales de FM en Barcelona. Ciento cuatro mujeres se interesaron por el estudio, y aquellas con un diagnóstico médico de FM, según los criterios de la *American College of Rheumatology* (ACR) (Wolfe F y cols., 1990), durante al menos 3 años antes fueron consideradas para el estudio. Fueron excluidas del estudio las mujeres que tenían alguna limitación debida a enfermedad cardiovascular, pulmonar, metabólica o del aparato locomotor que hubiera desaconsejado el ejercicio físico, o cuando estaban participando en cualquier otro estudio (Figura 1). Un consentimiento informado fue obtenido de cada participante antes de participar en el estudio, siguiendo los procedimientos aprobados por el Comité de Ética Biomédica de la Fundación Jordi Gol Gurina (España).

3.3.2 DISEÑO DE ESTUDIO

En este estudio se empleó un diseño experimental mixto bifactorial (tiempo y grupo). Las mujeres fueron randomizadas en tres grupos de tratamiento: EVG, EG y CG (Figura 1). Las mediciones fueron tomadas al inicio del estudio y a las seis semanas de iniciado el tratamiento. Para evitar cualquier efecto agudo del ejercicio en las mediciones, la valoración de la semana seis fue administrada

tras 48 horas de la última sesión de tratamiento. Antes del inicio del estudio, se realizó una entrevista individualizada con cada paciente para recabar información acerca de: 1) historia clínica completa, 2) medicación actual, 3) hábitos de actividad física, 4) tipos de ejercicio físico preferidos y 5) nivel socioeconómico. Además, se informó a las pacientes de la necesidad de avisar al equipo investigador de cualquier cambio en las pautas de medicación, para evitar así posibles interferencias sobre las variables de estudio.

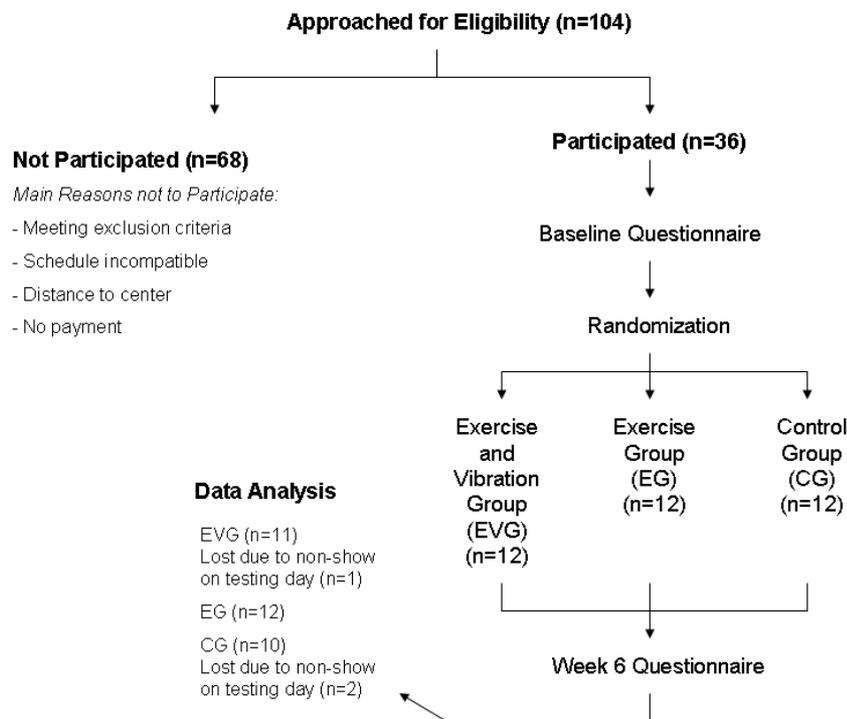


Figura 1. Diseño del estudio.

Criterios de inclusión y exclusión en 104 pacientes con FM. Sesenta y ocho de ellas fueron excluidas por cumplir los criterios de exclusión, incompatibilidad horaria, distancia al centro y por no remuneración. Treinta y seis participaron en el estudio. Los cuestionarios del inicio del estudio fueron administrados antes de la randomización en los tres grupos. Tras obtener los cuestionarios del final del estudio, se llevó a cabo el análisis estadístico, perdiéndose 1 paciente en el EVG y 2 en el GC por no presentarse los días de valoración. EVG, Grupo Ejercicio físico y VMCC; EG, Grupo Ejercicio físico; CG, Grupo Control.

3.3.3 VALORACIÓN DEL ESTADO DE SALUD, FUNCIONALIDAD FÍSICA Y PRINCIPALES SÍNTOMAS DE LA FM

El estado de salud, la funcionalidad física y los principales síntomas de la FM fueron valoradas utilizando una versión validada al español del FIQ (**Rivera J y González T, 2004**). Este cuestionario mide la función física (actividades de la vida diaria), el trabajo, el bienestar general, y contiene una EVA de 100 mm para el dolor, sueño, fatiga, rigidez, ansiedad y depresión (**Burckhardt CS y cols., 1991; Rivera J y González T, 2004**). Tras una normalización de los valores de función física, trabajo y bienestar general a una escala de 0 a 10 y tras sumar dichos valores a las puntuaciones totales de las EVA aplicadas, se obtiene una puntuación global en el FIQ. Además, también aportamos las puntuaciones específicas para el dolor, fatiga, rigidez y depresión utilizando las propias EVA incluidas en el FIQ, como ya hicieron previamente otros autores (**Geel SE y Robergs RA, 2002**). Para todas nuestras variables, una puntuación alta indica un mayor nivel de dificultad o severidad. Todos los cuestionarios fueron administrados a todas los pacientes el mismo día, a la misma hora y por el mismo investigador de cara a asegurar instrucciones iguales para todas con el propósito de minimizar potenciales variables de confusión. Además, la administración y el análisis de los cuestionarios fueron realizados por un investigador ciego para los grupos de tratamiento.

3.3.4 GRUPOS DE TRATAMIENTO

Ambos grupos EVG y EG realizaron el mismo programa de ejercicio físico tradicional dos veces por semana durante un total de seis semanas. Tras la realización de cada sesión de ejercicio, ambos grupos fueron separados en dos habitaciones diferentes. El grupo EVG realizó un protocolo de ejercicios con VMCC, mientras que el EG hizo el mismo protocolo pero sin estímulo vibratorio. La máquina de vibraciones estaba apagada en el grupo EG, no produciendo, por tanto, estímulo vibratorio, estrategia que ha sido utilizada previamente por otros autores (**Lundeberg TC, 1983**). Informamos a ambos grupos de que recibirían dos tipos de estímulo vibratorio, uno perceptible y otro imperceptible, consiguiendo así mantener el potencial efecto placebo en ambos grupos. Las mujeres del grupo CG no realizaron ni el programa de ejercicio físico ni el protocolo con VMCC. Los tres grupos fueron instruidos a continuar con sus pautas farmacológicas, que eran las recomendadas y estandarizadas para estas pacientes (**Goldenberg DL y cols., 2004**). Todas las sesiones de ejercicio fueron conducidas por el mismo instructor, que tenía larga experiencia previa trabajando con pacientes afectadas de FM. El protocolo con VMCC fue diseñado supervisado por experimentados investigadores en el tema. La frecuencia de dos sesiones por semana se adoptó para disminuir el riesgo de exacerbación de síntomas y asegurar la asistencia y adherencia al estudio.

3.3.5 PROGRAMA DE EJERCICIO FÍSICO TRADICIONAL

Las recomendaciones para la prescripción de ejercicio físico elaboradas por Jones y Clark fueron nuestra guía para el diseño del programa de ejercicio físico tradicional (**Jones KD y Clark SR, 2002**). Dicho programa consistió en 15 minutos de calentamiento, 30 minutos de ejercicio aeróbico, 25 minutos de ejercicios de estiramiento y 20 minutos de relajación. Se dio mayor énfasis en el ejercicio aeróbico dado que es el tipo de ejercicio que mayores beneficios aporta a la población investigada (**Goldenberg DL y cols., 2004**). El ejercicio aeróbico consistió en 30 minutos caminando sobre terreno plano a una intensidad entre el 65 y 85% de la frecuencia cardiaca máxima (FCM) teórica ($220 - \text{Edad (años)}$). Por una cuestión de adaptación, durante la primera semana, la frecuencia cardiaca de entrenamiento se estableció en un rango inferior. Ocasionalmente se emplearon otras actividades como juegos y danzas sin impacto para evitar la monotonía. Tras el ejercicio aeróbico las pacientes realizaron cinco estiramientos estáticos que involucraron a distintos grandes grupos musculares. Se efectuaron cinco repeticiones de cada estiramiento, aguantando la posición durante 30 segundos y descansando otros 30 segundos. Los ejercicios de relajación se aplicaron utilizando la respiración diafragmática, la relajación muscular progresiva, el método de contracción-relajación y las técnicas de visualización. La duración total (en las 12 sesiones) de ejercicios aeróbicos, estiramientos y relajación fue de 6 horas, 5 horas y 4 horas, respectivamente.

3.3.6 PROGRAMA DE VIBRACIÓN MECÁNICA

El protocolo de VMCC que se aplicó tanto al grupo EVG como al EG consistió en ejercicios estáticos y dinámicos realizados de pie sobre una plataforma vibratoria (PowerPlate®, Badhoevendorp, Holanda). Los ejercicios involucraron principalmente las extremidades inferiores e incluyeron: a) un *squat* estático con flexión de rodillas de 100°; b) *squat* dinámico entre 90° y 130° de flexión de rodilla; c) mantenimiento de la posición de puntillas con rodillas en extensión; d) flexo-extensión de la rodilla derecha entre 100° y 130°; e) flexo-extensión de la rodilla izquierda entre 100° y 130°; f) *squat* a 100° de flexión de rodilla trasladando el peso del cuerpo de una pierna a la otra. Para todas las tareas, las pacientes se sujetaban en la barra de soporte de la máquina vibratoria. Los seis ejercicios (de 30 segundos cada uno) fueron repetidos seis veces con un tiempo de recuperación de 3 minutos entre series. Por motivos de adaptación, durante las dos primeras sesiones solamente se realizaron 3 series de 3 ejercicios.

Para el grupo EVG, la intensidad de las VMCC se mantuvo constante a una frecuencia de 30 Hz y 2 mm de amplitud; mientras que para el grupo EG, el aparato no producía vibraciones. La intensidad de la vibración se eligió en base a la literatura existente. La frecuencia de 30 Hz ha demostrado inducir la máxima actividad muscular eléctrica. Frecuencias inferiores (por ejemplo 20 Hz) no fueron utilizadas porque evocan en relajación muscular, mientras que frecuencias mayores a 30 Hz (por ejemplo 50 Hz) pueden generar malestar en

sujetos no entrenados (**Rittweger J y cols., 2003; Torvinen S y cols., 2002b**).

La duración de las VMCC fue de 4.5 minutos por sesión durante las dos primeras sesiones, y 18 minutos para el resto de las 10 sesiones. Por tanto, el tiempo total de exposición al final de las seis semanas de tratamiento (12 sesiones) fue de 189 minutos.

3.3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se aplicaron estadísticos demográficos para presentar las características clínicas y epidemiológicas de los sujetos, y un ANOVA para comparar las variables demográficas entre grupos. Para testar el efecto de los tratamientos sobre el FIQ, dolor, fatiga, rigidez y depresión, se aplicó una ANOVA 3 x 2 (grupo x tiempo) de medidas repetidas para cada variable dependiente. El efecto principal simple ("*simple main effect*") fue evaluado cuando se hallaba una interacción (**Keppel G y Wickens TD, 2004**). Se aplicaron las pruebas de Tukey post-hoc cuando se hallaron significancias en el F-ratio con más de un grado de libertad. Todos los datos son presentados como media \pm EEM. Para todos los tests estadísticos, el nivel alfa fue establecido en 0,05. Los análisis estadísticos fueron realizados con el paquete estadístico SPSS v13,0.

3.4 RESULTADOS

De las ciento cuatro mujeres interesadas en el estudio, 36 fueron seleccionadas para la investigación y aleatoriamente distribuidas en tres grupos de tratamiento (Figura 1). Una paciente del grupo EVG y dos del CG no completaron las mediciones de la semana seis por no acudir al centro. Dado que el análisis con medidas repetidas solamente permite la inclusión de aquellos sujetos que completaron todas las mediciones, estas pacientes de quienes nos faltaban valores fueron excluidas del análisis estadístico. Las características clínicas y epidemiológicas de los sujetos por grupos quedan resumidas en la Tabla 1. No hubieron diferencias significativas ($p > 0,05$) entre los grupos en ninguna de las variables demográficas. Todas las pacientes eran de raza caucásica, con el siguiente nivel de educación: 15,2% analfabetas, 57,6% con estudios elementales, 21,2% con nivel medio de educación, 6% con estudios universitarios superiores. Todas mantenían un nivel socioeconómico medio. Un 72,22 % estaban casadas, un 13,88% separadas, un 2,77% viudas, un 11,13% divorciadas o solteras, un 60,6% trabajaban en casa, un 12,1% trabajaban fuera de casa y un 27,3% estaban de baja laboral.

VARIABLE	EVG (n=11)	EG (n=12)	CG (n=10)
	Media \pm EEM	Media \pm EEM	Media \pm EEM
Edad (años)	55,2 \pm 3,4	53,7 \pm 2,7	59,3 \pm 2,3
Altura (m)	1,568 \pm 0,02	1,568 \pm 0,019	1,606 \pm 0,016
Peso (kg)	68,8 \pm 2,9	68,8 \pm 3,2	74,1 \pm 2,2
Índice Masa Corporal (IMC) (kg/m ²)	27,3 \pm 0,4	27,6 \pm 1,1	28,8 \pm 0,9
Duración del diagnóstico (años)	10,1 \pm 0,7	9,8 \pm 0,8	10,5 \pm 0,8
Puntuación FIQ basal	64,6 \pm 3,7	66,3 \pm 3,2	66,3 \pm 4,6

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de las pacientes del estudio.

Un 30% de las pacientes mantenían un mínimo de 30 minutos de ejercicio físico aeróbico al menos 3 veces por semana, cumpliendo por tanto las recomendaciones sobre ejercicio del Colegio Americano de Medicina Deportiva (American College of Sports Medicine, ACSM) (**ACSM, 2006**). Las pacientes activas quedaron distribuidas equitativamente entre los tres grupos. La asistencia en los grupos EVG y EG fue del 93% y 92%, respectivamente. Ninguna de las paciente abandonó el estudio ni tubo ningún cambio en las pautas de prescripción farmacológicas que tenían al inicio del estudio (Tabla 2).

CARACTERÍSTICA	EVG (n=11)	EG (n=12)	CG (n=10)
	n (%)	n (%)	n (%)
Comorbilidad			
Gonartrosis	6 (54,5%)	6 (50%)	5 (50%)
Espondiloartrosis	7 (63,6%)	8 (66,6%)	6 (60%)
Degeneración discal	3 (27,2%)	3 (25%)	2 (20%)
Coxartrosis	1 (9%)	1 (8,3%)	1 (10%)
Osteoporosis	2 (18,2%)	2 (16,7%)	2 (20%)
Cardiopatías	1 (9%)	1 (8,3%)	1 (10%)
Depresión	6 (54,5%)	6 (50%)	6 (60%)
Hipertensión	2 (18,2%)	2 (16,7%)	2 (20%)
Enfermedad circulatoria	1 (9%)	1 (8,3%)	1 (10%)
Síndrome Túnel Carpo	2 (18,2%)	2 (16,7%)	1 (10%)
Colon irritable	1 (9%)	1 (8,3%)	1 (10%)
Medicación			
Antidepresivos	6 (54,5%)	6 (50%)	6 (60%)
Ansiolíticos	5 (45,5%)	5 (41,7%)	4 (40%)
Anti-inflamatorios No Esteroideos (AINES)	4 (36,4%)	5 (41,7%)	4 (40%)
Analgésicos	4 (36,4%)	4 (33,3%)	3 (30%)
Relajantes musculares	1 (9%)	2 (16,7%)	1 (10%)

Tabla 2. Comorbilidad y medicación de las pacientes del estudio.

Este programa no exacerbó los síntomas de la FM en ninguna paciente ni implicó ninguna lesión musculoesquelética. Sin embargo, una paciente sufrió un leve ataque de ansiedad durante la primera sesión de VMCC. Esta paciente

respondió con normalidad durante el resto de sesiones. Además, tres pacientes en el EVG y cuatro en el EG padecieron dolor muscular de aparición tardía (agujetas) durante la primera semana de entrenamiento, normalizándose para el resto del estudio.

Las Figuras 2 y 3 ilustran los cambios en el FIQ, y en el dolor, fatiga, rigidez y depresión, respectivamente, a lo largo del tiempo y entre grupos de tratamiento. Tal y como se muestra, se halló una interacción estadísticamente significativa al aplicar el 3 x 2 (grupo x tiempo) ANOVA de medidas repetidas para el dolor ($F_{(2,30)}=4,60$; $p=0,018$) y fatiga ($F_{(2,30)}=7,50$; $p=0,002$) pero no para la puntuación en FIQ ($F_{(2,30)}=2,93$; $p=0,069$), rigidez ($F_{(2,30)}=2,09$; $p=0,142$) o depresión ($F_{(2,30)}=0,43$; $p=0,654$). Cuando examinamos el efecto principal simple para las interacciones significativas, encontramos que las puntuaciones de dolor y fatiga fueron reducidas significativamente respecto al valor inicial en el EVG, pero no en el EG o CG (Figura 3). Además, dichas puntuaciones en dolor y fatiga después de las seis semanas de tratamiento fueron significativamente más bajas en el EVG en comparación al EG y CG; pero no existieron diferencias en estas mismas puntuaciones para los grupos EG y CG ($p>0,05$) (Figura 3).

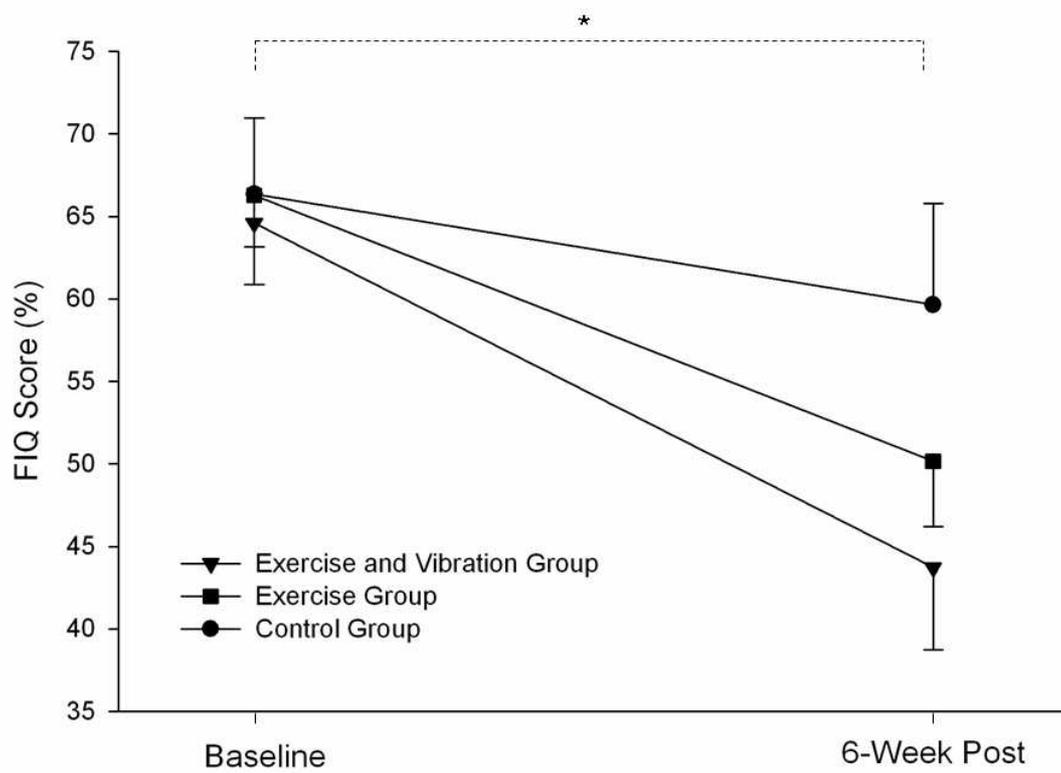


Figura 2. Puntuaciones en FIQ antes y después del tratamiento randomizado (media \pm EEM).
*Efecto principal de tiempo significativo ($P < 0,0001$). FIQ Score, puntuaciones en el FIQ; Baseline, valor basal; 6-Week Post, valor en la semana 6; Exercise and Vibration Group, Grupo Ejercicio físico y VMCC; Exercise Group, Grupo Ejercicio físico; Control Group, Grupo Control.

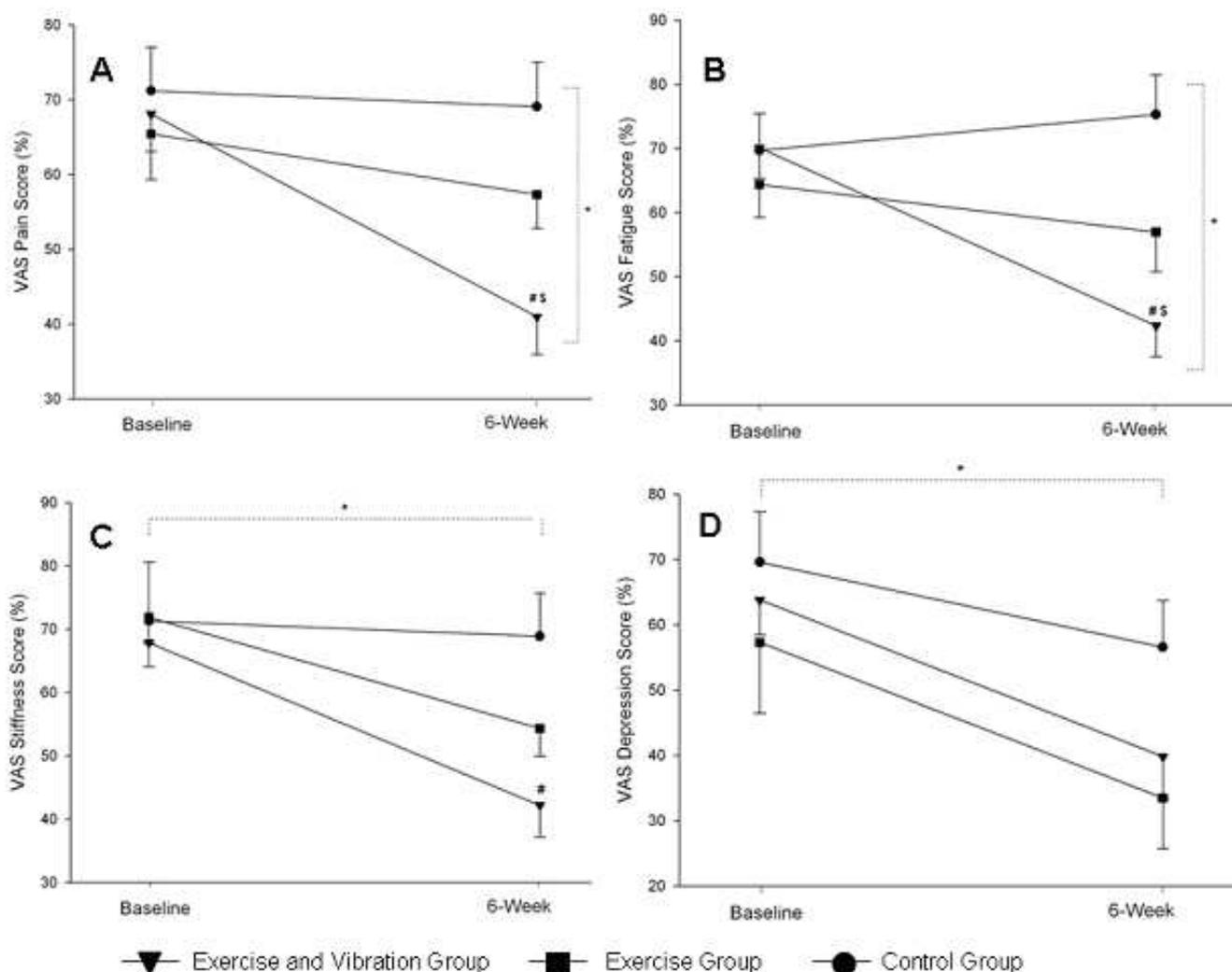


Figura 3. Puntuaciones de Dolor, Fatiga, Rigidez y Depresión antes y después del estudio.

Valores \pm EEM; Baseline, valor basal; 6-Week Post, valor en la semana 6; Exercise and Vibration Group, Grupo Ejercicio físico y VMCC; Exercise Group, Grupo Ejercicio físico; Control Group, Grupo Control; VAS Pain Score, Puntuación de la Escala Visual Analógica para Dolor; VAS Fatigue Score, Puntuación de la Escala Visual Analógica para Fatiga; VAS Stiffness Score, Puntuación de la Escala Visual Analógica para Rigidez; VAS Depression Score, Puntuación de la Escala Visual Analógica para Depresión. Panel A: * Interacción significativa en 3 x 2 diseño mixto de ANOVA medidas repetidas ($P=0,018$). # Significativamente diferente respecto al Grupo Control ($P=0,004$). § Significativamente diferente respecto al valor inicial entre grupos ($P<0,0001$). Panel B: * Interacción significativa en 3 x 2 diseño mixto de ANOVA medidas repetidas ($P=0,002$). # Significativamente diferente respecto al Grupo Control

($P=0,001$). [§] Significativamente diferente respecto al valor inicial entre grupos ($P<0,0001$). Panel C: * Efecto principal factor tiempo significativo ($P=0,002$). # Efecto principal significativo para grupo CG ($P=0,047$). Panel D: * Efecto principal factor tiempo significativo ($P=0,001$).

3.5 DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue valorar la efectividad de un programa tradicional de ejercicio físico de seis semanas con suplementación de VMCC en la mejora del estado de salud, funcionalidad física y principales síntomas de la FM en mujeres con FM. Aunque se ha demostrado que el entrenamiento mediante las VMCC producen resultados positivos en una gran variedad de población (**Issurin VB y cols., 1994; Runge M y cols., 2000; Torvinen S y cols., 2002a; Torvinen S y cols., 2002b; Delecluse C y cols., 2003; Cronin J y cols., 2004; Iwamoto J y cols., 2004; Roelants M y cols., 2004a; Roelants M y cols., 2004b; Verschueren SM y cols., 2004; Bruyere O y cols., 2005**), en este estudio nos hemos centrado en valorar los efectos de las VMCC en mujeres con FM. Nuestros resultados indican que un programa de ejercicio físico tradicional con suplementación de VMCC durante 6 semanas reduce el dolor y la fatiga sin producir brotes de dolor ni lesiones musculoesqueléticas asociadas, mientras que el ejercicio físico solo no indujo cambios significativos en ninguna de las variables.

Cuando comparamos las características clínicas y epidemiológicas de nuestra población estudiada con la de otros trabajos, parece ser que nuestras pacientes son ligeramente mayores (**Gowans SE y cols., 1999; Meiworm L y cols., 2000; Gowans SE y cols., 2001; Geel SE y Robergs RA, 2002; Jones KD y cols., 2002; King SJ y cols., 2002; Gowans SE y cols., 2004; Gusi N y cols., 2006**). Así mismo, los valores basales en el FIQ de nuestras pacientes

fue más alto en comparación a algunos estudios (**Gowans SE y cols., 1999; Meiworm L y cols., 2000; Gowans SE y cols., 2001; Geel SE y Robergs RA, 2002; Jones KD y cols., 2002; King SJ y cols., 2002; Gowans SE y cols., 2004**), pero similar a otros (**Wigers SH y cols., 1996; Gusi N y cols., 2006; Valkeinen H y cols., 2006**). Algo realmente importante a destacar en nuestro estudio es el 0% de abandono y la asistencia del 92-93%. Ambos datos distinguen esta investigación de muchos otros estudios en los que se aportan estos datos (**Wigers SH y cols., 1996; King SJ y cols., 2002; Gowans SE y cols., 2004**). En pacientes con FM y en este tipo de estudios, estas tasas de abandono y asistencia son altamente inusuales, aunque existen otros autores que también han aportado valores similares (**Gusi N y cols., 2006; Valkeinen H y cols., 2006**). Dado que las pacientes no recibieron compensación económica para participar en este estudio, esta alta tasa de asistencia es claramente sugestivo de la satisfacción de las pacientes con la intervención. Así, se demuestra que es posible mantener altas tasas de asistencia cuando se implementan programas de ejercicio físico atractivos y variados. De acuerdo con Jones y Clark, un programa de ejercicio físico debería incluir gran variedad de ejercicios así como considerar las actividades preferidas por las pacientes, siempre y cuando cumplan unos criterios que se puedan ajustar a las necesidades de la FM (**Jones KD y Clark SR, 2002**).

A pesar de que nuestro programa de ejercicio físico tradicional fue similar al planteado en otros estudios (**Wigers y cols., 1996; Gowans SE y cols., 1999; Meiworm L y cols., 2000; Gowans SE y cols., 2001; King SJ y cols., 2002;**

Gowans SE y cols., 2004), la inclusión de VMCC como complemento a un programa de ejercicio físico es el aspecto único y novedoso de este estudio. El método de las VMCC ha sido utilizado en una gran variedad de población, mostrando efectos positivos en el sistema musculoesquelético (**Issurin VB y cols., 1994; Runge M y cols., 2000; Torvinen S y cols., 2002a; Torvinen S y cols., 2002b; Delecluse C y cols., 2003; Cronin J y cols., 2004; Iwamoto J y cols., 2004; Roelants M y cols., 2004a; Roelants M y cols., 2004b; Verschueren SM y cols., 2004; Bruyere O y cols., 2005**) y el sistema endocrino (**Bosco C y cols., 2000; McCall GE y cols., 2000; Kvorning T y cols., 2006**). Se escogió una duración de seis semanas en base a estudios previos en los que se encontró que es tiempo suficiente para inducir adaptaciones a las VMCC (**Issurin VB y cols., 1994; Bruyere O y cols., 2005; Delecluse C y cols., 2005**), mientras que podría ser una duración inadecuada para que los efectos de un programa de ejercicio físico en pacientes con FM sobre el estado de salud, funcionalidad física y principales síntomas de la FM pudieran hacerse notar (**Wigers SH y cols., 1996; Gowans SE y cols., 1999**). Este diseño nos permitió valorar el impacto de las VMCC en la mejora de la efectividad de un programa tradicional de ejercicio físico.

El FIQ ha sido utilizado en este estudio para aportar estimaciones del estado de salud, funcionalidad física y principales síntomas de la FM. El FIQ es una herramienta válida, reproducible y sensible al cambio (**Price DD y cols., 1983; Burckhardt CS y cols., 1991; Sokka T, 2003; Rivera J y González T, 2004**) que ha sido ampliamente empleada en la clínica e investigación (**Burckhardt**

CS y cols., 1991; Gowans SE y cols., 1999; Dunkl PR y cols., 2000; Gowans SE y cols., 2001; Geel SE y Robergs RA, 2002; Gowans SE y cols., 2004; Rivera J y González T, 2004; Redondo JR y cols., 2004) y validada al español (**Rivera J y González T, 2004**). Elegimos documentar las puntuaciones en EVA para dolor, fatiga, rigidez y depresión en tanto que se encuentran entre los síntomas más frecuentes relacionados con la FM (**Wolfe F, 1989**). Hay que destacar que este no es el primer estudio que emplee la EVA como herramienta de valoración de la sintomatología en pacientes con FM (**Gowans SE y cols., 1999; Meiworm L y cols., 2000; Geel SE y Robergs RA, 2002; Gusi N y cols., 2006**).

Nuestros resultados sugieren claramente los efectos positivos de un programa de ejercicio físico tradicional con suplementación de VMCC sobre el dolor y la fatiga, mientras que el efecto del ejercicio solo no produce modificaciones significativas en ninguna de las variables. Los resultados para el grupo EG son consistentes con aquellos obtenidos por Gowans y colaboradores, quienes no encontraron mejoras en las estimaciones de dolor, fatiga, rigidez y depresión utilizando valoraciones con FIQ después de seis semanas de un programa de ejercicio físico similar más educación sanitaria (**Gowans SE y cols., 1999**). De modo similar, Wigers y colaboradores no pudieron demostrar mejoras en dolor, fatiga, sueño ni depresión tras 7 semanas de terapia con ejercicio físico (**Wigers SH y cols., 1996**), y King y colaboradores no hallaron cambios en puntuaciones de FIQ después de 12 semanas de una terapia con ejercicio físico comparable a la nuestra (**King SJ y cols., 2002**). En cambio, Redondo y

colaboradores encontraron mejoras en puntuaciones de FIQ y fatiga (aunque no en dolor, rigidez y depresión) tras un programa de 8 semanas que consistió en bicicleta, entrenamiento de fuerza y estiramientos (programa de 5 sesiones por semana) (**Redondo JR y cols., 2004**). Cabe destacar que estos autores aplicaron un tipo de ejercicio diferente así como entrenamiento de fuerza muscular y a una frecuencia de ejercicio semanal mayor. Nosotros atribuimos las diferencias de resultados entre estudios a la diferente duración, intensidad, frecuencia y tipo de ejercicio físico aplicada en las distintas intervenciones. Nuestros resultados para el grupo EG no difieren tanto de aquellos mostrados en otros estudios cuando comparamos en igualdad de condiciones, es decir, con similar duración de la intervención, similar tipo de protocolos de ejercicio y similares técnicas de valoración (**Wigers SH y cols., 1996; Gowans SE y cols., 1999**).

A pesar de que las diferencias entre el grupo EVG y el EG para dolor y fatiga no fueron estadísticamente diferentes, las diferencias significativas entre EVG y CG, pero no entre EG y CG, ilustran claramente que el ejercicio físico con suplementación de VMCC es más efectivo en la mejora del dolor y la fatiga de pacientes con FM que el ejercicio físico solo. Además, en el EVG, pero no en el EG ni el CG, existió una mejoría significativa en dolor y fatiga desde los valores basales a los de la semana 6.

La interacción no significativa para la puntuación en el FIQ ($p=0,069$) (Figura 3) podría atribuirse a nuestro limitado tamaño muestral. De hecho, la magnitud del

efecto del tratamiento es grande cuando evaluamos el efecto principal simple de tiempo para los grupos EVG y EG (ω^2 parcial=0,531 y ω^2 parcial=0,399, respectivamente) pero no para el CG (ω^2 parcial=0,067) (**Keppel G y Wickens TD, 2004**). Por tanto, nuestros resultados sugieren una tendencia hacia la mejora significativa de la puntuación en el FIQ tras ejercicio físico con suplementación de VMCC y tras ejercicio físico solo.

A pesar de que el presente estudio no intentó hallar un mecanismo biológico a través del cual las VMCC pudieran inducir estos cambios, podemos especular sobre algunos posibles mecanismos. En primer lugar, es posible que las VMCC actúen a través de un incremento del flujo sanguíneo muscular (**Kerschanschindl K y cols., 2001; Nakamura H y cols., 1996**). Este incremento de la sangre en el músculo sometido a VMCC podría facilitar favorecer la eliminación de productos de deshecho fruto del metabolismo muscular e incrementar la llegada de oxígeno al músculo esquelético. Una oxigenación adicional, además, podría compensar los déficits de ATP demostrados en estas pacientes (**Le Goff P, 2006**). En segundo lugar, el efecto de las VMCC podría estar relacionada con modificaciones hormonales. Algunos investigadores han demostrado aumentos de la secreción de la GH con VMCC (**Bosco C y cols., 2000; McCall GE y cols., 2000; Kvorning T y cols., 2006**). Deficiencias de esta hormona han sido documentadas en pacientes con FM (**Bennett RM, 2002**). Estos déficits están asociados con muchos síntomas de la FM, un pobre estado de salud y debilidad muscular (**Rutherford OM y cols., 1995; Wallymahmed ME y cols., 1997**). Una hipotética secreción aumentada de GH

en estas pacientes podría contribuir a la mejora de sus puntuaciones relacionadas con la salud. Además, los efectos anabólicos de la GH podría jugar un rol importante si consideramos las alteraciones de la línea Z que han sido descritas en los músculos de las pacientes con FM (**Le Goff P, 2006**) y que ya hemos comentado en la sección de fisiopatología. Finalmente, comentar que las pacientes con FM tendrían una predisposición al microtrauma muscular (**Jones KD y Clark SR, 2002**), y la GH y sus mediadores podrían contribuir a la reparación de los tejidos tras el ejercicio físico.

Existen algunas limitaciones en este estudio que deberían ser comentadas. El pequeño tamaño muestral puede ser considerado una limitación en este estudio; sin embargo, la presencia de interacciones significativas para dolor y fatiga con un gran efecto del tratamiento son indicativos de un efecto del tratamiento destacable. No obstante, sí es cierto que probablemente con la inclusión de más sujetos, una interacción significativa para la puntuación en el FIQ podría haber sido encontrada. Nuestra muestra estuvo compuesta únicamente por mujeres; así, los presentes resultados quedan limitados a la población investigada. La ausencia de mediciones objetivas puede ser considerada como otra limitación del estudio. No obstante, un estudio en el que se valoró la sensibilidad al cambio de diferentes métodos de valoración de resultados concluyó que el FIQ es el más sensible a la hora de detectar los cambios que pueden ocurrir tras intervenciones en pacientes con FM (**Dunkl PR y cols., 2000**). De hecho, las puntuaciones subjetivas en pacientes con enfermedades reumáticas se correlacionan muy bien con otras medidas

subjetivas como el estado funcional y el distrés psicológico, y se correlacionan bien con pruebas objetivas como radiografías, analíticas de sangre y con la exploración física (**Sokka T, 2003**). Además, los cuestionarios fueron administrados a todas las pacientes el mismo día, a la misma hora y por el mismo investigador para asegurar igualdad de instrucciones y evitar así algún posible sesgo adicional. En esta misma línea, para minimizar aún más el efecto de posibles sesgos, ambos grupos EVG y EG participaron en el estudio bajo la convicción de que estaban recibiendo estímulos vibratorios, tanto si eran perceptible como imperceptibles. Finalmente, en términos relativos al diseño experimental, la ausencia de un cuarto grupo de tratamiento en el que se incluyeran VMCC sin ejercicio físico impidió la valoración del efecto de las VMCC aisladas. Por tanto, desconocemos hasta qué punto una intervención basada exclusivamente en VMCC induciría mejoras en el estado de salud, funcionalidad física y principales síntomas de la FM. Sin embargo, nosotros no consideramos las VMCC como terapia única, sino en combinación con ejercicio físico, porque los efectos saludables del ejercicio físico en estas pacientes está perfectamente establecido y no debería pasarse por alto. Este estudio pretendió ser un intento de mejorar la eficacia del ejercicio físico en lugar de ser un potencial sustituto del mismo. Responder a si las VMCC potencian el efecto de la terapia a través del ejercicio físico, inducen mejoras independientes, o ambas cosas, necesita mayor investigación.

La relevancia de este estudio se sustenta sobre distintos pilares. En primer lugar, demostramos que seis semanas de un programa de ejercicio físico

tradicional con suplementación de VMCC reduce de manera segura el dolor y la fatiga, los dos síntomas más importantes de la FM, mientras que el ejercicio físico solo no induce cambios significativos con esta misma duración. En segundo lugar, los resultados conseguidos con la suplementación de VMCC han sido observados después de sólo seis semanas de intervención. Dado que las pacientes con FM se quejan típicamente del tiempo insuficiente que tienen para invertir en terapias a través del ejercicio físico, o se quejan de no obtener resultados positivos de un modo más o menos inmediato, las VMCC podrían ser consideradas como una nueva estrategia a combinar con el ejercicio físico en el manejo de las pacientes con FM. En tercer lugar, el presente estudio abre una nueva línea de investigación; futuras investigaciones deberían centrarse en explorar los mecanismos a través de los cuales las VMCC producen estos resultados positivos, y determinar otros potenciales beneficios asociados a esta modalidad de ejercicio físico (por ejemplo, fuerza muscular, cambios hormonales, calidad del sueño). También serían interesantes nuevos estudios con tamaños muestrales mayores y combinando variables objetivas de medición. Además, dado que el presente estudio no describió los efectos a largo plazo, futuras investigaciones con múltiples seguimientos también serían necesarias. Los seguimientos a largo plazo son especialmente importantes si tenemos la naturaleza crónica de la FM.

En conclusión, seis semanas de entrenamiento mediante un programa de ejercicio físico tradicional con suplementación de VMCC reducen el dolor y la

fatiga de manera segura en pacientes con FM, mientras que el ejercicio solo no induce mejoras en estos síntomas.

4 ESTUDIO 2 – ACTIVIDAD ELECTROMIOGRÁFICA TRAS SEIS SEMANAS DE EJERCICIO FÍSICO BAJO EL ESTÍMULO DE LAS VIBRACIONES MECÁNICAS DE CUERPO COMPLETO EN MUJERES CON FIBROMIALGIA

4.1 ABSTRACT

Objetivo

Valorar si seis semanas de una intervención con ejercicios realizados bajo el estímulo de las VMCC modifica la actividad EMG en los músculos de la extremidad inferior en respuesta a un rango de frecuencias de VMCC en mujeres con FM.

Métodos

Diez mujeres con FM (Media \pm EEM edad $56,3 \pm 3,47$) participaron en una intervención de seis semanas de entrenamiento con VMCC realizando dos sesiones por semana. La valoración de la actividad EMG se llevó a cabo antes y después de seis semanas de aplicación de VMCC. Las mediciones fueron tomadas mientras las pacientes estaban de pie sobre una plataforma vibratoria. La actividad EMG fue registrada en los principales músculos de las extremidades inferiores en cada una de las siguientes condiciones: sin vibración, y con las siguientes frecuencias de vibración: 30, 35, 40 y 50 Hz.

Resultados

Una ANOVA 5 x 5 x 2 (músculos x frecuencia de vibración x tiempo) reveló una ausencia de interacciones significativas en los tres factores, pero sí una reducción significativa en la actividad EMG. No hubo interacción entre la frecuencia de vibración y el tiempo, pero sí un efecto principal de la frecuencia de vibración. La máxima señal EMG ocurrió entre 30 y 40 Hz.

Conclusión

Los resultados obtenidos sugieren que un programa de seis semanas de ejercicios realizados bajo el estímulo de las VMCC reduce la actividad EMG en mujeres con FM. Sin embargo, las frecuencias de vibración que generan la mayor actividad EMG no se modifican después de la intervención.

Palabras clave: Fibromialgia, Vibraciones Mecánicas, Electromiografía.

4.2 INTRODUCCIÓN

La FM es considerada como una enfermedad reumática crónica de etiología desconocida caracterizada por dolor musculoesquelético generalizado no inflamatorio con dolor exacerbado a la palpación como mínimo en once de los dieciocho puntos gatillo establecidos, durante al menos 3 meses (**Wolfe F y cols., 1990**). Numerosos síntomas pueden también asociarse a la FM, como por ejemplo la fatiga, sueño no reparativo, ansiedad, depresión o síndrome del colon irritable (**Leventhal LJ, 1999**).

No existe un tratamiento definitivo para la FM. Numerosas estrategias farmacológicas y no farmacológicas han sido propuestas. El ejercicio está ampliamente aceptado como una de las más efectivas estrategias no farmacológicas para mejorar los síntomas asociados a la FM (**Burckhardt CS, 2002; Goldenberg DL y cols., 2004**).

Las VMCC son un modo de ejercicio físico en el que el sujeto realiza ejercicios sobre una plataforma que genera vibraciones verticales sinusoidales a una frecuencia y amplitud que oscila entre 20Hz-50Hz y 2,0mm-10,5mm. Los efectos de la estimulación vibratoria son atribuibles principalmente a la contracción muscular involuntaria, denominada Reflejo Tónico Vibratorio (RTV) (**Eklund G y Hagbarth KE, 1965; De Gail P y cols., 1966; Eklund G y Hagbarth KE, 1966; Hagbarth KE, 1967; Marsden CE y cols., 1969; Johnston RM y cols., 1970**). Este método ha sido utilizado para mejorar la

fuerza y flexibilidad en diferentes grupos de población (**Issurin VB y cols., 1994**), atribuyendo estos efectos a una mejora de factores neurales. También han sido encontradas mejoras en el sistema somatosensorial, propiocepción, control postural (**Toma S y Nakajima Y, 1995; Ribot-Ciscar E y cols., 1996; Wierzbicka MM y cols., 1998; Gianutsos JG y cols., 2001a; Gianutsos JG y cols., 2001b; Priplata AA y cols., 2003; Gianutsos JG y cols., 2004; Van Nes IJW y cols., 2004**) y tejido óseo y cartilaginoso (**Flieger J y cols., 1998; Liu J y cols., 2001; Rubin C y cols., 2001a; Rubin C y cols., 2001b; Tanaka SM y cols., 2003a; Tanaka SM y cols., 2003b; Rittweger J y Felsenberg D, 2004; Rubin C y cols., 2004; Verschueren SMP y cols., 2004; Ward K y cols., 2004**) tras una exposición aguda a VMCC.

Además, Cardinale y Bosco sugirieron que las VMCC tienen efectos positivos en el sistema musculoesquelético en pacientes de edad avanzada (**Cardinale M y Bosco C, 2003**). En este contexto, Roelants y colaboradores encontraron mejoras en fuerza y velocidad de movimiento en los extensores de rodilla así como en el salto con contramovimiento en mujeres mayores tras 24 semanas de entrenamiento con VMCC (**Roelants M y cols., 2004b**). Dado que la sobrecarga para los sistemas cardiovascular y musculoesquelético utilizando entrenamientos con VMCC es mínimo, este método de ejercicio puede ser considerado como una estrategia efectiva y segura para inducir adaptaciones fisiológicas saludables. No obstante, la efectividad de las VMCC en la mejora del sistema muscular en pacientes con FM no ha sido tratada en profundidad. Hasta la fecha, el método no invasivo de control de la respuesta muscular a las

VMCC más utilizado ha sido el empleo de EMG de superficie (**Mester J y cols., 2006**).

En este sentido, destacar el entrenamiento con *biofeedback*, que pretende el control voluntario de la tensión muscular mediante la visualización de la señal EMG en un monitor. Este tipo de *biofeedback* permite al sujeto mejorar su capacidad de discriminación de la actividad muscular (**Sarnoch H y cols., 1997**).

El propósito de este estudio fue valorar si seis semanas de una intervención con ejercicios realizados bajo el estímulo de las VMCC cambian la actividad EMG en músculos de las extremidades inferiores en respuesta aun rango de frecuencias de VMCC en mujeres con FM.

4.3 PACIENTES Y MÉTODOS

4.3.1 SUJETOS

Diez mujeres que cumplían los criterios diagnósticos de ACR para la FM (Wolfe F y cols., 1990), siendo al menos diagnosticadas con 3 años de antigüedad, fueron incluidas en el estudio. Las pacientes fueron seleccionadas de asociaciones locales de afectadas de FM y de ambulatorios de Barcelona. Los criterios de exclusión fueron la presencia de cualquier enfermedad cardiovascular, respiratoria o metabólica. Las pacientes con cualquier limitación del aparato locomotor, cirugía reciente, epilepsia, infecciones recientes, migraña severa, marcapasos, tumor maligno, o aquellas que estuvieran participando en otros estudios, fueron también excluidas. Se obtuvo consentimiento informado escrito de cada paciente antes de participar en el estudio, siguiendo las directrices del Comité de Ética Biomédica de la Fundación Jordi Gol Gurina (España).

4.3.2 DISEÑO EXPERIMENTAL

Se empleó un diseño experimental intra-sujeto. Las valoraciones de la actividad EMG se llevaron a cabo al inicio del estudio y tras 6 semanas de una intervención con VMCC. Para eliminar cualquier efecto agudo del programa de VMCC sobre la actividad EMG, las valoraciones de la semana 6 fueron tomadas 48 horas tras la última sesión de VMCC. Antes de comenzar el

estudio, se estableció una entrevista individualizada con cada paciente para obtener información sobre su historia clínica. Además, las pacientes fueron informadas de la necesidad de avisar de cualquier cambio en el régimen de medicación ocurrido durante el estudio.

4.3.3 PROGRAMA DE VIBRACIÓN MECÁNICA

El protocolo de VMCC consistió en ejercicios estáticos y dinámicos realizados de pie sobre una plataforma vibratoria (PowerPlate ®, Badhoevendorp, Holanda). Los ejercicios involucraron principalmente las extremidades inferiores e incluyeron: a) un *squat* estático con flexión de rodillas de 100°; b) *squat* dinámico entre 90° y 130° de flexión de rodilla; c) mantenimiento de la posición de puntillas con rodillas en extensión; d) flexo-extensión de la rodilla derecha entre 100° y 130°; e) flexo-extensión de la rodilla izquierda entre 100° y 130°; f) *squat* a 100° de flexión de rodilla trasladando el peso del cuerpo de una pierna a la otra. Para todas las tareas, las pacientes se sujetaban en la barra de soporte de la máquina vibratoria. Los seis ejercicios (de 30 segundos cada uno) fueron repetidos seis veces con un tiempo de recuperación de 3 minutos entre series. Las pacientes con FM tienen músculos típicamente débiles, y además el estímulo de las VMCC es potencialmente fuerte. Por tanto, por motivos de adaptación, durante las dos primeras sesiones solamente se realizaron 3 series de 3 ejercicios. Todas las sesiones fueron diseñadas, supervisadas y conducidas por personal experto en VMCC.

La intensidad de las VMCC se mantuvo constante a una amplitud de 2mm, de modo similar a otros estudios (**Issurin VB y cols., 1994; McBride JM y cols., 2004**), y una frecuencia de 30Hz. Esta frecuencia se estableció en base a un estudio de Cardinale y Lim, quienes encontraron que la actividad EMG alcanzaba sus valores más altos a 30Hz de frecuencia (**Cardinale M y Lim J, 2003**). Por una cuestión de entrenamiento y adaptaciones, las frecuencias inferiores, como por ejemplo los 20Hz, no se incluyeron al ser generalmente usadas para relajación muscular; mientras que frecuencias de 50 Hz pueden causar malestar en individuos desentrenados (**Torvinen S y cols., 2002b; Rittweger J y cols., 2003**).

4.3.4 VALORACIÓN ELECTROMIOGRÁFICA

Durante el registro EMG, los sujetos fueron expuestos a vibraciones verticales sinusoidales. Con el objetivo de normalizar los registros con respecto a un valor de referencia, un test de contracción máxima voluntaria fue realizado en acción isométrica desde la posición de medio *squat* (rodillas flexionadas a 100°) sobre una plataforma vibratoria desconectada tanto para el pre como el post test. Las pacientes llevaban un cinturón reforzado y asegurado a los extremos de la plataforma para estabilizar la posición. Tras ajustar la longitud del mismo hasta obtener una flexión de 100° controlados por goniómetro, las pacientes realizaron una extensión isométrica máxima hasta el final del test de normalización. Los registros de EMG fueron tomados durante 30 segundos mientras las pacientes permanecían de pie sobre la plataforma vibratoria con

las rodillas flexionadas a 100° en todas las siguientes condiciones: sin vibración, a 30Hz, 35Hz, 40Hz y 50Hz en orden aleatorio. Un total de 2 series de 30 segundos cada una fueron realizadas, con 120 segundos de reposo entre series.

El recto femoral (RF), vasto lateral (VL) y vasto medial (VMe) del cuadriceps y el gastrocnemio lateral (GL) y gastrocnemio medial (GM) de la pierna no dominante se examinaron simultáneamente. Para realizar el registro de EMG, empleamos electrodos de superficie no reutilizables (Medicotest, Olstykke, Denmark). Los electrodos fueron situados en el vientre muscular aproximadamente a la mitad entre la zona de inervación y el tendón (Figura 1). Antes de su colocación, y siguiendo las recomendaciones de Cram y Kasman, la piel fue afeitada en caso necesario y limpiada con gasas hidrofóbicas bañadas en alcohol hasta conseguir rubor (**Cram JR y Kasman GC, 1998**). Empleamos cinco canales de EMG del MuscleLab ®. Las señales de la pierna no dominante fueron registradas con superficie bipolar (distancia interelectrodo de 1,2 cm) incluyendo un amplificador (Biochip, Grenoble, France). El MuscleLab ® convirtió la señal EMG amplificada en una señal raíz cuadrada media (rms). La EMG fue expresada como una función del tiempo (milivoltios o microvoltios). Los cables que registraban la señal EMG fueron asegurados con un sistema apropiado para prevenir su balanceo y la consecuente aparición de artefactos (ruido electromiográfico). Un ordenador personal y el programa MuscleLab ® fueron utilizados para coleccionar y almacenar los datos. El programa (versión 7,16) almacenó los registros en una base de datos y

posteriormente obteniendo los valores de EMG de manera arbitraria y estandarizada. La calidad de la señal EMG fue visualizada y revisada por el mismo investigador antes del análisis, y cualquier señal artefactual fue eliminada. Finalmente, los valores EMGrms fueron obtenidos seleccionando, para cada frecuencia de vibración, 5 segundos centrales de un total de 30 segundos registrados. En un estudio previo, la fiabilidad de la medición con EMG fue de $r=0,91$ con coeficiente de variabilidad de 15% (Bosco C y cols., 1999).

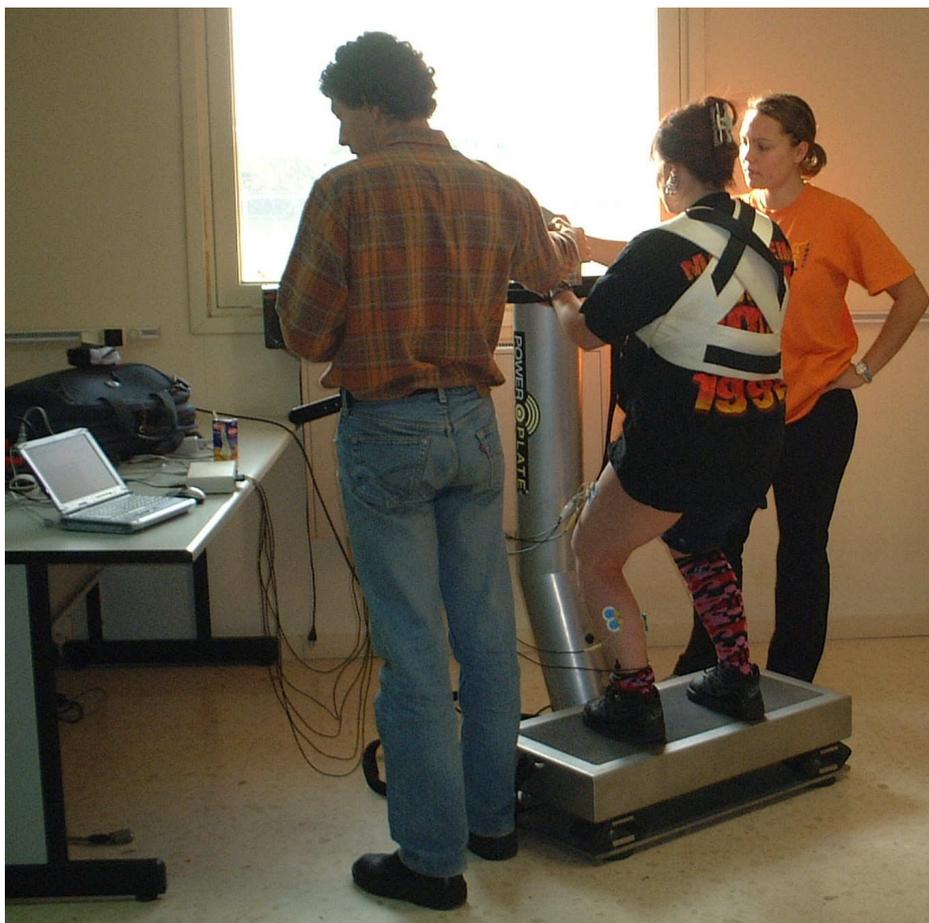


Figura 1. Fotografía que muestra una paciente realizando VMCC con el registro EMG.

4.3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Empleamos estadísticos descriptivos para resumir las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes. Para testar las diferencias en la actividad EMG en grupos musculares, frecuencias de vibración y tiempo, aplicamos un 5x5x2 (grupo muscular x frecuencia de vibración x tiempo) ANOVA de medidas repetidas (SPSS Inc., Chicago, Ill v13,0). Pruebas Tukey Post Hoc fueron empleadas cuando el F-ratio con más de un grado de libertad produjo significación. Todos los datos están presentados como Media \pm EEM. La significación estadística fue fijada a $p < 0,05$.

4.4 RESULTADOS

La información demográfica de las pacientes queda resumida en la Tabla 1. Ninguna de las pacientes tenía experiencia previa en VMCC y todas ellas eran de raza caucásica. La adherencia al tratamiento fue de 90%. Ninguna de las pacientes abandonó el estudio. Todas las pacientes mantuvieron sin cambios sus pautas de prescripción farmacológica durante el estudio. Una paciente tubo dolor muscular de aparición tardía (“agujetas”) tras la primera semana de entrenamiento, pero respondió con normalidad para el resto de sesiones.

VARIABLE	VALORES
Edad (años)	56,3 ± 3,47
Altura (m)	1,573 ± 0,023
Peso (kg)	69,4 ± 3,14
IMC (kg/m ²)	27,27 ± 0,5
Duración diagnóstico (años)	9,8 ± 0,57
Puntuación FIQ basal	63,23 ± 3,84
Comorbilidad, n (%)	
Gonartrosis	7 (70%)
Espondiloartrosis	8 (80%)
Osteoporosis	3 (30%)
Depresión	6 (60%)
Síndrome Túnel Carpo	2 (20%)
Medicación, n (%)	
Antidepresivos	7 (70%)
Ansiolíticos	5 (50%)
AINES	4 (40%)
Analgésicos	5 (50%)
Relajantes musculares	1 (10%)

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de las mujeres con FM que participaron en el estudio. Valores son Media ± EEM, a menos que se indique lo contrario, n = 10.

La 5x5x2 ANOVA de medidas repetida reveló una interacción no significativa entre los tres factores grupo muscular, frecuencia de vibración y tiempo ($F_{(16,144)}=1,32$; $p=0,195$), una interacción no significativa entre grupo muscular y

tiempo ($F_{(4,36)}=1,03$; $p=0,407$) ni tampoco entre frecuencia de vibración y tiempo ($F_{(4,136)}=1,62$; $p=1,89$). La Figura 2 ilustra la efectividad de una intervención de 6 semanas de ejercicios realizados bajo el estímulo de las VMCC en la reducción de la actividad EMG ($F_{(1,9)}=8,23$; $p=0,019$). Además, la Figura 2 ilustra también la ausencia de interacción entre frecuencia de vibración y tiempo cuando colapsamos para grupos musculares. Tal y como se muestra, existió un efecto principal de frecuencia de vibración al colapsar para grupos musculares y tiempo ($F_{(4,36)}=4,84$; $p=0,003$). El análisis de Tukey Post Hoc indicó que la actividad EMG a 30Hz, 35Hz y 40Hz fue significativamente más alta con respecto a 0Hz.

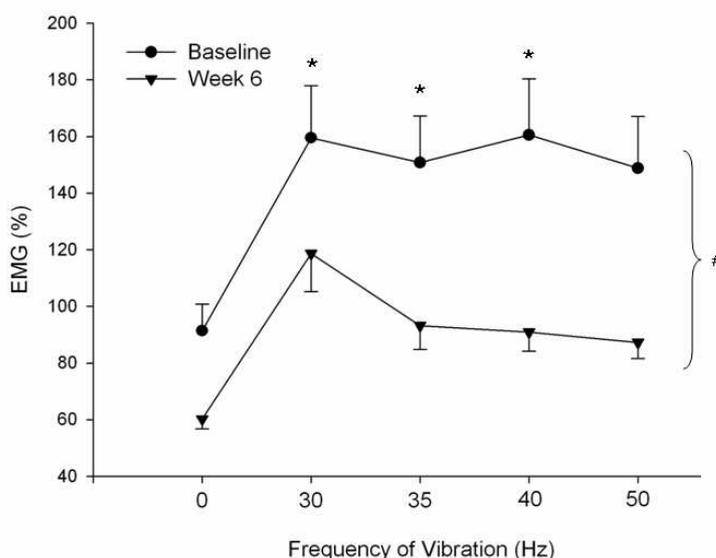


Figura 2. Ausencia de interacción entre frecuencias de vibración y tiempo en la actividad EMG cuando colapsamos por grupos musculares. Valores son Media \pm EEM. *Indica un efecto principal significativo de la frecuencia de vibración cuando colapsamos para el tiempo con respecto a 0 Hz ($p=0,003$). #Indica un efecto principal significativo del tiempo cuando colapsamos para frecuencias de vibración ($p=0,019$).

4.5 DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue valorar si seis semanas de una intervención con ejercicios realizados bajo el estímulo de las VMCC cambiaba la actividad EMG en músculos de la extremidad inferior en respuesta a un rango de frecuencias de VMCC en mujeres con FM. No hemos encontrado ningún estudio que valore las adaptaciones neuromusculares tras un entrenamiento con VMCC en pacientes con FM. Nuestros hallazgos más importantes son: en primer lugar, seis semanas de ejercicios bajo el estímulo de las VMCC redujeron la actividad EMG en mujeres con FM; en segundo lugar, las frecuencias de vibración que generan las mayores magnitudes de actividad EMG no cambiaron en la semana 6 con respecto a los valores basales.

Las características clínicas y epidemiológicas de nuestras pacientes fueron similares a las de otros estudios que utilizaron intervenciones en el ámbito del ejercicio en pacientes con FM (**Jones KD y cols., 2006**). El 90% de adherencia al tratamiento que se ha conseguido en este estudio es muy inusual en pacientes con FM. Dado que nuestras pacientes no fueron recompensadas económicamente, esta alta adherencia es claramente sugestiva de la satisfacción de las pacientes con esta intervención.

La reducción en la actividad EMG tras 6 semanas de VMCC que hemos hallado en esta investigación es coincidente con los resultados de Bosco y colaboradores, quienes encontraron una disminución en la actividad EMG tras

una exposición aguda a VMCC en pacientes sin FM (**Bosco C y cols., 2000**). Tal y como proponen en su estudio, esta reducción de la actividad EMG tras exposición a VMCC podría atribuirse a una mejor eficiencia neuromuscular, lo que acabaría influenciando en la rigidez muscular (“*stiffness*”) (**Bosco C y cols., 2000**).

Además, encontramos que la máxima actividad EMG ocurrió entre 30Hz y 40Hz. Este patrón también ha sido descrito por otros autores en diferentes poblaciones (**Matthews PBC, 1966; Burke RE y cols., 1976; Roll JP y cols., 1989; Martin BJ y Park HS, 1997; Roelants M y cols., 2004a**). Este fenómeno dependiente de la frecuencia puede atribuirse a una facilitación del reflejo espinal de excitabilidad (**Matthews PBC, 1966; Burke RE y cols., 1976; Roll JP y cols., 1989; Martin BJ y Park HS, 1997; Roelants M y cols., 2004a; Roelants M y cols., 2004b**). Las ligeras discrepancias en el pico de la respuesta en la EMG observadas entre estudios podrían deberse a diferencias en amplitud, frecuencia de vibración y equipamiento. Sorprendentemente, las frecuencias de vibración que generaron la mayor actividad EMG se mantuvieron iguales tras las seis semanas de intervención. Si aceptamos que un estímulo de entrenamiento creciente es necesario para conseguir adaptaciones fisiológicas, la frecuencia de vibración no sería el factor modificable más apropiado. Así, otras variables deberían ser consideradas como las adecuadas a modificar. Asumiendo que la magnitud de la vibración está relacionada con la frecuencia y el desplazamiento ($a=(2 f)^2d$, donde a =amplitud, f =frecuencia y d =desplazamiento), sugerimos cambiar el estímulo

modificando la amplitud de la vibración y/o la posición corporal y duración de los ejercicios.

Existen algunas limitaciones en este estudio. En primer lugar, la duración de la intervención podría considerarse corta; no obstante, otros estudios han demostrado que seis semanas es tiempo suficiente para que las adaptaciones inducidas por las VMCC se produzcan (**Issurin VB y cols., 1994; Bruyere O y cols., 2005; Delecluse C y cols., 2005**). Además, dado que nuestra intervención ha hallado cambios en la actividad EMG con el tiempo, podemos considerar que la duración del estudio ha sido adecuada. En segundo lugar, el tamaño muestral pequeño puede considerarse una limitación en este estudio; sin embargo, la presencia de una significación estadística con un efecto del tratamiento de gran magnitud son indicativos de que el resultado de la terapia fue relevante. En tercer lugar, nuestra muestra se compuso únicamente de mujeres, por tanto, los presentes hallazgos quedan limitados a la población investigada. En cuarto lugar, la ausencia de un grupo control es otra limitación en este estudio. No obstante, nuestro laboratorio ha observado que la actividad EMG no cambia tras un periodo similar de tiempo libre de intervención en población sin FM (no publicado). Otros autores han hallado similar comportamiento en pacientes con FM (**Valkeinen H y cols., 2005**). Finalmente, la ausencia de un grupo que realizara el mismo protocolo de ejercicios pero sin el estímulo de las VMCC impidió concluir si la reducción de la actividad EMG fue debida al estímulo vibratorio, a los ejercicios en sí mismos o a ambos.

Estudios futuros son necesarios para 1) investigar las implicaciones que la reducción de actividad EMG tras VMCC tiene sobre los síntomas de la FM, sobretodo dolor y fatiga; 2) aportar luz al entendimiento de los mecanismos neurofisiológicos involucrados en las respuestas adaptativas a la exposición de VMCC en pacientes con FM; y 3) determinar hasta qué punto las modificaciones en la amplitud de la vibración y/o posición corporal y duración de ejercicios podría influenciar la respuesta EMG.

En conclusión, el uso de ejercicios de las extremidades inferiores bajo el estímulo de las VMCC como método de entrenamiento en pacientes con FM debería ser considerado. Seis semanas de ejercicios bajo el estímulo de las VMCC reducen la actividad EMG en respuesta a un rango de frecuencias de vibración en mujeres con FM. Las frecuencias de vibración que generan una más alta magnitud de actividad EMG permanecen igual tras seis semanas de intervención. Por tanto, otros factores más allá de la frecuencia de vibración deberían ser modificados de cara a potenciar el estímulo vibratorio y mejorar las subsiguientes adaptaciones fisiológicas.

5 ESTUDIO 3 – EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN AGUDA Y CRÓNICA A LAS VIBRACIONES MECÁNICAS DE CUERPO COMPLETO SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA EN MUJERES CON FIBROMIALGIA

5.1 ABSTRACT

Objetivos

El objetivo de este estudio fue valorar los efectos de una exposición aguda y crónica a VMCC sobre los niveles séricos de IGF-1 en mujeres con FM.

Métodos

Veinticuatro mujeres con FM (Media \pm EEM edad $54,95 \pm 2,03$) fueron randomizadas en dos grupos: Grupo Vibración (GV) y Grupo Control (GC). El GV fue sometido a un protocolo de ejercicios bajo VMCC de dos veces por semana durante 6 semanas, mientras que el GC fue sometido al mismo protocolo pero sin estímulo vibratorio. Ambos grupos fueron instruidos a continuar con su habitual terapia farmacológica. Los niveles séricos de IGF-1 fueron determinados a través de la técnica *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Para valorar los efectos de la exposición crónica a VMCC, las mediciones de los niveles séricos de IGF-1 fueron tomados antes de empezar el estudio (valor basal) y en las semanas 1, 3 y 6 de intervención. Para valorar

los efectos de la exposición aguda a VMCC, durante la semana 1, las mediciones de los niveles séricos de IGF-1 fueron tomados antes e inmediatamente después de la sesión de VMCC.

Resultados

Ambos GV y GC presentaron un 93% y 92% de asistencia a las sesiones, respectivamente. Ninguno de los sujetos abandonó el estudio. No se halló ningún cambio en los niveles séricos de IGF-1 tras la exposición aguda y crónica a las VMCC.

Conclusión

Los resultados sugieren la ausencia de efecto en los niveles séricos de IGF-1 en mujeres con FM tras la exposición aguda y crónica a las VMCC. Aunque el ejercicio físico de alta intensidad ha demostrado incrementar los niveles séricos de IGF-1 en sujetos sanos, la efectividad de las VMCC como estrategia para producir incrementos de IGF-1 en mujeres con FM podría ser inadecuada.

Palabras clave: Fibromialgia, Vibraciones Mecánicas, Factor de Crecimiento similar a la Insulina.

5.2 INTRODUCCIÓN

La FM es considerada una enfermedad reumática crónica de etiología desconocida caracterizada por dolor musculoesquelético no inflamatorio generalizado en un mínimo de 11 de los 18 puntos gatillo establecidos, durante al menos 3 meses (**Wolfe F y cols., 1990**). Numerosos síntomas pueden estar asociadas con esta enfermedad, incluyendo fatiga, ansiedad, depresión, sueño no reparativo, rigidez muscular o síndrome del colon irritable. El tratamiento de la FM es sintomático y multidisciplinar, y está basado en terapias farmacológicas y no farmacológicas. De entre todas las terapias no farmacológicas, el ejercicio es considerado como una de las herramientas con mayor nivel de evidencia para eficacia (**Goldenberg DL y cols., 2004**).

Las VMCC son un modo de ejercicio que ha sido recientemente utilizado para mejorar la fuerza muscular, la densidad ósea y el equilibrio en adultos sanos (**Torvinen S y cols., 2002a**) y en gente mayor (**Runge M y cols., 2000; Iwamoto J y cols., 2004**). En esta terapia, el sujeto se mantiene de pie encima de una plataforma que genera vibraciones verticales sinusoidales mientras realiza diferentes ejercicios siendo las vibraciones a una frecuencia y amplitud entre 20 y 50 Hz y 2,0 y 10,5 mm. La exposición a vibración ha demostrado incrementar los niveles de serotonina, ácido 5-hidroxiindoleacético y corticoesterona (**Ariizumi M y Okada A, 1983; Cardinale M y cols., 2006**). Destacar que algunos autores han hallado incrementos en la secreción de la GH tras la exposición a VMCC (**Bosco C y cols., 2000; Kvorning T y cols.,**

2006). Estos efectos sobre la secreción de la GH han sido atribuidos a un eje muscular aferente-pituitario (**McCall GE y cols., 2000; Gosselink KL y cols., 2004; Cardinale M y cols., 2006**). Más recientemente, Cardinale y colaboradores han demostrado incrementos de IGF-1 sérico tras exposición aguda a VMCC en sujetos de edad avanzada (**Cardinale M y cols., 2008**).

La alteración del eje hipotálamo-hipófisis-IGF-1 ha sido postulado como uno entre varios de los mecanismos implicados en la fisiopatología de la FM (**Bennett RM y cols., 1992; Bennett RM y cols., 1997; Abeles AM y cols., 2007**). Esta alteración se manifiesta por una reducción de los niveles séricos de IGF-1 (**Bennett RM y cols., 1992; Bennett RM y cols., 1997; Bagge E y cols., 1998; Leal-Cerro A y cols., 1999; Paiva ES y cols., 2002**), alteración que ha sido relacionada con perturbaciones en el sueño, con un pobre rendimiento muscular, con fatiga y con dolor muscular (**Bennett RM y cols., 1992**). De hecho, la terapia con GH mostró mejoras en la sintomatología y funcionalidad diaria en mujeres con FM (**Bennett RM y cols., 1998**). El alto coste de la terapia con GH impide un uso extendido, así que investigar la efectividad de una estrategia fisiológica y barata como las VMCC para incrementar los niveles séricos de IGF-1 en mujeres con FM parece apropiado.

El objetivo de este estudio ha sido valorar los efectos de una exposición aguda y crónica a VMCC sobre los niveles séricos de IGF-1 en mujeres con FM. Se hipotetizó que las mujeres con FM exhibirían un incremento de IGF-1 tras la exposición aguda y crónica a las VMCC.

5.3 PACIENTES Y MÉTODOS

5.3.1 SUJETOS

Las pacientes fueron seleccionadas de asociaciones locales de afectadas de FM y de ambulatorios de Barcelona. Noventa y dos mujeres se interesaron por el estudio, y aquellas diagnosticadas de FM según los criterios de la ACR (**Wolfe F y cols., 1990**), desde al menos 3 años atrás fueron consideradas para el estudio. Los criterios de exclusión fueron: limitación ortopédica, cardiovascular, pulmonar o metabólica que desaconsejara la realización de ejercicio físico, o cuando las pacientes ya estuvieran participando en cualquier otra investigación (Figura 1). Se obtuvo consentimiento informado escrito de cada paciente antes de participar en el estudio, siguiendo las directrices del Comité de Ética Biomédica de la Fundación Jordi Gol Gurina (España).

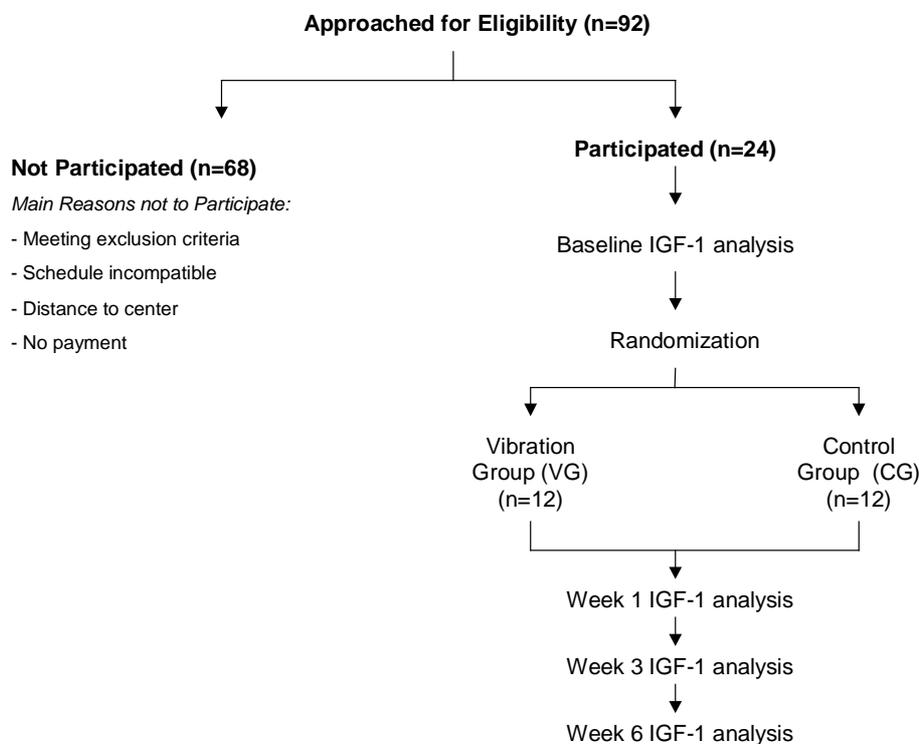


Figura 1. Diseño del estudio.

Se estudiaron los criterios de inclusión y exclusión de noventa y dos pacientes con FM. Sesenta y ocho de ellas fueron excluidas por cumplir los criterios de exclusión, incompatibilidad horaria, distancia al centro y por no remuneración. Veinte y cuatro participaron en el estudio. Se tomó un análisis de IGF-1 basal, antes de que las pacientes fueran randomizadas en los grupos EVG y GC. A continuación se obtuvieron las muestras de IGF-1 sérico en las semanas 1, 3 y 6.

5.3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Para valorar los efectos agudos y crónicos de la exposición a VMCC, se empleó un diseño bifactorial (tiempo y grupo). Las mujeres fueron randomizadas en dos grupos: GV y GC. Para valorar los efectos crónicos de

las VMCC, los niveles séricos de IGF-1 fueron tomados antes de iniciar el estudio (valor basal), y en las semanas 1, 3 y 6 de intervención. Para valorar los efectos agudos de las VMCC, en la semana 1, los niveles séricos de IGF-1 fueron tomados antes e inmediatamente después de la sesión de VMCC. Antes del inicio del estudio, se llevó a cabo una visita individualizada con cada paciente para obtener la siguiente información: 1) historia clínica completa, 2) medicación actual, 3) hábitos de actividad física, y 4) tipos de ejercicios preferidos. Además, todas las pacientes fueron informadas de la necesidad de avisar al equipo investigador de cualquier cambio en las pautas de medicación.

5.3.3 GRUPOS DE TRATAMIENTO

El GV realizó un protocolo de ejercicios bajo VMCC dos veces por semana durante un total de seis semanas, mientras que el GC llevó a cabo el mismo protocolo sin estímulo vibratorio. El aparato vibratorio en el GC estaba encendido pero no producía vibraciones, estrategia que ya ha sido utilizada por otros autores en estudios previos (**Lundeberg TC, 1983**). Se informó a ambos grupos que iban a recibir dos tipos de estímulo vibratorio, uno perceptible y otro no perceptible, manteniendo así controlado el potencial efecto placebo en ambos grupos. Ambos grupos continuaron con su terapia farmacológica habitual, que era la estandarizada y recomendada para estas pacientes (**Goldenberg DL y cols., 2004**). El protocolo de VMCC fue diseñado y supervisado por investigadores experimentados.

5.3.4 PROGRAMA DE VIBRACIÓN MECÁNICA

El protocolo consistió en ejercicios estáticos y dinámicos realizados de pie encima de una plataforma vibratoria (PowerPlate®, Badhoevendorp, The Netherlands). Las tareas involucraron sobretodo las extremidades inferiores, e incluyeron: a) squat estático a 100° de flexión de rodilla; b) squat dinámico entre 90° y 130° de flexión de rodilla; c) mantenimiento de flexión plantar con rodillas en extensión; d) flexoextensión de la pierna derecha entre 100° y 130° de flexión de rodilla; e) flexoextensión de la pierna izquierda entre 100° y 130° de flexión de rodilla; f) squat a 100° de flexión de rodilla desplazando el peso corporal de una pierna a la otra. Para todos los ejercicios, los sujetos se sostenían en la barra de soporte. Los seis ejercicios (de 30 segundos cada uno) se repitieron seis veces con un período de recuperación entre ellos de 3 minutos. Como período de adaptación, sólo se realizaron 3 ejercicios (repetidos 3 veces) durante las dos primeras sesiones.

La intensidad de las VMCC fue mantenida constante a 30 Hz de frecuencia y 2 mm de amplitud; mientras que para el GC el aparato vibratorio no produjo vibraciones. La intensidad de la vibración fue elegida en base a la literatura existente. Treinta Hz ha demostrado ser la frecuencia que induce una actividad eléctrica muscular mayor. Frecuencias inferiores (por ejemplo 20 Hz) no fueron utilizadas porque inducen relajación muscular, mientras que frecuencias mayores (por ejemplo 50 Hz) tampoco fueron utilizadas porque pueden inducir dolor intenso en sujetos entrenados (**Rittweger J y cols., 2003; Torvinen S y**

cols., 2002b). La duración de las sesiones de VMCC fue de 4,5 minutos durante las 2 primeras sesiones, y de 18 minutos para el resto de las 10 sesiones. Por tanto, la duración total tras completar las seis semanas de estudio (12 sesiones) fue de 189 minutos de exposición.

5.3.5 EXTRACCIÓN DE SANGRE Y ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS

Las muestras de sangre fueron extraídas de la vena antecubital (Figura 2). Para minimizar las variaciones hormonales diurnas, todas las muestras fueron extraídas por las mismas enfermeras experimentadas a la misma hora del día (entre 9 y 11 de la mañana). La sangre se dejó coagular, se centrifugó a 3000 revoluciones por minuto durante 10 minutos y el suero se almacenó a -70°C . La concentración sérica de IGF-1 se determinó mediante el método de ELISA (R&D). Antes del ensayo, cada muestra fue extraída con ácido-alcohol para minimizar posibles interferencias de las proteínas unidas a IGF-1 (**Daughaday WH y cols., 1987**). El coeficiente de variación intra-ensayo fue de 8,32%.



Figura 2. Fotografía que muestra la extracción de sangre de una paciente del estudio.

5.3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se emplearon estadísticos descriptivos para resumir las características clínicas y epidemiológicas de los sujetos y una prueba T para comparar las variables demográficas entre grupos. Para estudiar los efectos agudos y crónicos de la exposición a VMCC sobre los niveles séricos de IGF-1, se empleó un 2x2 y 2x4 (grupo por tiempo) diseño mixto ANOVA de medidas repetidas, respectivamente. Todos los datos se presentan como media \pm EMM. Para todos los tests estadísticos, el nivel alfa fue establecido a 0,05. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el SPSS v15,0.

5.4 RESULTADOS

De las 94 mujeres interesadas, 24 fueron reclutadas para este estudio y distribuidas aleatoriamente en los dos grupos de tratamiento (Figura 1). Las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes por cada grupo se resumen en la Tabla 1. No hubieron diferencias significativas ($p > 0,05$) entre grupos para ninguna de las variables demográficas.

VARIABLE	VG (n=12)	CG (n=12)
	Mean \pm EEM	Mean \pm EEM
Edad (años)	55,75 \pm 3,09	54,17 \pm 2,74
Altura (m)	1,562 \pm 0,02	1,569 \pm 0,018
Peso (kg)	67,92 \pm 2,8	70,41 \pm 3,1
IMC (kg/m ²)	27,26 \pm 0,41	28,15 \pm 1,12
Duración diagnóstico (años)	9,58 \pm 0,59	9,66 \pm 0,48
Puntuación FIQ basal	63,5 \pm 3,57	67,88 \pm 2,33

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de los sujetos.

La asistencia en los grupos GV y GC fue del 93% y 92% respectivamente. Ninguna de las pacientes abandonó el estudio. Todas las pacientes mantuvieron su misma pauta de medicación durante el estudio (Tabla 2). El programa de VMCC no produjo ninguna exacerbación de los síntomas relacionados con la FM ni tampoco ninguna lesión musculoesquelética. No obstante, una paciente sufrió un leve ataque de ansiedad durante la primera sesión de VMCC. Esta paciente respondió normalmente durante el resto de las

sesiones. La Figura 3 ilustra la ausencia de cambio en el IGF-1 tras la exposición aguda ($F_{(1,22)}=0,40$; $p=0,532$) y crónica ($F_{(1,3)}=0,51$; $p=0,674$) a las VMCC.

CARACTERÍSTICA	VG (n=12)	CG (n=12)
	n (%)	n (%)
Comorbilidad		
Gonartrosis	7 (58,3%)	6 (50%)
Espondiloartrosis	8 (66,6%)	7 (58,3%)
Degeneración discal	4 (33,3%)	2 (16,6%)
Coxartrosis	1 (9%)	1 (8,3%)
Osteoporosis	2 (16,6%)	1 (8,3%)
Cardiopatías	1 (8,3%)	0 (0%)
Depresión	6 (50%)	5 (41,6%)
Hipertensión	2 (16,6%)	2 (16,7%)
Enfermedad circulatoria	1 (8,3%)	1 (8,3%)
Síndrome Túnel Carpo	2 (16,6%)	2 (16,7%)
Colon irritable	1 (8,3%)	0 (0%)
Medicación		
Antidepresivos	7 (58,3%)	5 (41,6%)
Ansiolíticos	6 (50%)	4 (33,3%)
AINES	4 (33,3%)	4 (33,3%)
Analgésicos	4 (33,3%)	3 (25%)
Relajantes musculares	1 (8,3%)	2 (16,7%)

Tabla 2. Comorbilidad y medicación en las pacientes del estudio.

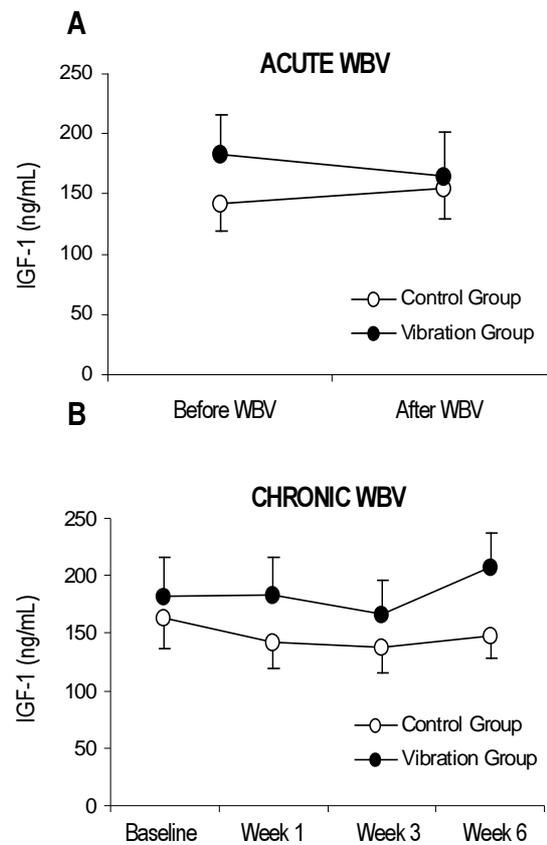


Figura 3. Niveles séricos de IGF-1 durante la exposición aguda (Panel A) y crónica (Panel B) a VMCC en el Grupo Vibración y el Grupo Control.

WBV, VMCC; Before WBV, muestra obtenida antes de la sesión de VMCC; After WBV, muestra obtenida después de la sesión de VMCC; Baseline, valor al inicio del estudio.

5.5 DISCUSIÓN

Las pacientes con FM tiene niveles séricos de IGF-1 inferiores a personas de su misma edad y sexo (**Jones KD y cols., 2007b**), lo cual se ha relacionado con la sintomatología de la enfermedad (**Bagge E y cols., 1998; Leal-Cerro A y cols., 1999; Bennett RM, 2002; Paiva ES y cols., 2002**). De hecho, la administración diaria intravenosa de GH mejoró la sintomatología de la FM (**Bennett RM y cols., 1998**). En nuestro estudio, hemos investigado una estrategia no farmacológica destinada a incrementar los niveles séricos de IGF-1 en pacientes con FM. Contrariamente a nuestra hipótesis, la exposición aguda y crónica a VMCC no indujo ningún cambio en los niveles séricos de IGF-1 en pacientes con FM.

Las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes de este estudio son similares a las mostradas en otros estudios en términos de comorbilidades, medicación y datos demográficos. La ausencia de cambio en los niveles séricos de IGF-1 tras la exposición aguda y crónica de VMCC hallada en este estudio coincide con los resultados hallados por otros autores (**Di Loreto C y cols., 2004; Cardinale M y cols., 2006; Jones KD y cols., 2007a**).

Solamente hemos encontrado tres estudios en la literatura que determinen los efectos agudos de la exposición a las VMCC. Por un lado, Cardinale y colaboradores investigaron la respuesta de la testosterona e IGF-1 tras la exposición aguda a VMCC en individuos sanos y jóvenes (**Cardinale M y cols.,**

2006). El protocolo consistió en 20 minutos de VMCC con una frecuencia de 30 Hz y una amplitud de 1.5 mm. No se observaron cambios en la testosterona e IGF-1 a los 10 minutos de VMCC, ni tras finalizar la sesión de 20 minutos, ni a las 24 horas de finalizada la exposición vibratoria. Por otro lado, Di Loreto y colaboradores también estudiaron las respuestas de la testosterona e IGF-1 tras la exposición aguda a las VMCC en varones sanos (**Di Loreto C y cols., 2004**). El protocolo consistió en 10 minutos de VMCC a una frecuencia de 30 Hz y amplitud de 4 mm. No se hallaron cambios en la testosterona e IGF-1 tras 1 hora de finalizar la sesión. Finalmente, en un estudio más reciente llevado a cabo por Cardinale y colaboradores se demostró un incremento significativo de los niveles séricos de IGF-1 tras una exposición de 5 minutos a VMCC en personas de edad avanzada (**Cardinale M y cols., 2008**). El protocolo consistió en 5 repeticiones de 1 minuto cada una con 1 minuto de descanso entre ellas y a una frecuencia de 30Hz. Se observó un incremento mantenido de los niveles séricos de IGF-1 en las 2 horas posteriores a la finalización la sesión. La consistencia de resultados entre nuestro estudio y los de Cardinale y colaboradores y Di Loreto y colaboradores podría atribuirse a las semejanzas en cuanto a duración, frecuencia y amplitud de las VMCC (**Di Loreto C y cols., 2004; Cardinale M y cols., 2006**). La diferencia de resultados entre nuestro estudio y el de Cardinale y colaboradores podría explicarse por la presencia de la FM y una menor duración de las repeticiones en nuestra intervención (**Cardinale M y cols., 2008**).

No hemos encontrado estudios que evalúen los efectos crónicos de las VMCC en los niveles séricos de IGF-1 en pacientes con FM ni en ninguna otra población. No obstante, Jones y colaboradores investigaron los efectos de la exposición crónica a ejercicio físico sobre los niveles séricos de IGF-1 en pacientes con FM (**Jones KD y cols., 2007a**). El protocolo de ejercicio (de 6 meses de duración) consistió en 60 minutos (3 veces por semana) e incluyó ejercicio aeróbico, entrenamiento de fuerza muscular, flexibilidad, equilibrio y técnicas de relajación. No se observaron cambios en los niveles séricos de IGF-1 tras los seis meses de intervención. La ausencia de cambios en dichos niveles tras la exposición crónica a las VMCC puede compararse a los resultados hallados por Jones y colaboradores utilizando un protocolo de ejercicio físico como el descrito (**Jones KD y cols., 2007a**).

La ausencia de efectos tanto de la exposición aguda como crónica a las VMCC sobre los niveles séricos de IGF-1 en pacientes con FM podría explicarse por un incremento del tono de la somatostatina (**Jones y cols., 2007b**) o por una insuficiente intensidad del estímulo. La especulación intensidad-dependiente, se soporta por la evidencia de que una intensidad moderada de ejercicio no provoca cambios de los niveles séricos de IGF-1 (**Eliakim A y cols., 1996; Nemet D y cols., 2004**) mientras que una intensidad de ejercicio alta sí los induce (**Manetta J y cols., 2003**). Durante el ejercicio físico se produce una activación aguda del sistema endocrino actuando sobre los centros hipotalámicos neurosecretorios y autónomos a través de un control motor central (**Cardinale M y cols., 2006**). La intensidad necesaria para estas

respuestas hormono-inducidas parece ser elevada (**Manetta J y cols., 2003**). Las pacientes con FM son típicamente incapaces de ejercitarse a una intensidad suficientemente elevada como para estimular la secreción de IGF-1 sin producir una exacerbación de los síntomas asociados a la FM (**Jones KD y cols., 2007a**). El uso de VMCC/ejercicio físico como estrategia para inducir mejoras en los niveles séricos de IGF-1 en pacientes con FM podría ser poco realista. No obstante, del reciente estudio de Cardinale y colaboradores se desprende la necesidad de realizar futuras investigaciones para determinar si repeticiones de 1 minuto de duración empleando VMCC pueden inducir incrementos en los niveles séricos de IGF-1 en pacientes con FM (**Cardinale M y cols., 2008**).

Existen algunas limitaciones en este estudio. En primer lugar, valorar el efecto de una exposición aguda a VMCC sobre los niveles séricos de IGF-1 a través de un diseño de medidas repetidas completo podría parecer más apropiado que un diseño de medidas repetidas mixto; no obstante, con gran probabilidad, un cambio de diseño no hubiera alterado los resultados de este estudio. En segundo lugar, no se analizaron otros biomarcadores (por ejemplo GHRH, GH o somatostatina) impidiendo así potenciales explicaciones para la falta de respuesta en los niveles séricos de IGF-1. Futuras investigaciones deberían dirigirse a investigar la interacción entre somatostatina e IGF-1 tras la exposición a VMCC/ejercicio físico. Finalmente, dado que no se analizaron isoformas específicas musculares de IGF-1 (por ejemplo, factores de crecimiento mecánico-dependientes) (**Goldspink G, 2005**), no se puede excluir

un potencial efecto de las VMCC sobre otros marcadores o isoformas de IGF-1. La decisión de analizar los niveles séricos de IGF-1 se tomó para ser consistente con la literatura (**Bennett RM y cols., 1992; Eliakim A y cols., 1996; Bennett RM y cols., 1997; Bagge E y cols., 1998; Leal-Cerro A y cols., 1999; Paiva ES y cols., 2002; Manetta J y cols., 2003; Di Loreto C y cols., 2004; Nemet D y cols., 2004; Cardinale M y cols., 2006; Jones KD y cols., 2007a**).

En conclusión, nuestros resultados sugieren que no existen cambios en los niveles séricos de IGF-1 tras la exposición aguda o crónica a las VMCC en pacientes con FM. Estos hallazgos son consistentes con la literatura. Aunque el ejercicio físico de alta intensidad y la exposición aguda a VMCC han demostrado incrementar los niveles séricos de IGF-1 en individuos sanos, la efectividad de las VMCC como estrategia para producir incrementos de dichos niveles en mujeres con FM podría no ser adecuada.

IV-CONCLUSIONES

1 CONCLUSIONES DE LA PARTE TEÓRICA

-La fibromialgia (FM) es una enfermedad crónica que cursa con dolor musculoesquelético generalizado no inflamatorio exacerbado a la presión en determinados puntos corporales. Es, por tanto, dolor por definición y no tiene por qué implicar otra sintomatología. No obstante, las pacientes con FM presentan con frecuencia fatiga (83%), alteraciones del sueño (78%) y trastornos del estado de ánimo (43%).

-La etiología de la FM se desconoce. Se le han atribuido numerosos factores predisponentes pero ninguno ha demostrado una relación causal directa.

-La fisiopatología de la FM puede diferenciarse entre alteraciones periféricas y centrales. Las primeras incluyen al músculo esquelético (alteración en las mitocondrias, en los fosfatos de alta energía, reducción de la capilaridad o aumento de la fragmentación del DNA de los miocitos), mientras que las segundas al sistema nervioso central (SNC) (sensibilización central, alteración de neurotransmisores, alteración del sistema nervioso autónomo (SNA), alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario, alteraciones del sueño o alteraciones de células gliales).

-El diagnóstico de la FM es clínico. Debe existir dolor musculoesquelético generalizado de más de 3 meses de duración exacerbado a la presión en al menos 11 de los 18 puntos dolorosos (o puntos gatillo) establecidos por la *American College of Rheumatology (ACR)* (**ACR, 1990**).

-El diagnóstico diferencial debe incluir: síndrome de fatiga crónica (SFC), síndrome de dolor miofascial, polimialgia reumática, artropatías inflamatorias, osteoporosis, polimiositis, miopatías, hipo e hipertiroidismo, hipo e hiperparatiroidismo y depresión.

-El tratamiento de la FM debe ser multidisciplinar, fruto de la interacción de médicos, fisioterapeutas, Licenciados en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte, enfermeras, psicólogos y cualquier otro profesional de la salud debidamente formado.

-El tratamiento de la FM es sintomático, y se basa en la combinación de estrategias farmacológicas y no farmacológicas.

-El tratamiento farmacológico que ha demostrado mayor nivel de evidencia científica para eficacia son los antidepresivos tricíclicos: Amitriptilina y Ciclobenzaprina.

-El tratamiento no farmacológico que ha demostrado mayor nivel de evidencia científica para eficacia son el ejercicio físico, la terapia cognitivo-conductual (TCC) y la educación sanitaria.

-El tipo de ejercicio físico que ha demostrado mayor evidencia científica de eficacia es el ejercicio aeróbico.

-Las Vibraciones Mecánicas de Cuerpo Completo (VMCC) son un método de entrenamiento desarrollado a través de una plataforma vibratoria que genera movimientos verticales sinusoidales o movimientos oscilantes a frecuencia y amplitud variables. Se han demostrado beneficios en distintas poblaciones (adultos sanos, jóvenes entrenados, adultos lesionados y tercera edad) sobre la fuerza y Amplitud De Movimiento (ADM), propiocepción y control postural, tejido óseo, cartilaginoso, sistema endocrino y cardiovascular.

-No hemos encontrado estudios previos que hayan aplicado el método de las VMCC como tratamiento de las pacientes con FM.

2 CONCLUSIONES DE LA PARTE EMPÍRICA

2.1 CONCLUSIONES DEL ESTUDIO 1

1-Seis semanas de VMCC no son efectivas para mejorar la funcionalidad diaria medida a través del cuestionario de impacto de la FM (Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ) en pacientes con FM, a pesar de mostrar una tendencia hacia la mejora estadísticamente significativa.

2-Las VMCC son efectivas y seguras para reducir el dolor y la fatiga, los síntomas más prevalentes de la FM, en pacientes con FM.

3-Seis semanas de VMCC son efectivas para reducir la rigidez muscular en comparación a un grupo control no sometido a ninguna intervención, pero no al comparar con un grupo que realiza ejercicio físico.

4-Seis semanas de VMCC no son efectivas para mejorar la depresión, a pesar de existir una reducción no estadísticamente significativa en su puntuación.

5-Seis semanas de ejercicio físico no son efectivas para reducir ni el estado de salud, ni la funcionalidad diaria ni los principales síntomas de la FM, a pesar de que en todas estas variables existe una reducción no estadísticamente significativa en sus puntuaciones.

2.2 CONCLUSIONES DEL ESTUDIO 2

6-Seis semanas de VMCC son efectivas para reducir la actividad electromiográfica (EMG), independientemente de la frecuencia de vibración, en pacientes con FM.

7-Las VMCC realizadas a 30, 35 y 40 Hz comportan una actividad EMG superior con respecto a 0 Hz.

8-La frecuencia de vibración no es un factor a modificar en los programas con VMCC en pacientes con FM.

9-Las VMCC no inducen una interacción estadísticamente significativa entre grupos musculares, frecuencia de vibración y tiempo, ni entre grupo muscular y tiempo ni frecuencia de vibración y tiempo.

2.3 CONCLUSIONES DEL ESTUDIO 3

10-Una sesión de VMCC no es efectiva para incrementar los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) en pacientes con FM.

11-Seis semanas de VMCC no son efectivas para incrementar los niveles séricos de IGF-1 en pacientes con FM.

V-PERSPECTIVAS DE FUTURO

La fibromialgia (FM) plantea actualmente a la Medicina más interrogantes que respuestas. Son necesarias futuras investigaciones en distintos frentes para aclarar las dudas que aún existen en relación a esta enfermedad. Es preciso encontrar la/s causa/as que provocarían la FM y determinar la fisiopatología que es propia de la enfermedad y no de sus consecuencias.

Dada la necesidad de emplear herramientas subjetivas para la valoración de la sintomatología, son precisos estudios randomizados y controlados, con grupo placebo, en cualquier modalidad terapéutica.

En relación a las Vibraciones Mecánicas de Cuerpo Completo (VMCC) y la FM, son necesarios estudios de mayor duración, con seguimiento a largo plazo y medidas objetivas para correlacionar con las puntuaciones en las escalas de valoración subjetiva de los síntomas. Estudios con una mayor intensidad de estímulo mecánico podrían ser de mayor utilidad para inducir cambios hormonales, electromiográficos o de cualquier otra índole.

Es preciso estudiar las adaptaciones electromiográficas (EMG) que las VMCC puedan inducir mediante un estudio con diseño randomizado y controlado. Así mismo, evaluar la respuesta de la somatostatina en relación a la respuesta del eje hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH)-hormona de crecimiento (GH)-IGF-1 al aplicar VMCC. Del mismo modo, evaluar otras

isoformas de IGF-1, como los factores de crecimiento mecánico-dependientes, permitirían conocer mejor la implicación del músculo esquelético en relación a la respuesta de las pacientes con FM al ejercicio físico.

VI-BIBLIOGRAFÍA

Aaron LA, Bradley LA, Alarcón GS, Triana-Alexander M, Alexander RW, Martin MY, Alberts KR. Perceived physical and emotional trauma as precipitating events in fibromyalgia. Associations with health care seeking and disability status but not pain severity. *Arthritis Rheum* 1997;40:453-60.

Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Int Med* 2007;146:726-34.

Ablin JN, Shoenfeld Y, Buskila D. Fibromyalgia, infection and vaccination: Two more parts in the etiological puzzle. *J Autoimmunity* 2006;27:145-52.

Adak B, Tekeoglu I, Ediz L, Budancamanak M, Yazgan T, Karahocagil K, Demirel A. Fibromyalgia frequency in hepatitis B carriers. *J Clin Rheumatol* 2005;11:157-9.

Al-Allaf AW, Dunbar KL, Hallum NS, Nosratzadeh B, Templeton KD, Pullar T. A case-control study examining the role of physical trauma in the onset of fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:450-3.

Alamo M, Moral RR, Perula de Torres LA. Evaluation of a patient-centered approach in generalized musculoskeletal chronic pain/fibromyalgia patients in primary care. *Patient Educ Couns* 2002;48:23-31.

Alfano AP, Taylor AG, Foresman PA, Dunkl PR, McConnell GG, Conaway MR, Gillies GT. Static magnetic fields for treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Altern Compl Med* 2001;7:53-64.

- Almeida TF, Roizenblatt S, Benedito-Silva AA, Tufik S. The effect of combined therapy (ultrasound and interferential current) on pain and sleep in fibromyalgia. *Pain* 2003;104:665-72.
- Alnigenis MNY, Bradfley JD, Wallick J, Emsley CL. Massage therapy in the management of fibromyalgia: a pilot study. *J Musculosk Pain* 2001;9:55-67.
- Altan L, Bingol U, Aykae M. Investigation of the effects of pool-based exercise on fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2004;24:272-7.
- Allen A. Is RA27/3 rubella immunization a cause of chronic fatigue? *Med Hypotheses* 1988;27:217-20.
- American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Seventh Edition. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2006.
- American College of Sports Medicine. Position stand: exercise and physical activity for older adults. *Med Scie Sports Exerc* 1998a;30:992-1008.
- American College of Sports Medicine. Position stand: the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998b;30:975-91.
- 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.

- Anders C, Sprott H, Scholle HC. Surface EMG of lumbar part of the erector trunci muscle in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:453-5.
- Ariizumi M, Okada A. Effect of whole body vibration on the rat brain content of serotonin and plasma corticosterone. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1983;52:15-9.
- Armstrong AL y Wallace WA. The epidemiology of hip fractures and methods of prevention. *Acta Orthop Belg* 1994;60:85-101.
- Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE, Welge JA, Bishop F, Stanford KE, Hess EV, Hudson JI. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2007;56:1336-44.
- Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Berno SE, Keck PEA. Randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002;112:191-7.
- Arnold LM, Hudson JL, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO, Keck PE. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004a;50:944-52.
- Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, Goldstein DJ. A double-blind multicenter trial comparing duloxetine to placebo in the treatment of fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004b;50:2974-84.
- Asmundson GJ, Kuperos JL, Norton GR. Do patients with chronic pain selectively attend to pain-related information? Preliminary evidence for the mediating role of fear. *Pain* 1997;72:27-32.

- Assefi N, Sherman K, Jacobsen C, Goldberg J, Smith WR, Buchwald D. A randomized controlled trial of acupuncture compared with sham acupuncture in fibromyalgia. *Ann Int Med* 2005;143:10-9.
- Assis MR, Silva LE, Alves AMB, Pessanha AP, Valim V, Feldman D, Barros Neto TL, Natour J. A randomized controlled trial of deep water running: clinical effectiveness of aquatic exercise to treat fibromyalgia. *Arthritis Care Res* 2006;55:57-65.
- Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, Khatri P, Doraiswamy M, Moore K, Craighead WE, Baldewicz TT, Krishnan KR. Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med* 2000;62:633-8.
- Bagge E, Bengtsson BA, Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia. A preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 1998;25:145-8.
- Balnavé CD, Thompson MW. Effect of training on eccentric exercise-induced muscle damage. *J Appl Physiol* 1993;75:1545-51.
- Bandura A, O'Leary A, Taylor CB, Gauthier J, Gossard D. Perceived self-efficacy and pain control: opioid and nonopioid mechanisms. *J Pers Soc Psychol* 1987;53:563-71.
- Bandura A. *Self-efficacy: the exercise of control*. New York: WH Freeman and Company, 1997; p1-601.
- Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK, Radanov BP, Villiger PM, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain* 2004;107:7-15.

- Beltran R, Gevirtz RN. Comparison of exercise and cardiorespiratory biofeedback for women with fibromyalgia. *Applied Psychophys Biofeedback* 2005;29:296.
- Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29:817-21.
- 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.
- Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992;35:1113-6.
- Bennett RM, Clark SR. Hypothalamic-pituitary-IGF-1 dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24:1384-9.
- Bennett RM, Clark SR. Low levels of somatomedin C in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1992;35:1113-6.
- Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24:1384-9.
- Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM, Andrews RP, Clark SR, Scarola JA. A comparison of ciclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum* 1988;31:1535-42.

- Bennett RM, Karnin M, Karin R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain. *Am J Med* 2003;114:537-45.
- Bennett RM. Adult growth hormone deficiency in patients with fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:306-12.
- Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clinic Proc* 1999a;74:385-98.
- Bennett RM. Fibromyalgia. En: Wall PD, Melzack R, Editors. *Textbook of pain*. London: Churchill Livingstone, 1999b; p579-600.
- Bennett RM. The contribution of muscle to the generation of fibromyalgia symptomatology. *J Musculoskeletal Pain* 1996;4:35-59.
- Berman BM, Ezzo J, Hadhazy V, Swyers JP. Is acupuncture effective in the treatment of fibromyalgia? *J Fam Pract* 1999;48:213-8.
- Berschin G, Sommer H. Vibrationskrafttraining und Gelenkstabilität: EMG-Untersuchungen zur Wirkung von Vibrationsfrequenz und Körperhaltung auf Muskelaktivierung und -koaktivierung. *Deutsche Zeitschrift Für Sportmedizin* 2004;55:152-6.
- Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998;18:13-9.
- Bishop B. Vibratory stimulation: Neurophysiology of motor responses evoked by vibratory stimulation. *Phys Ther* 1974;54:1273-82.

- Blunt KL, Rajwani MH, Guerriero RC. The effectiveness of chiropractic management of fibromyalgia patients. *J Manipulative Physiol Ther* 1997;20:389-99.
- Bondy B, Spaeth M, Offenbaeher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, de Jong S, Kruger M, Engel RR, Farber L, Pongratz DE, Ackenheil M. The T 102 C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999;6:433-9.
- Bosco C, Cardinale M, Tsarpela O, Colli R, Tihany J, Von Duvillard SP, Viru A. The influence of whole body vibration on jumping performance. *Biology of Sport* 1998;15:157-64.
- Bosco C, Cardinale M, Tsarpela O. Influence of vibration on mechanical power and electromyogram activity in human arm flexor muscles. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1999;79:306-11.
- Bosco C, Iacovelli M, Tsarpela O, Cardinale M, Bonifazi M, Tihanyi J, Viru M, De Lorenzo A, Viru A. Hormonal responses to whole-body vibration in men. *Eur J Appl Physiol* 2000;81:449-54.
- Bovenzi M, Griffin MJ. Haemodynamic changes in ipsilateral and contralateral fingers caused by acute exposures to hand transmitted vibration. *Occup Environ Med* 1997;54:566-76.
- Bovenzi M, Hulshof CT. An updated review of epidemiologic studies on the relationship between exposure to whole-body vibration and low back pain (1986-1997). *Int Arch Occup Environ Health* 1999;72:351-65.

- Bovenzi M, Zadini A, Franzinelli A, Borgogni F. Occupational musculoskeletal disorders in the neck and upper limbs of forestry workers exposed to hand-arm vibration. *Ergonomics* 1991;34:547-62.
- Brattberg G. Connective tissue massage in the treatment of fibromyalgia. *Eur J Pain* 1999;3:235-44.
- Brown DR, Wang Y, Ward A, Ebbeling CB, Fortlage L, Puleo E, Benson H, Rippe JM. Chronic psychological effects of exercise and exercise plus cognitive strategies. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:765-75.
- Bruyere O, Wuidart MA, Di Palma E, Gourlay M, Ethgen O, Richy F, Requinster JY. Controlled whole body vibration to decrease fall risk and improve health-related quality of life of nursing home residents. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:303-7.
- Buckelew SP, Conway R, Parker J, Deuser WE, Read J, Witty TE, Hewett JE, Minor M, Johnson JC, Van Male L, McIntosh MJ, Nigh M, Kay DR. Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: a prospective trial. *Arthritis Care Res* 1998;11:196-209.
- Buckelew SP, Huyser B, Hewett JE, Parker JC, Johnson JC, Conway R, Kay DR. Self-efficacy predicting outcome among fibromyalgia subjects. *Arthritis Care Res* 1996;9:97-104.
- Budgett R. Fatigue and underperformance in athletes: the overtraining syndrome. *Br J Sports Med* 1998;32:107-10.
- Burckhardt CS, Bjelle A. Education programmes for fibromyalgia patients: description and evaluation. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:935-55.

- Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991;18:728-33.
- Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, Bjelle A. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994;21:714-20.
- Burckhardt CS. Nonpharmacologic management strategies in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:291-304.
- Burda CD, Cox FR, Osborne P. Histocompatibility antigens in the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1986;4:355-8.
- Burke RE, Rymer WZ, Walsh JV. Relative strength of synaptic input from short latency pathways to motor units of defined type in cat medial gastrocnemius. *J Neurophysiol* 1976;39:447-58.
- Buskila D y Neumann L. Fibromyalgia syndrome and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol* 1997;24:941-4.
- Buskila D y Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetics aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006;8:218.
- Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D4 receptor exon III repeat polymorphism and relationship personality traits. *Mol Psychiatry* 2004;9:730-1.
- Buskila D, Gladman DD, Langevitz P, Urowitz S, Smythe HA. Fibromyalgia in human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1990;17:1202-6.
- Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:605-11.

- Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Zilberman D, Hilzenrat N, Sikuler E. Fibromyalgia in hepatitis C virus infection. Another infectious disease relationship. *Arch Intern Med* 1997;157:2497-500.
- Cantini F, Bellandi F, Niccolli L, Di Munno O. Fluoxetine combined with cyclobenzaprine in the treatment of fibromyalgia. *Minerva Med* 1994;85:97-100.
- Cardinale M, Bosco C. The use of vibration as an exercise intervention. *Exerc Sport Sci Rev* 2003;31:3-7.
- Cardinale M, Leiper J, Erskine J, Milroy M, Bell S. The acute effects of different whole body vibration amplitudes on the endocrine system of young healthy men: a preliminary study. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006;26:380-4.
- Cardinale M, Lim J. Electromyography activity of vastus lateralis muscle during whole-body vibrations of different frequencies. *J Strength Cond Res* 2003;17:621-4.
- Cardinale M, Pope MH. The effects of whole body vibration on humans: dangerous or advantageous? *Acta Physiol Hung* 2003;90:195-206.
- Cardinale M, Soiza RL, Leiper JB, Gibson A, Primrose WR. Hormonal responses to a single session of whole body vibration exercise in elderly individuals. *Br J Sports Med* 2008;15 april (published online).
- Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, Edworthy SM, Baron M, Koehler BE, Fam AG. Comparison of Amitriptyline, Ciclobenzaprine and placebo in the treatment of Fibromyalgia: a randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 1994;37:32-40.

- Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of Amitriptyline in primary fibrositis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1986;29:655-9.
- Carlsson CP, Sjölund BH. Acupuncture and subtypes of chronic pain assessment of long-term results. *Clin J Pain* 1994;10:290-5.
- Carmona L, Ballina FJ, Gabriel R, Laffon A. EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal disease in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1040-5.
- Caruso I, Sarzi Puttini P, Cazzola M, Azzolini V. Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 1990;18:201-9.
- Cedraschi C, Desmeules J, Rapiti E, Baumgartner E, Cohen P, Finckh A, Allaz AF, Vischer TL. Fibromyalgia: a randomized, controlled trial of a treatment programme based on self management. *Ann Rheum Dis* 2004;63:290-6.
- Clark SR, Burckhardt CS, Bennett RM. Fibromyalgia patients improve oxygen consumption and pain score during a 3 month program of aerobic exercise. *J Musculoskel Pain* 1995;3:S70-1.
- Clark SR, Jones KD, Burckhardt CS, Bennett RM. Exercise for patients with fibromyalgia: Risks versus Benefits. *Current Rheumatol Rep* 2001;3:135-46.
- Clark SR, Tindall E, Bennett RM. A double-blind crossover trial of prednisona versus placebo in the treatment of fibrositis. *J Rheumatol* 1985;12:980-3.

- Clark SR. Prescribing exercise for fibromyalgia patients. *Arthritis Care Res* 1994;7:221-5.
- Clarkson PM, Newham DJ. Associations between muscle soreness, damage, and fatigue. *Adv Exp Med Biol* 1995;384:457-69.
- Clauw DJ, Crofford LJ. Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know and what we need to know. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:685-701.
- Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits [Letter]. *Arthritis Rheum* 2002;46:845-7.
- Colbert AP, Markov MS, Banerji M, Pilla AA. Magnetic mattress pad use in patients with fibromyalgia: a randomized double-blind pilot study. *J Back Musculosk Rehab* 1999;13:19-31.
- Collado A, Alijotas J, Benito P, Alegre C, Romera M, Sañudo I, Martín R, Peri JM, Cots JM. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibromialgia en Cataluña. *Med Clin (Barc)* 2002;118:745-9.
- Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004;31:364-78.
- Cook DB, Stegner AJ, McLoughlin MJ. Imaging pain of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:190-200

- Cortet B, Houvenagel E, Forzy G, Vincent G, Delcambre B. Evaluation of the effectiveness of serotonin (fluoxetine hydrochloride) treatment. Open study in fibromyalgia. *Rev Rheum Mal Osteoartic* 1992;59:497-500.
- Cram JR, Kasman, GS. Introduction to surface electromyography. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers, 1998.
- Creamer P, Singh BB, Hochberg MC, Berman BM. Sustained improvement produced by nonpharmacologic intervention in fibromyalgia: results of a pilot study. *Arthritis Care Res* 2000;13:198-204.
- Creamer PA, Singh BB, Berman BM, Hochberg MC. Evidence of sustained improvement from “mind-body” interventions in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1998;41:S258.
- Crevenna R, Fialka-Moser V, Rodler S, Keilani, M, Zoch C, Nuhr M, Quittan M, Wolzt M. Safety of whole-body vibration exercise for heart transplant recipients . *Phys Med Rehab Kuror* 2003;13:1-5.
- Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, Sternberg EM, Gold PW, Chrousos GP, Wilder RL. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbation in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37:1583-92.
- Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, LaMoreaux LK, Martin SA, Sharma U; Pregabalin 1008-105 Study Group. *Arthritis Rheum* 2005;52:1264-73.
- Cronin J, McLaren A, Bressel E. The effects of whole body vibration on jump performance in dancers. *J Hum Movement Stud* 2004;47:237-51.
- Chakrabarty S, Zoorob R. Fibromyalgia. *Am Fam Phys* 2007;76:247-54.

- Da Costa D, Abrahamowicz M, Lowensteyn I, Bernatsky S, Dritsa M, Fitzcharles MA, Dobkin PL. A randomized clinical trial of an individualized home-based exercise programme for women with fibromyalgia. *Rheumatol (Oxford)* 2005;44:1422-7.
- Daughaday WH, Kapadia M, Mariz I. Serum somatomedin binding proteins: physiologic significance and interference in radioligand assay. *J Lab Clin Med* 1987;109:355-63.
- Davies SN, Lodge D. Evidence for involvement of N-methyl-D-aspartate receptors in "wind-up" of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 1987;424:402-6.
- De Assis MRS, Alves AB, Pessanha AP, Valim DF, Barros Neto TL, Nator J. Deep water running to treat fibromyalgia. An aerobic training in a swimming pool: a randomized, controlled study. *Arthritis Rheum* 2003;48:S710.
- De Gail P, Lanca WP, Neilson PD. Differential effects on tonic and phasic reflex mechanics produced by vibration of muscles in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1966;29:1-11.
- De Stefano R, Selvi E, Villanova M, Frati E, Manganelli S, Franceschini E, Biasi G, Marcolongo R. Image analysis quantification of substance P immunoreactivity in the trapezius muscle of patients with fibromyalgia and myofascial pain syndrome. *J Rheumatol* 2000;27:2906-10.
- Delecluse C, Roelants M, Diels R, Koninckx E, Verschueren S. Effects of whole body vibration training on muscle strength and sprint performance in sprint-trained athletes. *Int J Sports Med* 2005;26:662-8.

- Delecluse C, Roelants M, Verschueren S. Strength increase after whole-body vibration compared with resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1033-41.
- Deluze C, Bosia L, Zirbs A, Chantraine A, Vischer TL. Electroacupuncture in fibromyalgia: results of a controlled trial. *BMJ* 1992;305:1249-52.
- Denko CW, Malemud CJ. Serum growth hormone and insulin but not insulin-like growth factor-1 levels are elevated in patients with fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2005;25:146-51.
- Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, Dayer P, Vischer TL. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003;48:1420-9.
- Di Loreto C, Ranchelli A, Lucidi P, Murdolo G, Parlanti N, De Cicco A, Tsarpela O, Annino G, Bosco C, Santeusano F, Bolli GB, De Feo P. Effects of whole-body vibration exercise on the endocrine system of healthy men. *J Endocrinol Invest* 2004;27:323-7.
- Dinerman H y Steere A. Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann Intern Med* 1992;117:281-5.
- Direcció General de Planificació i Avaluació. Nou model d'atenció a la fibromiàlgia i la síndrome de fatiga crònica: Catalunya 2006. Generalitat de Catalunya, Departament de Salut. Barcelona, abril de 2006.
- Drexler AR, Mur EJ, Gunther VC. Efficacy of an EMG-biofeedback therapy in fibromyalgia patients. A comparative study of patients with and without

- abnormality in psychological scales. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:677-82.
- Dunkl PR, Taylor AG, McConnell GG, Alfano AP, Conaway MR. Responsiveness of fibromyalgia clinical trial outcome measures. *J Rheumatol* 2000;27:2683-91.
- Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris-Park E, Keck PE. An open clinical trial of Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 1998;39:14-7.
- Dzewaltowski DA. Toward a model of exercise motivation. *J Sport Exerc Psychol* 1989;11:251-60.
- Eklund G y Hagbarth KE. Motor effects of vibratory muscle stimuli in man. *Electroencephal Clin Neurophys* 1965;19:619.
- Eklund G, Hagbarth KE. Normal variability of tonic vibration reflexes in man. *Exp Neurol* 1966;16:80-92.
- Elert JE, Rantapaa-Dahlquist SB, Henriksson-Larsen K, Gerdle B. Increased EMG activity during short pauses in patients with primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1989;18:321-3.
- Eliakim A, Brasel JA, Mohan S, Barstow TJ, Berman N, Cooper DM. Physical fitness, endurance training, and the growth hormone-insuline-like growth factor I system in adolescent females. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3986-92.
- Elliot F. Aspects of "fibrositis". *Ann Rheum Dis* 1944;4:22-5.

- Ferraccioli L, Ghirelli F, Scita F, Nolli M, Mozzani M, Fontana S, Scorsonelli M, Tridenti A, De Risio C. EMG-Biofeedback training in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1987;14:820-5.
- Ferrante FM. Acute pain management. *Anesth Analg* 1993;76:S102-3.
- Fielding RA, Evans WJ. Aging and the acute phase response to exercise: implications for the role of systemic factors on skeletal muscle protein turnover. *Int J Sports Med* 1997;18:S22-7.
- Figuerola ML, Loe W, Sormani M, Barontini M. Met-enkephalin increase in patients with fibromyalgia under local treatment. *Funct Neurol* 1998;13:291-5.
- Finestone DH, Ober SK. Fluoxetine and fibromyalgia [Letter]. *JAMA* 1990;264:2869-70.
- Fitzgerald ST. Self-efficacy theory: implications for the occupational health nurse. *Am Assoc Occup Health Nurses J* 1991;39:552-7.
- Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley WL, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards: a statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1995;91:580-615.
- Flieger J, Karachalios T, Khaldi L, Raptou P, Lyritis G. Mechanical stimulation in the form of vibration prevents postmenopausal bone loss in ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int* 1998;63:510-4.
- Fontaine KJ, Haaz S, Bathon J. Promoting physical activity in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;51:5.
- Gabriel DA, Basford JR, An KN. Vibratory facilitation of strength in fatigued muscle. *Arch Phys Med Rehab* 2002;83:1202-5.

- Gamber RG, Shores JH, Russo DP, Jimenez C, Rubin BR. Osteopathic manipulative treatment in conjunction with medication relieves pain associated with fibromyalgia syndrome. *J Am Osteopath Assoc* 2002;102:321-5.
- Geel SE, Robergs RA. The effect of graded resistance exercise on fibromyalgia symptoms and muscle bioenergetics: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2002;47:82-6.
- Geller SA. Treatment of fibrositis with fluoxetine hydrochloride (Prozac) [Letter]. *Am J Med* 1989;87:594-5.
- Gendreau RM, Mease PJ, Rao SR, Kranzler JD, Clauw DJ. Minacipran: a potential new treatment of fibromyalgia [Abstract]. *Arthritis Rheum* 2003;48:S616.
- Gianutsos JG, Ahn JH, Richter EF, Heath-Gyorok S, Grynbaum BB. The effects of whole body vibration on reflex-induced standing in persons with chronic and acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehab* 2001a;81:129.
- Gianutsos JG, Oakes LC, Siasoco V, Appelblatt S, Hamel J, Gold JT. Motor rehabilitation of spinal cord dysfunction by means of whole body vibration. *Arch Phys Med Rehab* 2001b;82:222.
- Gianutsos JG, Vainrib AF, Weissbart S, Ragucci M, Hutchinson M, Ahn JH. Long-term potentiation as a possible mechanism for vibration-induced reflex standing 8 years after SCI. *Arch Phys Med Rehab* 2004;85:E50.

- Gilsanz V, Wren TA, Sanchez M, Dorey F, Judex S, Rubin C. Low-levels, high-frequency mechanical signals enhance musculoskeletal development of young women with low BMD. *J Bone Miner Res* 2006;21:1464-74.
- Goldenberg DL, Burckhardt CS, Crofford L. Management of Fibromyalgia Syndrome. *JAMA* 2004;292:2388-95.
- Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of Amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29:1371-7.
- Goldenberg DL, Mayskiy M, Mossey CJ, Ruthazer R, Schmid CA. Randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996;39:1852-9.
- Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome. *JAMA* 1987;257:2782-7.
- Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:499-511.
- Goldfarb AH, Jamurtas AZ. Beta-endorphin response to exercise. An update. *Sports Med* 1997;24:8-16.
- Goldspink G. Mechanical signals, IGF-1 gene splicing, and muscle adaptation. *Physiology* 2005;20:232-8.
- Gosselink KL, Roy RR, Zhong H, Grindeland RE, Bigbee AJ, Edgerton VR. Vibration-induced activation of muscle afferents modulates bioassayable growth hormone release. *J Appl Physiol* 2004;96:2097-102.
- Gowans SE, DeHueck A, Voss S, Richardson M. A randomized, controlled trial of exercise and education for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Care Res* 1999;12:120-8.

- Gowans SE, DeHueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE, Reynolds WJ. Effect of a randomized, controlled trial of exercise on mood and physical function in individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001;45:519-29.
- Gowans SE, DeHueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE. Six-Month and One-year followup of 23 weeks of aerobic exercise for individuals with Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;51:890-8.
- Gowers WR. Lumbago: Its lessons and analogues. *Br Med J* 1904;1:117-21.
- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46:1333-43.
- Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, henriksson KG, Bengtsson M, Sörensen J, Johnson A, Gerdle B, Arendt-Nielsen L. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000;85:483-91.
- Greenfield S, Fitzcharles MA, Esdaile JM. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis and Rheuma* 1992;35:678-81.
- Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins PA, Van der Korst JK, De Kloet ER. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol* 1998;25:1374-81.
- Griffin MJ. Vibration and motion. En *Handbook of human factors and vibration*. New York: John Wiley and Sons, 1997.
- Grossman A, Sutton JR. Endorphins: what are they? How are they measured? What is their role in exercise? *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:74-81.

- Guieu R, Blin O, Pouget J, Serratrice G. Nociceptive threshold and physical activity. *Can J Neurol Sci* 1992;19:69-71.
- Gupta MA, Moldofsky H. Dysthymic disorder and rheumatic pain modulation disorder (fibrositis syndrome): a comparison of symptoms and sleep physiology. *Can J Psychiatry* 1986;31:608-16.
- Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Ala B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2003;23:104-7.
- Gusi N, Tomas-Carus P, Häkkinen A, Häkkinen K, Ortega-Alonso A. Exercise in waist-high warm water decreases pain and improves health-related quality of life and strength in the lower extremities in women with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006;55:66-73.
- Hagbarth KE. EMG studies of stretch reflex in man. *Electroenceph Clin Neurophys Suppl* 1967;25:74-9.
- Hakkinen A, Hakkinen K, Hannonen P, Alén M. Strength training induced adaptations in neuromuscular function of premenopausal women with fibromyalgia: comparison with healthy women. *Ann Rheum Dis* 2001;60:21-6.
- Hannonen P, Rahkila P, Kallinen M, Alén M. Effects of prolonged aerobic versus muscle strength training programs on fibromyalgia. *J Musculoskel Pain* 1995;3:S34.
- Harris R, Tian X, Williams D, Tian TX, Cupps TR, Petzke F, Groner KH, Biswas P, Gracely RH, Clauw DJ. Treatment of fibromyalgia with formula

- acupuncture: investigation of needle placement, needle stimulation and treatment frequency. *J Alternat Complem Med* 2005;11:663-71.
- Hayward LM, Sullivan AC, Libonati JR. Group exercise reduces depression in obese women without weight loss. *Percept Mot Skills* 2000;90:204-8.
- Hench PK. Nonarticular Rheumatism, Twenty-Second Rheumatism Review: Review of the American and English Literature for the Years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum* 1976;S19:1081-9.
- Henriksson KG. Is fibromyalgia a distinct clinical entity? Pain mechanisms in fibromyalgia syndrome: a myologist's view. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumat* 1999;13:455-61.
- Hernández F. Fibromialgia. *Conocer Arganzuela* 2003;131.
- Holdcraft LC, Assefi N, Buchwald D. Complementary and alternative medicine in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:667-83.
- Holguin A, O'Connor KA, Biedenkapp J, Campisi J, Wieseler-Frank J, Milligan ED, Hansen MK, Spataro L, Maksimova E, Bravmann C, Martin D, Fleshner M, Maier SF, Watkins LR. HIV-1 gp120 stimulates proinflammatory cytokine-mediated pain facilitation via activation of nitric oxide synthase-I (nNOS). *Pain* 2004;110:517-30.
- 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.
- Holloszy JO, Coyle EF. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J Appl Physiol* 1984;56:831-8.

- Hong CZ, Hsueh TC. Difference in pain relief after trigger point injections in myofascial pain patients with and without fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehab* 1996;77:1161-6.
- Houvenagel E, Forzy G, Leloire O, Gallois P, Hary S, Hautecoeur P, Convain L, Henniaux M, Vincent G, Dhondt JL. Cerebrospinal fluid monoamines in primary fibromyalgia. *Rev Rheum Mal Osteoartic* 1990;57:21-3.
- Hoydalsmo O, Johannsen I, Harstad K, Jacobsen S, Kryger P. Effects of a multidisciplinary training programme in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1999;S94:47.
- Hrycaj P, Stratz T, Müller W. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome [Letter]. *J Rheumatol* 1993;20:1986-8.
- Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, Hansson P, Ingvar M. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 1995;63:225-36.
- Hudson JI, Pope HG. The relationship between fibromyalgia and major depressive disorder. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:285-303.
- Iadarola MJ, Max MB, Berman KF, Byas-Smith MG, Coghill RC, Gracely RH, Bennett GJ. Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 1995;63:55-64.
- Isomeri R, Mikkelsson M, Latikka P, Kammonen K. Effects of amitriptyline and cardiovascular fitness training on pain in patients with primary fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain* 1993;1:253-60.

- Issurin VB, Liebermann DG, Tenenbaum G. Effect of vibratory stimulation training on maximal force and flexibility. *J Sports Sci* 1994;12:561-6.
- Issurin VB, Tenenbaum G. Acute and residual effects of vibratory stimulation on explosive strength in elite and amateur athletes. *J Sports Sci* 1999;17:177-82.
- Iwamoto J, Otaka Y, Kudo K, Takeda T, Uzawa M, Hirabayashi K. Efficacy of training program for ambulatory competence in elderly women. *Keio J Med* 2004;53:85-9.
- Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, Uzawa M. Effect of whole-body vibration exercise on lumbar bone mineral density, bone turnover, and chronic back pain in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate. *Aging Clin Exp Res* 2005;17:157-63.
- Jaeschke R, Adachi J, Guyatt G, Keller J, Wong B. Clinical usefulness of Amitriptyline in fibromyalgia: the results of 23 N-of-1 randomized controlled trials. *J Rheumatol* 1991;18:447-51.
- Jensen MP, Turner JA, Romano JM. Self-efficacy and outcome expectancies: relationship to chronic pain coping strategies and adjustment. *Pain* 1991;44:263-9.
- Jentoft SE, Grimstvedt Kvalvik A, Menghsoel A. Effects of pool-based and land-based aerobic exercise on women with fibromyalgia/chronic widespread muscle pain. *Arthritis Care Res* 2001;45:42-7.
- Johnston RM, Bishop B, Coffey GH. Mechanical vibration of skeletal muscles. *Phys Ther* 1970;50:499-505.

- Jones KD, Adams D, Winters-Stone K, Burckhardt CS. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988-2005). *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:67-73.
- Jones KD, Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM, Potempa KM. A randomized controlled trial of muscle strengthening versus flexibility training in fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002;29:1041-8.
- Jones KD, Burckhardt CS, Deodhar AA, Perrin NA, Hanson G, Bennett RM. Pyridostigmine normalizes growth hormone response to acute exercise in fibromyalgia patients, but is not superior to exercise for symptom control. *Arthritis Rheum* 2005;52:S267.
- Jones KD, Clark SR. Individualizing the exercise prescription for persons with Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28:419-36.
- Jones KD, Deodhar AA, Burckhardt CS, Perrin NA, Hanson GC, Bennett RM. A combination of 6 months of treatment with pyridostigmine and triweekly exercise fails to improve insulin-like growth factor-1 levels in fibromyalgia, despite improvement in the acute growth hormone response to exercise. *J Rheumatol* 2007a;34:1103-11.
- Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA. Growth hormone perturbations in fibromyalgia: A review. *Semin Arthritis Rheum* 2007b;36:357-79.
- Junnila SY. Long-term treatment of chronic pain with acupuncture. Part I. *Acupuncture Electrother Res* 1987;12:23-36.

- Kanaley JA, Weltman JY, Veldhuis JD, Rogol AD, Hartman ML, Weltman A. Human growth hormone response to repeated bouts of aerobic exercise. *J Appl Physiol* 1997;83:1756-61.
- Katon W, Sullivan M, Walker E. Medical symptoms without identified pathology: relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits. *Ann Intern Med* 2001;134:917-25.
- Katula JA, Blissmer BJ, McAuley E. Exercise intensity and self-efficacy effects on anxiety reduction in healthy, older adults. *J Behav Med* 1999;22:233-47.
- Keppel G, Wickens TD. Design and analysis. A researcher's handbook. Fourth Edition. New Jersey: Pearson Prentice Hall. Upper Saddle River, 2004.
- Kerschman-Schindl K, Grampp S, Henk C, Resch H, Preisinger E, Fialka-Moser V, Imhof H. Whole-body vibration exercise leads to alterations in muscle blood volume. *Clin Physiol* 2001;21:377-82.
- King AC, Oman RF, Brassington GS, Bliwise DL, Haskell WL. Moderate-intensity exercise and self-rated quality of sleep in older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997;277:32-7.
- King S, Wessel J, Sholter D, Maksymowich W. A randomized controlled trial of exercise, education, and the combination of exercise and education in persons with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1999;42:S343.
- King SJ, Wessel J, Bhambhani Y, Sholter D, Maksymowich W. The effects of exercise and education, individually or combined, in women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002;29:2620-7.

- Kingsley JD, Panton LB, Toole T, Sirithienthad P, Mathis R, McMillan V. The effects of a 12-week strength-training program on strength and functionality in women with fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1713-21.
- Koltyn KF, Garvin AW, Gardiner RL, Nelson TF. Perception of pain following aerobic exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:1418-21.
- Koltyn KF. Analgesia following exercise: a review. *Sports Med* 2000;29:85-98.
- Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 1997;70:41-51.
- Kozanoglu E, Canataroglu A, Abayli B, Colakoglu S, Goncu K. Fibromyalgia syndrome in patients with Hepatitis C infection. *Rheumatol Int* 2003;23:248-51.
- Kuipers H. Exercise-induced muscle damage. *Int J Sports Med* 1994;15:132-5.
- Kvorning T, Bagger M, Caserotti P, Madsen K. Effects of vibration and resistance training on neuromuscular and hormonal measures. *Eur J Appl Physiol* 2006;96:615-25.
- Kwiatk R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, Pile K. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum* 2000;43:2823-33.
- Larsson B, Björk J, Elert J, Gerdle B. Mechanical performance and electromyography during repeated maximal isokinetic shoulder forward

- flexions in female cleaners with and without myalgia of the trapezius muscle and in healthy controls. *Eur J Appl Physiol* 2000;83:257-67.
- Le Goff P. Is fibromyalgia a muscle disorder? *Joint Bone Spine* 2006;73:239-42.
- Leal-Cerro A, Povedano J, Astorga R, Gonzalez M, Silva H, Garcia-Pesquera F, Casanueva FF, Dieguez C. The growth hormone(GH)-releasing hormone-GH-Insulin-like growth factor-1 axis in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Endocrin Metabol* 1999;84:3378-81.
- Lehmann M, Foster C, Dickhuth HH, Gastmann U. Autonomic imbalance hypothesis and overtraining syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:1140-5.
- Lemstra M, Olszynski WP. The effectiveness of multidisciplinary rehabilitation in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Clin J Pain* 2005;21:166-74.
- Leventhal LJ. Management of Fibromyalgia. *Ann Int Med* 1999;131:850-8.
- Lings S, Leboeuf-Yde C. Whole-body vibration and low back pain: a systematic, critical review of the epidemiological literature 1992-1999. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:290-7.
- Liu J, Sekiya J, Asai K, Tada T, Kato T, Matsui N. Biosynthetic response of cultured articular chondrocytes to mechanical vibration. *Res Exp Med (Berl)* 2001;200:183-93.
- Lorig K, Chastain RL, Ung E. Development and evaluation of a scale to measure perceived self-efficacy in people with arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:37-44.

- Lund E, Kendall SA, Janerot-Sjoberg B, Bengtsson A. Muscle metabolism in fibromyalgia studied by P-31 magnetic resonance spectroscopy during aerobic and anaerobic exercise. *Scand J Rheumatol* 2003;32:138-45.
- Lund N, Bengtsson A, Thorborg P. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1986;15:165-73.
- Lundeberg TC. Vibratory stimulation for the alleviation of chronic pain. *Acta Physiol Scand* 1983;523:S1-51.
- Malt EA, Olafsson S, Aakvaag A, Lund A, Ursin H. Altered dopamine D2 receptor function in fibromyalgia patients: a neuroendocrine study with buspirone in women with fibromyalgia compared to female population based controls. *J Affect Disord* 2003;75:77-82.
- Manetta J, Brun JF, Maimoun L, Fedou C, Prefaut C, Mercier J. The effects of intensive training on insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF binding proteins 1 and 3 in competitive cyclists: relationships with glucose disposal. *J Sports Sci* 2003;21:147-54.
- Mannerkorpi K, Ekdahl C, Ahlmen M. Six- and 24-month follow-up of pool exercise therapy and education for patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 2002;31:306-10.
- Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:513-34.
- Mannerkorpi K, Iversen MD. Physical exercise in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:629-47.

- Mannerkorpi K, Nyberg B, Ahlmén M, Ekdahl C. Pool exercise combined with an education program for patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2000;27:2473-81.
- Marcus BH, Selby VC, Niaura RS, Rossi JS. Self-efficacy and the stages of exercise behavior change. *Res Q Exerc Sport* 1992;63:60-6.
- Marsden CE, Meadows JC, Hodgson HJF. Observations of the reflex response to muscle vibration in man and its voluntary control. *Brain* 1969;92:829-46.
- Martin BJ, Park HS. Analysis of the tonic vibration reflex: influence of vibration variables on motor unit synchronization and fatigue. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997;75:504-11.
- Martin D, Sletten C, Williams B, Berger I. Improvements in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial. *Mayo Clinic Proc* 2006;81:749-57.
- Martin L, Doyle-Baker PK, Kennedee R, Rippert K. The effects of a six-week exercise program or exercise and self-management program on fitness variables in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:S710.
- Martin L, Nutting A, Macintosh BR, Edworthy SM, Butterwick D, Cook J. An exercise program in the treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol* 1996;23:1050-3.
- Matthews PBC. The reflex excitation of the soleus muscle of the decerebrate cat caused by vibration applied to its tendon. *J Physiol* 1966;184:450-72.
- McAuley E. The role of efficacy cognition in the prediction of exercise behavior in middle-aged adults. *J Behav Med* 1992;15:65-88.

- McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, Silman AJ. Features of somatization predict the onset of chronic widespread pain: results of a large population-based study. *Arthritis Rheum* 2001a;44:940-6.
- McBeth J, Silman AJ. The role of psychiatric disorders in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2001b;3:157-64.
- McBride JM, Porcari JP, Scheunke MD. Effect of vibration during fatiguing resistance exercise on subsequent muscle activity during maximal voluntary isometric contractions. *J Strength Cond Res* 2004;18:777-81.
- McCain GA, Bell DA, Mai FM, Halliday PD. A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1988;31:1135-41.
- McCall GE, Goulet C, Grindeland RE, Hodgson JA, Bigbee AJ, Edgerton VR. Bed rest suppresses bioassayable growth hormone release in response to muscle activity. *J Appl Physiol* 1997;83:2086-90.
- McCall GE, Goulet C, Roy RR, Grindeland RE, Boorman GI, Bigbee AJ, Hodgson JA, Greenisen MC, Edgerton VR. Spaceflight suppresses exercise-induced release of bioassayable growth hormone. *J Appl Physiol* 1999;87:1207-12.
- McCall GE, Grindeland RE, Roy RR, Edgerton VR. Muscle afferent activity modulates bioassayable growth hormone in human plasma. *J Appl Physiol* 2000;89:1137-41.
- Meiworm L, Jakob E, Walker UA, Peter HH, Keul J. Patients with fibromyalgia benefit from aerobic endurance exercise. *Clin Rheumatol* 2000;19:253-7.

- Mengshoel AM, Komnaes HB, Forre O. The effects of 20 weeks of physical fitness training in female patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:345-9.
- Mester J, Kleinöder H, Yue Z. Vibration training: benefits and risks. *J Biomech* 2006;39:1056-65.
- Meyer BB, Lemley KJ. Utilizing exercise to affect the symptomatology of fibromyalgia: a pilot study. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:1691-7.
- Milligan ED, O'Connor KA, Nguyen KT, Armstrong CB, Twining C, Gaykema RP, Holguin A, Martin D, Maier SF, Watkins LR. Intrathecal HIV-1 envelope glycoprotein gp120 induces enhanced pain states mediated by spinal cord proinflammatory cytokines. *J Neurosci* 2001;21:2808-19.
- Miyamoto K, Mori S, Tsuji S, Tanaka S, Kawamoto M, Mashiba T, Komatsubara S, Akiyama T, Kawanishi J, Norimatsu H. Whole-body vibration exercise in the elderly people. *IBMS-JSBMR* 2003;P506F.
- Miyashita K, Shiomi S, Itoh N, Kasamatsu T, Iwata H. Epidemiological study of vibration syndrome in response to total hand-tool operating system. *Br J Industrial Med* 1983;40:92-8.
- Mizuno K, Asano K, Okamoto K. Effect of night exercise on the following partially deprived sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998;52:137-8.
- Moezy A, Olyaei G, Hadian M, Razi M, Faghihzadeh S. A comparative study of whole body vibration training and conventional training on knee proprioception and postural stability after anterior cruciate ligament reconstruction. *Br J Sports Med* 2008;8 Jan (published online).

- Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbances in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975;37:341-51.
- Moldofsky H. Sleep-wake mechanisms in fibrositis. *J Rheumatol* 1989;16:47-8.
- Moras G, Tous-Fajardo J, Muñoz CJ, Padullés JM, Vallejo L. Electromyographic response during whole-body vibrations of different frequencies with progressive external loads. *Revista Digital Educación Física y Deportes* 2006;93(10). Sitio Web www.efdeportes.com.
- Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, Stewart KE, Alarcón GS, Mountz JD. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995;38:926-38.
- Mur E, Drexler A, Gruber J, Hartig F, Gunther V. EMG biofeedback therapy in fibromyalgia. *Wien Med Wochenschr* 1999;149:561-3.
- Nakamura H, Okazawa T, Nagase H, Yoshida M, Ariizumi M, Okada A. Change in digital blood flow with simultaneous reduction in plasma endothelin induced by hand-arm vibration. *Int Arch Occup Environ Health* 1996;68:115-9.
- Nasralla M, Haier J, Nicolson GL. Multiple mycoplasmal infections detected in blood of patients with chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:859-65.

- Necking LE, Lundstrom R, Lundborg G, Thornell LE, Friden J. Skeletal muscle changes after short term vibration. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1996;30:99-103.
- Neeck G, Riedel W. Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1999;876:325-38.
- Nemet D, Connolly PH, Pontello-Pescatello AM, Rose-Gottron C, Larson JK, Galassetti P, Cooper DM. Negative energy balance plays a major role in the IGF-1 response to exercise training. *J Appl Physiol* 2004;96:276-82.
- Nicassio PM, Radojevic V, Weisman MH, Schuman C, Kim J, Schoenfeld-Smith K, Krall T. A comparison of behavioral and educational interventions for fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24:2000-7.
- Nichols DS, Glenn TM. Effects of aerobic exercise on pain perception, affect, and level of disability in individuals with fibromyalgia. *Phys Ther* 1994;74:327-32.
- Nielson WR, Walker C, McCain GA. Cognitive-behavioral treatment of fibromyalgia syndrome: preliminary findings. *J Rheumatol* 1992;19:98-103.
- Norregaard J, Lykkegaard JJ, Mehlsen J, Danneskiold-Samsøe B. Exercise training in treatment of fibromyalgia. *J Musculoskel Pain* 1997;5:71-9.
- Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995;61:445-9.
- Offenbæcher M, Bondy B, de Jong S, Glatzeder K, Kruger M, Schoeps P, Ackenheil M. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999;42:2482-8.

- Olsen NJ, Park JH. Skeletal muscle abnormalities in patients with fibromyalgia. *Am J Med Sci* 1998;315:351-8.
- Paiva ES, Deodhar A, Jones KD, Bennett RM. Growth hormone unresponsiveness to exercise in fibromyalgia patients is normalized by administration of pyridostigmine. *Arthritis Rheum* 1999;42:S395.
- Paiva ES, Deodhar A, Jones KD, Bennett RM. Impaired growth hormone secretion in fibromyalgia patients: evidence for augmented hypothalamic somatostatin tone. *Arthritis Rheum* 2002;46:1344-50.
- Partonen T, Leppamaki S, Hurme J, Lonnqvist J. Randomized trial of physical exercise alone or combined with bright light on mood and health-related quality of life. *Psychol Med* 1998;28:1359-64.
- Patel M, Gutzwiller F, Paccaud F, Marazzi A. A meta-analysis of acupuncture for chronic pain. *Int J Epidemiol* 1989;18:900-6.
- Paulev PE, Thorboll JE, Nielsen U, Kruse P, Jordal R, Bach FW, Fenger M, Pokorski M. Opioid involvement in the perception of pain due to endurance exercise in trained man. *Jpn J Physiol* 1989;30:67-74.
- Pearl SJ, Lue F, McLean AW, Heslegrave RJ, Reynolds WJ, Moldofsky H. The effects of bright light treatment on the symptoms of fibromyalgia. *J Rheumatol* 1996;23:896-902.
- Pedersen BK, Ostrowski K, Rohde T, Bruunsgaard H. The cytokine response to strenuous exercise. *Can J Physiol Pharmacol* 1998;76:505-11.
- Pellegrino MJ, Walonis GW, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehab* 1989;70:61-3.

- Pfeiffer A, Thompson JM, Nelson A, Tucker S, Luedtke C, Finnie S, Sletten C, Postier J. Effects of a 1'5-day multidisciplinary outpatient treatment program for fibromyalgia: a pilot study. *Am J Phys Med Rehab* 2003;82:186-91.
- Phillips GD, Cousins M. Neurological mechanisms of pain and the relationship of pain, anxiety, and sleep. En MJ Cousins, GD Phillips. *Acute pain management*. New York: Churchill Livingstone, 1986;p21-48.
- Pöyhiä R, Da Costa D, Fitzcharles M. Pain and pain relief in fibromyalgia patients followed for three years. *Arthritis Care Res* 2001;45:355-61.
- Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of Visual Analogic Scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 1983;17:45-56.
- Priplata AA, Niemi JB, Harry JD, Lipsitz LA, Collins JJ. Vibration insoles and balance control in elderly people. *Lancet* 2003;362:1123-4.
- Pritzlaff CJ, Wideman L, Weltman JY, Abbott RD, Gutgesell ME, Hartman ML, Veldhuis JD, Weltman A. Impact of acute exercise intensity on pulsatile growth hormone release in men. *J Appl Physiol* 1999;87:498-504.
- Puttini PS, Caruso I. Primary fibromyalgia syndrome and 5-hydroxy-L-tryptophan: a 90-day open study. *J Int Med Res* 1992;20:182-9.
- Quijada-Carrera J, Valenzuela-Castaño A, Povedano-Gómez J, Fernández-Rodríguez A, Hernánz-Mediano W, Gutiérrez-Rubio A, De la Iglesia-Salgado JL, García-López A. Comparison of texoxicam and Bromazepam in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 1996;65:221-5.

- Ramsay C, Moreland J, Ho M, Joyce S, Walker S, Pullar T. An observer-blinded comparison of supervised and unsupervised aerobic exercise regimens in fibromyalgia. *Rheumatol (Oxford)* 2000;39:501-5.
- Redondo JR, Justo CM, Moraleda FV, Velayos YG, Puche JJ, Zubero JR, Hernández TG, Ortells LC, Pareja MA. Long-term efficacy of therapy in patients with fibromyalgia: a physical exercise-based program and a cognitive-behavioral approach. *Arthritis Rheum* 2004;51:184-92.
- Rees S, Murphy A, Watsford M. Effects of vibration exercise on muscle performance and mobility in an older population. *J Aging Phys Act* 2007;15:367-81.
- Ribot-Ciscar E, Roll JP, Tardy-Gervet MF, Harday F. Alteration of human cutaneous afferent discharges as the result of long lasting vibration. *J Appl Phys* 1996;80:1708-15.
- Richards SC, Scott DL. Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group randomized controlled trial. *BMJ* 2002;325:185.
- Rikli RE, Edwards DJ. Effects of a three-year exercise program on motor function and cognitive processing speed in older women. *Res Q Exerc Sport* 1991;62:61-7.
- Rittweger J, Beller G, Felsenberg D. Acute physiological effects of exhaustive whole-body vibration exercise in man. *Clin Physiol* 2000;20:134-42.
- Rittweger J, Ehrig J, Just K, Mutschelknauss M, Kirsch KA, Felsenberg D. Oxygen uptake in whole-body vibration exercise: influence of vibration frequency, amplitude, and external load. *Int J Sports Med* 2002a;23:428-32.

- Rittweger J, Felsenberg D. Resistive vibration exercise prevents bone loss during 8 weeks of strict bed rest in healthy male subjects: results from the Berlin BedRest (BBR) study. 26th Annual Meeting of The American Society of Bone and Mineral Research, 2004. Presentation 1145.
- Rittweger J, Just K, Kautzsch K, Reeg P, Felsenberg D. Treatment of chronic lower back pain with lumbar extension and whole-body vibration exercise: a randomized controlled trial. *Spine* 2002b;27:1829-34.
- Rittweger J, Mutschelknauss M, Felsenberg D. Acute changes in neuromuscular excitability after exhaustive whole body vibration exercise as compared to exhaustion by squatting exercise. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003;23:81-6.
- Rivera J, de Diego A, Trinchet M, García Monforte A. Fibromyalgia-associated hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* 1997;36:981-5.
- Rivera J, González T. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: a validated Spanish version to assess the health status in women with Fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:554-60.
- Roelants M, Delecluse C, Goris M, Verschueren S. Effects of 24 weeks of whole body vibration training on body composition and muscle strength in untrained females. *Int J Sports Med* 2004a;25:1-5.
- Roelants M, Delecluse M, Verschueren SM. Whole-body-vibration training increases knee-extension strength and speed of movement in older women. *J Am Geriatr Soc* 2004b;52:901-8.

- Roll JP, Vedel JP, Ribot-Ciscar E. Alteration of proprioceptive messages induced by tendon vibration in man: a microneurographic study. *Exp Brain Res* 1989;76:213-22.
- Ronnestad BR. Comparing the performance-enhancing effects of squats on a vibration platform with conventional squats in recreationally resistance-trained men. *J Strength Cond Res* 2004;18:839-45.
- Rooks DS, Silverman CB, Kantrowitz FG. The effects of progressive strength training and aerobic exercise on muscle strength and cardiovascular fitness in women with fibromyalgia: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2002;47:22-8.
- Rothmuller C, Cafarelli E. Effect of vibration on antagonist muscle coactivation during progressive fatigue in humans. *J Physiol* 1995;485:857-64.
- Rubin C, Recker R, Cullen D, Ryaby J, McCabe J, McLeod K. Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: a clinical trial assessing compliance, efficacy, and safety. *J Bone Miner Res* 2004;19:343-51.
- Rubin C, Turner AS, Bain S, Mallinckrodt C, McLeod K. Anabolism. Low mechanical signals strengthen long bones. *Nature* 2001a;9:603-4.
- Rubin C, Xu G, Judex S. The anabolic activity of bone tissue, suppressed by disuse, is normalized by brief exposure to extremely low-magnitude mechanical stimuli. *FASEB J* 2001b;15:2225-9.
- Runge M, Rehfeld G, Resnicek E. Balance training and exercise in geriatric patients. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2000;1:61-5.

- Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and Alprazolam. A double-blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 1991;34:552-60.
- Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of Tramadol in the treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000;6:250-7.
- Russell IJ, Kamin M, Sager D, Bennett RM, Schnitzer T, Green JA. Efficacy of Ultram (Tramadol HCl) treatment of fibromyalgia syndrome: preliminary analysis of a multi-center, randomized, placebo-controlled study [Abstract]. *Arthritis Rheum* 1997;40:S117.
- Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:550-6.
- Russell IJ. Efficacy of Ultram (Tramadol HCl) treatment of Fibromyalgia syndrome: secondary outcomes report. TPS-FM Study Group [Abstract]. *J Musculoskeletal Pain* 1998;6:S147.
- Russell ML, Hanna WH. Ultrastructural pathology of skeletal muscle in various rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1988;15:445-53.
- Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Guralnik JM, Ferrucci L. High-frequency vibration training increases muscle power in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehab* 2003;84:1854-7.

- Rutherford OM, Beshyah SA, Schott J, Watkins Y, Johnston DG. Contractile properties of the quadriceps muscle in growth hormone-deficient hypopituitary adults. *Clin Sci (Colch)* 1995;88:67-71.
- Salek AK, Khan MM, Ahmed SM, Rashid MI, Emran MA, Mamun MA. Effect of aerobic exercise on patients with primary fibromyalgia syndrome. *Mymensingh Med* 2005;14:141-4.
- Sandberg M, Lindberg L, Gerdle B. Peripheral effects of needle stimulation (acupuncture) on skin and muscle blood flow in fibromyalgia. *Eur J Pain* 2004;8:163-71.
- Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol* 2005;77:353-95.
- Sarnoch H, Adler F, Scholz OB. Relevance of muscular sensitivity, muscular activity, and cognitive variables for pain reduction associated with EMG biofeedback in fibromyalgia. *Percept Mot Skills* 1997;84:1043-50.
- Saskin P, Moldofsky H, Lue FA. Sleep and posttraumatic rheumatic pain modulation disorder (fibrositis syndrome). *Psychosom Med* 1986;48:319-23.
- Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosum M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother* 2003;37:1561-5.
- Scudds RA, McCain GA, Rollman GB, Harth M. Improvements in Pain responsiveness in patients with fibrositis after successful treatment with Amitriptyline. *J Rheumatol* 1989;16:98-103.

- Schachter CL, Busch AJ, Peloso PM, Sheppard MS. Effects of short versus long bouts of aerobic exercise in sedentary women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Phys Ther* 2003;83:340-58.
- Schuhfried O, Mittermaier C, Jovanovic T, Pieber K, Paternostro-Sluga T. Effects of whole body vibration training in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2005;19:834-42.
- Schwarz L, Kindermann W. Changes in beta-endorphin levels in response to aerobic and anaerobic exercise. *Sports Med* 1992;13:25-36.
- Semler O, Fricke O, Vezyroglou K, Stark C, Schoenau E. Preliminary results on the mobility after whole body vibration in immobilized children and adolescents. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7:77-81.
- Sigal L. Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. *Am J Med* 1990;88:57-81.
- Siggelkow S, Kossev A, Schubert M, Kappels HH, Wolf W, Dengler R. Modulation of motor evoked potentials by muscle vibration: the role of vibration frequency. *Muscle Nerve* 1999;22:1544-8.
- Simms RW, Roy SH, Hrovat M, Anderson JJ, Skrinar G, LePoole SR, Zerbini CA, de Luca C, Jolesz F. Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum* 1994;37:794-800.
- Simms RW, Zerbini CA, Ferrante N, Anthony J, Felson DT, Craven DE. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team. *Am J Med* 1992;92:368-74.

- Simms RW. Fibromyalgia is not a muscle disorder. *Am J Med Sci* 1998;315:346-50.
- Simms RW. Fibromyalgia syndrome: current concepts in pathophysiology, clinical features and management. *Arthritis Care Res* 1996a;9:315-28.
- Simms RW. Is there muscle pathology in fibromyalgia syndrome? *Rheum Dis Clin North Am* 1996b;22:245-66.
- Singh BB, Berman BM, Hadhazy VA, Creamer PA. A pilot study of cognitive-behavioral therapy in fibromyalgia. *Alter Ther Health Med* 1998;4:67-70.
- Singh NA, Clements KM, Fiatarone MA. A randomized controlled trial of the effects of exercise on sleep. *Sleep* 1997;20:95-101.
- Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans. Review article. *Pain* 2002;96:3-8.
- Smith LL. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to exercise stress?. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:317-31.
- Smythe HA. Non-articular rheumatism and the fibrositis syndrome, arthritis and allied conditions. Eighth edition. Edited by Hollander JL, McCarty DJ. Philadelphia: Lea and Febiger, 1972.
- Sokka T. Assessment of pain in patients with rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:427-49.
- Solà M, Collado A. Fibromialgia: Diagnóstico, evaluación y tratamiento en la atención primaria. Barcelona, CatSalut 2004.
- Späth M, Stratz T, Neeck G, Kötter I, Hammel B, Amberger CC, Haus U, Färber L, Pongratz D, Müller W. Efficacy and tolerability of intravenous

- Tropisenetrón in the treatment of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 2004;33:267-70.
- Spina RJ, Chi MM, Hopkins MG, Nemeth PM, Lowry OH, Holloszy JO. Mitochondrial enzymes increase in muscle in response to 7-10 days of cycle exercise. *J Appl Physiol* 1996;80:2250-4.
- Sprott H, Franke S, Kluge H, Hein G. Pain treatment of fibromyalgia by acupuncture [Letter]. *Rheumatol Int* 1998;18:35-6.
- Sprott H, Salem S, Gay RE, Bradley LA, Alarcon GS, Oh SJ, Gay MS. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibers. *Ann Rheum Dis* 2004;63:245-51.
- Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, Robinson ME, Price DD, Vierck CJ. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003;102:87-95.
- Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2001;91:165-75.
- Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, Price DD. Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan on temporal summation of pain are similar in fibromyalgia patients and normal control subjects. *J Pain* 2005;6:323-32.
- Steinberg H, Sykes EA, Moss T, Lowery S, LeBoutillier N, Dewey A. Exercise enhances creativity independently of mood. *Br J Sports Med* 1997;31:240-5.

- Stormorken H, Brosstad F. Fibromyalgia: family clustering and sensory urgency with early onset indicate genetic predisposition and thus a “true” disease. *Scand J Rheumatol* 1992;221:207.
- Suzuki K, Totsuka M, Nakaji S, Yamada M, Kudoh S, Liu Q, Sugawara K, Yamaya K, Sato K. Endurance exercise causes interaction among stress hormones, cytokines, neutrophil dynamics and muscle damage. *J Appl Physiol* 1999;87:1360-7.
- Svensson P, Minoshima S, Beydoun A, Morrow TJ, Casey KL. Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans. *J Neurophysiol* 1997;78:450-60.
- Tanaka SM, Alam IM, Turner CH. Stochastic resonance in osteogenic response to mechanical loading. *FASEB J* 2003a;17:313-4.
- Tanaka SM, Li J, Duncan RL, Yokota H, Burr DB, Turner CH. Effects of broad frequency vibration on cultured osteoblasts. *J Biomech* 2003b;36:73-80.
- Tishler M, Levy O, Maslakov I, Bar-Chaim S, Amit-Vazina M. Neck injury and fibromyalgia. Are they really associated? *J Rheumatol* 2006;33:1183-5.
- Toma S, Nakajima Y. Response characteristics to cutaneous mechanoreceptors to vibratory stimuli in human glabrous skin. *Neuroscience Letters* 1995;195:61-3.
- Tomas-Carus P, Häkkinen A, Gusi N, Leal-Cerro A, Häkkinen K, Ortega-Alonso A. Aquatic training and detraining on fitness and quality of life in fibromyalgia. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1044-50.
- Torregrosa S. Mecanismos y vías del dolor. *Boletín Esc Medicina, P Universidad Católica de Chile* 1994;23:202-6.

- Torvinen S, Kannus P, Sievänen H, Järvinen TA, Pasanen M, Kontulainen S, Järvinen TL, Järvinen M, Oja P, Vuori I. Effect of four-month vertical whole body vibration on performance and balance. *Med Sci Sports Exerc* 2002a;34:1523-8.
- Torvinen S, Kannus P, Sievänen H, Järvinen TA, Pasanen M, Kontulainen S, Nenonen A, Järvinen TL, Paakkala T, Järvinen M, Vuori I. Effect of 8-month vertical whole body vibration on bone, muscle performance, and body balance: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:876-84.
- Torvinen S, Sievänen H, Järvinen TAH, Pasanen M, Kontulainen, Kannus P. Effect of 4-min vertical whole-body vibration on muscle performance and body balance: A randomized cross-over study. *Int J Sports Med* 2002b;3:621-4.
- Tous-Fajardo J y Moras G. Entrenamiento por medio de vibraciones mecánicas: revisión de la literatura. *Revista Digital Educación Física y Deportes* 2004;79(10). Sitio Web www.efdeportes.com.
- Urhausen A, Gabriel HH, Kindermann W. Impaired pituitary hormonal response to exhaustive exercise in overtrained endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:407-14.
- Uusitalo AL, Huttunen P, Hanin Y, Uusitalo AJ, Rusko HK. Hormonal responses to endurance training and overtraining in female athletes. *Clin J Sports Med* 1998;8:178-86.

- Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, De Assis M, Barros Neto T, Feldman D, Natam J. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003;30:1060-9.
- Valkeinen H, Häkkinen A, Hannonen P, Häkkinen K, Alén M. Acute Heavy-Resistance Exercise-Induced Pain and Neuromuscular Fatigue in Elderly Women with FM and in Healthy Controls. *Arthritis Rheum* 2006;54:1334-9.
- Valkeinen H, Häkkinen K, Pakarinen A, Hannonen P, Häkkinen A, Airaksinen O, Niemitukia L, Kraemer WJ, Alén M. Muscle hypertrophy, strength development, and serum hormones during strength training in elderly women with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 2005;34:309-14.
- Valleix FL. *Traite des Neuralgies ou affections douloureuses des nerfs*. Paris: JB Bailliere, 1841.
- Van Denderen JC, Boersma JW, Zeinstra P, Hollander AP, Van Neerbos BR. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity?. *Scand J Rheumatol* 1992;21:35-7.
- Van Nes IJW, Geurts ACH, Hendricks HT, Duysens J. Short-term effects of whole-body vibration on postural control in unilateral chronic stroke patients: preliminary evidence. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:867-73.
- Van Santen M, Bolwijn P, Landewe R, Verstapen F, Bakker C, Hidding A, Van der Kemp D, Houben H, Van der Linden SI. High or low intensity aerobic fitness training in fibromyalgia: does it matter? *J Rheumatol* 2002a;29:582-7.

- Van Santen M, Bolwijn P, Verstappen F, Bakker C, Hidding A, Houben H, Van der Heijde D, Landewe R, Van der Linden S. A randomized clinical trial comparing fitness and biofeedback training versus basic treatment in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002b;29:575-81.
- Van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM. Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain: a systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. *Spine* 1997;22:2128-56.
- Verschueren SM, Roelants M, Delecluse C, Swinnen S, Vanderschueren D, Boonen S. Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study. *J Bone Miner Res* 2004;19:352-9.
- Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain* 2000;85:317-32.
- Volkman H, Norregaard J, Jacobsen S, Danneskiold-Samsoe B, Knoke G, Nehrdich D. Double-blind, placebo-controlled cross-over study of intravenous S-adenosyl-L-methionine in patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1997;26:206-11.
- Wallace DJ. The Fibromyalgia Syndrome. *Ann Med* 1997;29:9-21.
- Wallymahmed ME, Foy P, Shaw D, Hutcheon R, Edwards RH, MacFarlane IA. Quality of life, body composition and muscle strength in adult growth hormone deficiency: the influence of growth hormone replacement therapy for up to 3 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47:439-46.

- Ward K, Alsop C, Caulton J, Rubin C, Adams J, Muqhal Z. Low magnitude mechanical loading is osteogenic in children with disabling conditions. *J Bone Miner Res* 2004;19:360-9.
- Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states". *Pain* 1995;63:289-302.
- Watkins LR, Maier SF. The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. *Annu Rev Psychol* 2000;51:29-57.
- Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci* 2001a;24:450-5.
- Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Spinal cord glia: new players in pain. *Pain* 2001b;93:201-5.
- Waylonis GW, Perkins RH. Post-traumatic fibromyalgia. A long-term follow-up. *Am J Phys Med Rehabil* 1994;73:403-12.
- Waylonis GW. Long-term follow-up on patients with fibrositis treated with acupuncture. *Ohio State Med J* 1977;73:299-302.
- Weigent DA, Bradley LA, Blalock JE, Alarcon GS. Current concepts in the pathophysiology of abnormal pain perception in fibromyalgia. *Am J Med Sci* 1998;315:405-12.
- White J, Hornsby J, Gorsby G, Ultrich I, Briggs P, Yeater R. A pilot study to determine the efficacy of aquatic therapy on functional outcome in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1999;42:S329.

- White KP, Nielson WR. Cognitive-behavioral treatment of fibromyalgia syndrome: a follow-up assessment. *J Rheumatol* 1995;22:717-21.
- Wierzbicka MM, Gilhodes JC, Roll JP. Vibration-induced postural post effects. *J Neurophys* 1998;79:143-50.
- Wigers SH, Stiles TC, Vogel PA. Effects of aerobic exercise versus stress management treatment in fibromyalgia. A 4'5 year prospective study. *Scand J Rheumatol* 1996;25:77-86.
- Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977;3:69-80.
- Williams P, Lord SR. Effects of group exercise on cognitive functioning and mood in older women. *Aust N Z J Public Health* 1997;21:45-52.
- Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Yunus MB. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997a;40:1560-70.
- Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheum* 1994;23:255-9.
- Wolfe F, Russel IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997b;24:555-9.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Fiechtner JJ, Franklin CM, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbroun AS, Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon

- RP. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
- Wolfe F. Fibromyalgia: the clinical syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15:1-18.
- Wood PB. Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Med Hypotheses* 2004;62:420-4.
- Youngstedt SD, O'Connor PJ, Dishman RK. The effects of acute exercise on sleep: a quantitative synthesis. *Sleep* 1997;20:203-14.
- Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 1992;19:90-4.
- Yunus MB, Kalyan-Raman UP. Muscle biopsy findings in primary fibromyalgia and other forms of nonarticular rheumatism. *Rheum Dis Clin North Am* 1989;15:115-34.
- Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1999;26:408-12.
- Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981;11:151-71.
- Zhang Q, Ericson K, Styf J. Blood flow in the tibialis anterior muscle by photoplethysmography during foot-transmitted vibration. *Eur J Appl Physiol* 2003;90:464-9.

- Zidar J, Bäckman E, Bengtsson A, Henriksson KG. Quantitative EMG and muscle tension in painful muscles in fibromyalgia. *Pain* 1990;40:249-54.
- Zijlstra TR, Van de Laar MA, Bernelot Moens HJ, Taal E, Zakraoui L, Rasker JJ. Spa treatment for primary fibromyalgia syndrome: a combination of thalassotherapy, exercise and patient education improves symptoms and quality of life. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:539-46.
- Zijlstra TR, Barendregt PJ, Van de Laar MA. Venlafaxine in fibromyalgia: results of a randomized placebo-controlled, double-blind trial [Abstract]. *Arthritis Rheum* 2002;46:S105.
- Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS, Goldman D. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003;299:1240-3.