

## **Evaluación y abordaje de la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica**

La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) es una entidad adscrita al Departament de Salut. Su misión es generar el conocimiento relevante para contribuir a la mejora de la calidad, seguridad y sostenibilidad del sistema de salud de Catalunya, centrandó el enfoque en la evaluación y utilizando como instrumentos principales la información, el conocimiento y las tecnologías de la información y las comunicaciones. La AQuAS es miembro fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) y de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), miembro corporativo de la Health Technology Assessment International (HTAi), del grupo Reference site "cuatro estrellas" de la European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing de la Comisión Europea, del CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), del grupo de Investigación en Evaluación de Servicios y Resultados de Salud (RAR) reconocido por la Generalitat de Catalunya y de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Se recomienda que este documento sea citado de la siguiente manera: Centro Cochrane Iberoamericano y Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Evaluación y abordaje de la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017

Las personas interesadas en este documento pueden dirigirse a:  
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Roc Boronat, 81-95 (segunda planta). 08005 Barcelona  
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

© 2017 Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya  
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya  
Primera edición: Barcelona, enero 2017  
Diseño: Isabel Parada (AQuAS)  
Corrección: Joan Ariza



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional. La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

# Evaluación y abordaje de la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica

## Autoría y participantes

**Betina Nishishinya Aquino.** Especialista en Reumatología. Instituto Traumatológico Quirón Barcelona.

**Carolina Requeijo Lorenzo.** Médico residente de Salud Pública y Medicina Preventiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB-Sant Pau).

**Marta Roqué Fíguls.** Estadística. Centro Cochrane Iberoamericano, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB-Sant Pau). CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

**Karla Salas Gama.** Médico residente de Salud Pública y Medicina Preventiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB-Sant Pau).

**Gerard Urrútia Cuchí.** Especialista en Salud Pública. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB-Sant Pau). CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

## Revisión interna y coordinación

**Maria-Dolors Estrada Sabadell.** Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. AQuAS. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

## Revisores externos

**Constança Alberti Casas.** Institut Català d'Avaluacions Mèdiques. DGORPS.

**Dolores Ibañez de la Chica.** Institut Català d'Avaluacions Mèdiques. Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitàries (DGORPS).

**Yolanda Triñanes Pego.** Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Unidade de Asesoramiento Científico-técnico (avalia-t), Axencia de Coñecemento en Saúde (ACIS). Servizo Galego de Saúde.

**Rosa Maria Vivanco Hidalgo.** Especialista en Neurología.

## Agradecimientos

**Marta Gorgues Sendra**, Centro Cochrane Iberoamericano, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB-Sant Pau).

**Ivan Solà Arnau**, Centro Cochrane Iberoamericano, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB-Sant Pau).

### Declaración de intereses

Betina Nishishinya Aquino y Gerard Urrútia Cuchí son autores de revisiones Cochrane sobre fibromialgia incluidas en este informe.

Karla Salas Gama declara no tener conflicto de interés en relación con el tema objeto de este informe.

Carolina Requeijo Lorenzo declara no tener conflicto de interés en relación con el tema objeto de este informe.

Marta Roqué Fíguls declara no tener conflicto de interés en relación con el tema objeto de este informe.

Maria-Dolores Estrada Sabadell declara no tener conflicto de interés en relación con el tema objeto de este informe.

Constança Alberti Casas declara no tener conflicto de interés en relación con el tema objeto de este informe.

Dolores Ibañez de la Chica declara no tener conflicto de interés en relación con el tema objeto de este informe.

Yolanda Triñanes Pego declara no tener conflicto de interés en relación con el tema objeto de este informe. Declara colaboración en el departamento de Psicología Clínica y Psicobiología de la Universidad de Santiago de Compostela (USC) en diferentes proyectos de investigación relacionados con la fibromialgia financiados por el Ministerio de Economía y Competitividad, aunque sin vinculación contractual en los últimos tres años.

Rosa Maria Vivanco Hidalgo declara no tener conflicto de interés en relación con el tema objeto de este informe.

# ÍNDICE

Resumen.....	6
Justificación y objetivos .....	8
Introducción.....	9
Metodología .....	10
Resultados sobre la fibromialgia.....	14
Resultados de la búsqueda.....	14
Descripción y calidad de los estudios seleccionados .....	20
Resultados clínicos sobre la fibromialgia .....	24
Datos epidemiológicos de la fibromialgia.....	24
Criterios diagnósticos disponibles para la fibromialgia, pruebas complementarias y criterios de tratamiento .....	25
Eficacia de los tratamientos disponibles para la fibromialgia .....	32
Resultados sobre el síndrome de fatiga crónica .....	54
Resultados de la búsqueda.....	54
Descripción y calidad de los estudios seleccionados .....	60
Resultados clínicos sobre el síndrome de fatiga crónica.....	62
Datos epidemiológicos del síndrome de fatiga crónica .....	62
Criterios diagnósticos disponibles para el síndrome de fatiga crónica, pruebas complementarias y criterios de tratamiento .....	63
Eficacia de los tratamientos disponibles para el síndrome de fatiga crónica.....	71
Discusión.....	78
Conclusiones: evidencias para la actualización de los documentos previos (Guía ICAM y AQuAS 2011) en fibromialgia .....	80
Conclusiones: evidencias para la actualización de los documentos previos (Guía ICAM y AQuAS 2011) en síndrome de fatiga crónica.....	90
Referencias bibliográficas .....	95

---

# RESUMEN

## Antecedentes

El Institut Català d'Avaluacions Mèdiques (ICAM) redactó en 2009 una guía para la evaluación de la fibromialgia (FM) y el síndrome de fatiga crónica (SFC), desarrollada a partir de criterio experto. Esta guía fundamenta una evaluación correcta del estado funcional de las personas afectas de FM y del SFC, y permite homogeneizar la actuación de los médicos evaluadores del ICAM ante estas patologías.

## Objetivos

Desarrollar un documento de síntesis de la literatura científica que identifique, evalúe y resuma la mejor evidencia disponible referente a los ámbitos de evaluación del ICAM para la FM y el SFC: diagnóstico, pruebas complementarias y tratamiento. Este informe ofrecerá la base de evidencia sobre la que se pueda fundamentar una actualización de la guía de evaluación del ICAM para la FM y el SFC de 2009.

Presentar datos epidemiológicos de las dos condiciones a nivel estatal y europeo.

## Método

Revisión sistemática de guías de práctica clínica (GPC), informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) publicadas con posterioridad al informe técnico de AQuAs (2011) sobre el diagnóstico y tratamiento de la FM y el SFC. Búsqueda exhaustiva de la literatura (hasta mayo 2016) en repositorios de GPC e informes de ETS, y en las bases de datos bibliográficas Medline, EMBASE y Cochrane Library. También se consultaron fuentes secundarias como UpToDate y Clinical Evidence. Evaluación de la calidad metodológica de los documentos seleccionados mediante el apartado metodológico del instrumento AGREE II y la escala AMSTAR.

## Resultados

Se han identificado nuevos estudios recientes que reportan prevalencia de FM a nivel global, en Europa y también en España. En cuanto al SFC, se han identificado estudios que reportan la prevalencia en los Estados Unidos y algunos países de Europa, pero ninguna en España.

La evidencia identificada a fecha de mayo de 2016 es de calidad metodológica variable, siendo la evidencia en FM de mayor calidad que la evidencia en SFC. El volumen de evidencia también es limitado, especialmente para el SFC.

En FM se ha identificado un informe de evaluación (AQuAS 2011) que establece recomendaciones basadas en la evidencia, con fecha de búsqueda 2009. Se ha identificado un nuevo conjunto de criterios diagnósticos validados, que complementan los criterios diagnósticos anteriores. No se han identificado biomarcadores específicos de FM ni otras

evidencias a favor del uso de pruebas de laboratorio o imagen útiles para el diagnóstico, más allá de las de rutina y las que se precisen en cada caso para el diagnóstico diferencial. Se han incluido 36 revisiones sistemáticas de la literatura que evalúan tratamientos de la FM (11 de tratamientos farmacológicos y 25 de tratamientos no farmacológicos) que actualizan los resultados del informe. La calidad metodológica de los documentos identificados es de buena a excelente.

En SFC se ha identificado un informe de evaluación (Smith 2014) con fecha de búsqueda 2014, además del informe AQuAS 2011. No se han identificado nuevos criterios diagnósticos o propuestas de pruebas complementarias para la determinación de SFC. Se han incluido 8 revisiones sistemáticas de la literatura que evalúan tratamientos del SFC, 1 de ellas es un *overview* que evalúa tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, y las 7 restantes evalúan exclusivamente tratamientos no farmacológicos.

## Conclusiones

Los resultados de esta revisión de la literatura muestran que la evidencia actual se alinea con la mayoría de recomendaciones formuladas para la FM y el SFC en la guía ICAM 2009, aunque se identifica un pequeño número de tratamientos en los que las recomendaciones deberían modificarse.

Asimismo, se identifican nuevos criterios diagnósticos para la FM que, utilizados de forma complementaria a los vigentes, permiten una mejor caracterización del paciente y un mejor seguimiento en estudios epidemiológicos.

---

# JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El Institut Català d'Avaluacions Mèdiques (ICAM) es una Subdirección General de Evaluaciones Médicas de la Dirección General de Ordenación Profesional y Regulación Sanitaria del Departament de Salut de Catalunya, que gestiona los procesos médicos y sanitarios en materia de incapacidades laborales. El ICAM tiene establecido un procedimiento de valoración específico de la fibromialgia (FM) y el síndrome de fatiga crónica (SFC), con una guía orientativa especial desarrollada a partir de reuniones de un grupo de trabajo formado por expertos (ICAM 2009). Esta guía fundamenta una evaluación correcta del estado funcional de las personas afectas de FM y del SFC, y permite homogeneizar la actuación de los médicos evaluadores del ICAM ante estas patologías.

De forma posterior a la elaboración de la guía ICAM 2009, la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) publicó en 2011 un informe de revisión de la literatura sobre los criterios diagnósticos y la eficacia/seguridad de las intervenciones para la FM y el SFC (AQuAS 2011). Este informe de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) fundamentó una guía más amplia desarrollada por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (MSPSI) en 2011, en la que se recogían directrices acerca del diagnóstico y tratamiento de la FM basadas en la mejor evidencia científica disponible y en el consenso entre personas expertas (MSPSI 2011). Esta guía presentaba asimismo pautas comunes de actuación en el Sistema Nacional de Salud para una atención sanitaria más equitativa y de mayor calidad a las personas afectadas de FM.

El constante desarrollo y publicación de nuevos estudios en salud implican una continua producción, evolución y mejora del conocimiento científico, lo que hace necesaria una permanente revisión de la práctica clínica según la mejor evidencia disponible. La actualización de la guía de valoración del ICAM 2009, incorporando la evidencia más actual, garantiza mantener su vigencia y calidad a lo largo del tiempo.

Con este propósito, el presente trabajo tiene por objetivos:

- Desarrollar un documento de síntesis de la literatura científica que identifique, evalúe y resuma la mejor evidencia disponible referente a los ámbitos de evaluación del ICAM (diagnóstico y tratamiento) para la FM y el SFC sin restricción de edad y sin llevar a cabo la formulación de recomendaciones. Este informe ofrecerá la base de evidencia sobre la que se pueda fundamentar una actualización de la guía de evaluación del ICAM para la FM y el SFC de 2009.
- Presentar datos epidemiológicos de la FM y SFC, a nivel estatal y europeo.



---

# INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reconocido oficialmente la fibromialgia (FM) y el síndrome de fatiga crónica (SFC) como enfermedades crónicas que afectan de forma significativa la salud y la calidad de vida de las personas que las padecen. Sin embargo, todavía existe un grado de desconocimiento elevado sobre las mismas debido, en parte, a la ausencia de mecanismos fisiopatológicos propios, la multiplicidad de síntomas que individualmente pueden ser comunes en la población general, la fluctuación de su curso y del solapamiento con otras entidades de diagnóstico exclusivamente clínico.

La FM y el SFC son dos enfermedades caracterizadas por el dolor, la fatiga y los trastornos del sueño. Hay pocos estudios epidemiológicos que constaten la prevalencia de la FM y la SFC. En ambas patologías, tanto la etiología como los mecanismos que desencadenan la enfermedad son hoy por hoy desconocidos.

La FM es un síndrome clínico caracterizado por dolor generalizado que se localiza en zonas musculares, tendones, bolsas y raquis. A los síntomas principales, como son el dolor y el cansancio, se añaden rigidez muscular, parestesias matinales, sueño no reparador y trastornos psíquicos (ansiedad y depresión). Actualmente se considera que la FM es la causa principal de dolor crónico. Se han formulado distintas hipótesis de posibles agentes desencadenantes de la FM, entre ellos: factores infecciosos, traumas físicos y emocionales, cambios hormonales, o la existencia de niveles anómalos de algunas sustancias químicas relacionadas con el transporte de los estímulos nociceptivos involucrados en la transmisión y amplificación de la sensación de dolor.

Desde el punto de vista clínico, una de las dificultades que presenta el diagnóstico de la FM y el SFC radica en establecer un correcto diagnóstico diferencial, con otras patologías con síntomas similares. En la FM, la dificultad para poder objetivar la clínica a través de pruebas complementarias complica su valoración y la concreción de su gravedad. Esta valoración está muy condicionada por el grado de dolor subjetivo de la persona.

En el SFC, el diagnóstico conlleva el descarte de otras enfermedades orgánicas y psiquiátricas, inductores de fatiga crónica. Los criterios diagnósticos consensuados para el SFC, llamados "criterios internacionales", incluyen la presencia de fatiga crónica invalidante de duración mayor de seis meses, el citado descarte de otras patologías, las cuales son inductores de fatiga crónica, y también la existencia de otros criterios asociados basados principalmente en sintomatología muscular y neuropsicológica.

---

# METODOLOGÍA

Para la elaboración de este informe de evaluación de tecnología sanitaria (ETS) se ha aplicado una metodología de revisión rápida de la literatura, siguiendo una metodología simplificada para el desarrollo de RS, pero de alta validez y rigor (Tricco 2015, Hartling 2012).

## Búsqueda bibliográfica

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica para identificar guías de práctica clínica (GPC), informes de ETS y revisiones sistemáticas (RS) o revisiones globales (*overviews*) (RS de enfoque muy amplio que engloban diversas intervenciones) referentes al diagnóstico o tratamiento de la FM y el SFC. No se han buscado estudios originales (ensayos clínicos u otros diseños de estudios primarios).

Como punto de partida, se han considerado como documentos de referencia el informe de ETS realizado por la AQuAS (2011) sobre FM y SFC, y la GPC del MSPSI (2011) sobre FM. En el primer caso, la búsqueda bibliográfica de evidencia realizada alcanzaba hasta octubre de 2009 y en el segundo hasta septiembre de 2010.

A fin de complementar la evidencia, se buscaron GPC más recientes en AHRQ's Guidelines Clearinghouse ([Guideline.gov](http://Guideline.gov)) y Medline/[Pubmed](http://Pubmed), aplicando los filtros "guideline" o "practice guideline". Asimismo, se ha actualizado la evidencia del informe AQuAS 2011 mediante una búsqueda bibliográfica a partir del año 2010 hasta marzo de 2016 en las siguientes bases de datos bibliográficas y repositorios: [Medline/Pubmed](http://Medline/Pubmed), [EMBASE](http://EMBASE), [The Cochrane Library](http://TheCochraneLibrary) (incluye CDSR, DARE y HTA Database) y en [Guidelines.gov](http://Guidelines.gov) (*National Guidelines Clearinghouse*) (ver los detalles de la búsqueda en el Anexo 1). También se consultaron fuentes secundarias como UpToDate y Clinical Evidence (recursos on-line de información médica que suman la evidencia disponible y actualizada sobre temas médicos de interés) (fecha de consulta: 30 de Junio de 2016).

Para identificar datos de prevalencia de FM y SFC, se realizaron búsquedas específicas de publicaciones epidemiológicas, encuestas y registros a nivel español y europeo (Anexo 1). Para ello, se realizó una búsqueda en Medline/[Pubmed](http://Pubmed) y [The Cochrane Library](http://TheCochraneLibrary), utilizando el término MeSH "Fibromyalgia" o "Chronic Fatigue Syndrome", combinado con los términos "epidemiology" y "prevalence". Asimismo se consultaron GPC en las patologías consideradas (fecha de última búsqueda: mayo de 2016), como las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) de 2007 y *National Library of Australia* (NLA) de 2004. Se consultó también bases de datos estadísticas europeas (European Health for All Database - HFA-DB y EUROSTAT) (fecha de consulta: 23 de mayo de 2016). Adicionalmente, para la FM se contactó con el responsable del proyecto EPISER, que confirmó que los últimos datos publicados son los de los artículos citados en la bibliografía (Mas 2008, Carmona 2001) (fecha de contacto: 19 de mayo de 2016).

## Criterios de selección de estudios

El punto de partida de este documento es el informe de ETS de la AQuAS (2011) sobre FM y SFC, y la GPC del MSPSI (2011) sobre FM. A partir de la búsqueda bibliográfica de GPC e informes de ETS, se propuso identificar de forma jerárquica el documento de síntesis (GPC o informes de ETS) sobre FM o SFC, con fecha de publicación más reciente, de mayor calidad y con mayor alcance. Los documentos de síntesis seleccionados se actualizaron con RS publicadas después de la fecha de la búsqueda realizada.

Criterios de selección de las GPC: publicadas entre 2010 y 2016.

Criterios de selección de informes de ETS y RS: los trabajos deben cumplir con los criterios de definición de RS (tener criterios de inclusión claros, realizar una búsqueda bibliográfica en dos o más bases de datos bibliográficas y evaluar la calidad de los documentos que incluyen), además de proporcionar información sobre alguno de los desenlaces relevantes en FM y SFC, y estar publicados en el periodo 2009-2016.

El listado de desenlaces relevantes para las personas con FM o SFC se realizó a partir de la de la declaración OMERACT y otras publicaciones afines de la Comet Initiative (<http://www.comet-initiative.org/studies/searchresults>). El listado de desenlaces considerados se presenta en la Tabla 1.

**Tabla 1. Desenlaces considerados en el informe**

- |  |                        |
|--|------------------------|
| ▪ Dolor  | ▪ Disfunción cognitiva |
| ▪ Fatiga   | ▪ Depresión            |
| ▪ Funcionalidad multidimensional   | ▪ Rigidez              |
| ▪ Valoración global del paciente   | ▪ Eventos adversos     |
| ▪ Sensibilidad dolorosa aumentada a estímulos externos (hiperalgesia/alodinia) | ▪ Ansiedad             |
| ▪ Trastornos del sueño   | ▪ Biomarcadores (SFC)  |
|  | ▪ Imagen funcional     |

Fuente: Fibromyalgia Syndrome Module at OMERACT 9 (Mease 2009).

A partir de los resultados de la búsqueda bibliográfica de RS, se cribaron los resultados y se clasificaron según las intervenciones evaluadas en las RS. Posteriormente, para cada intervención se seleccionó la RS más reciente y de mayor calidad según la escala AMSTAR (ver apartado siguiente) y se descartaron las demás.

La selección de los documentos relevantes la realizó un único revisor, aunque las dudas fueron resueltas con la participación de un segundo autor.

## Valoración de la calidad de los estudios incluidos

Se realizó una lectura crítica de los trabajos incluidos y se evaluó su calidad metodológica mediante escalas validadas específicas para cada diseño de estudio. Las GPC y los informes de ETS que formulaban recomendaciones se evaluaron con los elementos de rigor metodológico del instrumento AGREE II (Tabla 2) (<http://www.agreerust.org/>). Las RS y los informes de ETS que no formulaban recomendaciones se evaluaron con el instrumento

AMSTAR (Tabla 3) ([http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)). En cada caso, la evaluación de la calidad la realizó un único revisor.

**Tabla 2. Ítems de la dimensión del rigor metodológico del instrumento AGREE II**

1. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.
2. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.
3. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.
4. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.
5. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.
6. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.
7. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.

**Tabla 3. Ítems del instrumento AMSTAR para evaluar la calidad de una RS**

1. ¿Fue un diseño “a priori”?
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos se realizó por duplicado?
3. ¿Se realizó una búsqueda amplia de la literatura?
4. ¿Se utilizó el estado de la publicación (ejemplo: literatura gris) como criterio de inclusión?
5. ¿Se provee una lista de los estudios incluidos y excluidos?
6. ¿Se describen las características de los estudios?
7. ¿Se evaluó y documentó la calidad científica de los estudios?
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios en la formulación de conclusiones?
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios?
10. ¿Se evaluó el riesgo de sesgo de publicación?
11. ¿Fueron declarados los conflictos de interés?

## Síntesis de la evidencia

Los datos de prevalencia obtenidos para la FM y la SFC se presentan en un apartado de datos epidemiológicos, con una breve descripción o referencia de la publicación o fuentes de datos originales.

Se han identificado todas las referencias de estudios primarios y de RS sobre tratamiento referenciadas en los documentos de referencia (AQuAS 2011 y MSPSI 2011), y se han resumido las conclusiones realizadas por los autores de ambos documentos acerca de cada uno de los tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) analizados. Los documentos de síntesis identificados que después de su consulta a texto completo finalmente no se incluyen en el informe se listan, junto con los motivos de exclusión. En el Anexo 2 se especifican las revisiones y GPC excluidas sobre FM y en el Anexo 3 sobre SFC).

Se realizaron síntesis narrativas de los resultados hallados. Los informes de ETS y RS finalmente incluidos se describen en una o varias tablas de trabajos incluidos, en las que se presenta la siguiente información: fecha de publicación, criterios de inclusión/intervenciones

evaluadas, fecha de búsqueda, bases de datos bibliográficas buscadas, número de estudios incluidos, AMSTAR, medida del efecto reportada para los desenlaces seleccionados (estimador numérico combinado o de forma narrativa, según proceda). En el Anexo 4, se presentan las tablas de evidencia de los estudios incluidos sobre la FM, y en el Anexo 5 los de SFC.

## **Valoración de la vigencia de las recomendaciones de la Guía ICAM 2009**

El proceso de identificación de recomendaciones vigentes y recomendaciones susceptibles de ser modificadas se basa en el contraste de la evidencia que sirvió originalmente para formular las recomendaciones en los documentos de referencia (AQuAS 2011 y MSPSI 2011), y la nueva evidencia identificada en este informe de ETS. En la medida que la nueva evidencia es consistente en cuanto a la dirección y magnitud con la evidencia anterior, la recomendación se considera como vigente. Hay distintas situaciones en que se llega a esta conclusión. Por ejemplo, si no hay ningún tipo de nueva evidencia sobre la intervención considerada, claramente la recomendación no es cuestionada. Otra situación serían aquellos casos en que la recomendación era sólida (Grado A y algunos casos de Grado B) y la nueva evidencia tiene las mismas características que la ya existente (es decir, que corrobora un efecto demostrado, o corrobora la falta de efecto demostrado). Finalmente, la situación más frecuente se producía cuando no había posibilidad de formular una recomendación o ésta no era sólida (Grado B, C o D) porque la evidencia previa no era concluyente sobre el efecto de la intervención considerada, y la nueva evidencia identificada no es suficiente como para alcanzar una conclusión indiscutible.

Finalmente, tras el contraste, la información se presenta tabulando las pautas o recomendaciones establecidas por el ICAM en su guía de evaluación, e indicando para cada una de ellas si se mantiene vigente y tiene apoyo de la evidencia identificada, o si debe modificarse y, en ese caso, cuál sería la actualización o modificación a introducir.

---

# RESULTADOS SOBRE LA FIBROMIALGIA

## Resultados de la búsqueda

En este apartado se presentan los resultados de la búsqueda bibliográfica de documentos de tratamiento de la FM. Inicialmente, la búsqueda identificó un total de 1.074 documentos. Una vez eliminados los duplicados y los documentos claramente irrelevantes, se preseleccionaron 199 que fueron evaluados para su elegibilidad con mayor detenimiento. Finalmente, se seleccionaron 36 que corresponden a 11 RS sobre tratamientos farmacológicos y 25 a no farmacológicos. Tres documentos corresponden a revisiones globales (*overviews*), uno incluye intervenciones farmacológicas y los otros dos no farmacológicas. No se ha identificado ninguna GPC de calidad y reciente (con una búsqueda de evidencia posterior al año 2010) que sea útil para este informe. La Tabla 4 resume el número y procedencia de los documentos seleccionados para la FM.

**Tabla 4. Flujo de referencias y documentos seleccionados para la FM**

	Núm. documentos	Excluidos	Duplicados	Potencialmente incluíbles	Incluidos
<b>National Guidelines Clearinghouse</b>	21	15	2	4	<b>0</b>
<b>Medline/Pubmed Guidelines</b>	26	24	0	2	<b>0</b>
<b>CDSR</b>	32	9	0	23	<b>13</b>
<b>DARE</b>	88	37	5	46	<b>0</b>
<b>Medline/Pubmed</b>	463	357	78	28	<b>7</b>
<b>EMBASE</b>	433	283	60	90	<b>16</b>
<b>HTA database</b>	11	5	0	6	<b>0</b>
<b>Total</b>	<b>1.074</b>	<b>730</b>	<b>145</b>	<b>199</b>	<b>36</b>

## Guías de práctica clínica

No se ha identificado ninguna GPC actualizada (con una búsqueda de evidencia posterior al 2010) que sea específica sobre FM y de suficiente calidad metodológica, para tomarla como referencia en nuestra búsqueda y selección de referencias en el National Guidelines Clearinghouse. Otras GPC adicionales (no incluidas en este informe) se han identificado en forma de artículo a través de la búsqueda en Medline/Pubmed.

## Revisiones Cochrane (CDSR)

Se identificaron un total de 23 RS Cochrane relevantes, de las cuales se excluyeron 9 por estar incluidas en una revisión general u *overview* sobre antiepilépticos para FM y 1 por no incluir ningún estudio realizado específicamente en pacientes con FM. Finalmente, se incluyeron 13 revisiones Cochrane (Bernardy 2013, Bidonde 2014, Busch 2013, Cording 2015, Deare 2013, Häuser 2013, Lunn 2014, Moore 2015, Theadom 2015, Tort 2012, Üçeyler 2013, Walitt 2015, Wiffen 2013).

### ***Revisiones sistemáticas (DARE en The Cochrane Library)***

Se identificaron un total de 46 revisiones sistemáticas relevantes, todas ellas detectadas por Medline y EMBASE

### ***Informes de tecnología (HTA en The Cochrane Library)***

Se identificaron un total de 6 informes que fueron excluidos por no ser relevantes.

### ***Revisiones sistemáticas en Medline***

Se identificaron un total de 28 artículos potencialmente elegibles, de los que finalmente se han seleccionado 7 (Bidonde 2014, Collado-Mateo 2015, Cramer 2013, Knijnik 2016, Meeus 2015, VanderWeide 2015, Yang 2014). Adicionalmente, se identificaron 3 revisiones globales – *overviews* (Nüesch 2013, Papadopoulou 2016 y Perrot 2014) que, aunque fueron posteriormente excluidas, se utilizaron para su consulta y como estrategia para verificar la exhaustividad de nuestra búsqueda e identificación de RS relevantes.

### ***Revisiones sistemáticas en EMBASE***

Se identificaron un total de 90 artículos potencialmente elegibles, de los que finalmente se han seleccionado 16. De estos, 15 corresponden a RS y 1 a una revisión global u *overview* (Boehm 2014, Cao 2013, Cao 2010, Courtois 2015, de Lorena 2015, Elizagaray-Garcia 2016, Fitzcharles 2016, Garcia-Hermoso 2015, Glombiewski 2010, Hauser 2011, Lauche 2015, Li 2014, Marlow 2013, Naumann 2014, Santoro 2014, Yuan 2015).

### ***Informes de evaluación de tecnología sanitaria (HTA Database en The Cochrane Library)***

Se identificaron un total de 6 informes de ETS que fueron excluidos por no ser relevantes.

### ***Otros recursos consultados***

Los recursos UpToDate y Clinical Evidence se utilizaron de forma complementaria para identificar de forma eficiente toda evidencia actualizada que no estuviera incluida en los documentos de referencia (AQuAS 2011 y MSPSI 2011). No obstante, al no tratarse de bases de datos bibliográficas sino sumarios de evidencia, se comprobó que los estudios relevantes hallados estuvieran referenciados también en alguna de las fuentes especificadas en la Tabla 4.

A modo de resumen, se presenta el resultado de la actualización de la búsqueda según tratamientos farmacológicos (Tabla 5) y no farmacológicos (Tabla 6) para la FM. En las tablas se presenta, para cada tratamiento, la evidencia incluida en los documentos de partida (Informe de ETS AQuAS 2011 y Guía MSPSI 2011) y la nueva evidencia identificada en la actualización de la búsqueda.

En el Anexo 4 se presentan las tablas descriptivas individuales de los estudios seleccionados para el informe.



**Tabla 5. Evidencia publicada sobre tratamiento farmacológico para la FM**

INTERVENCIÓN	EVIDENCIA AQuAS 2011 / MSPSI 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA
<b>Antidepresivos</b>		
Antidepresivos	5 RS: O'Malley 2000, Arnold 2001, Nishishinya 2008, Uçeyler 2008, Häuser 2009	2 RS: Häuser 2011, Häuser 2013
Amitriptilina	3 RS: Uçeyler 2008, Nishishinya 2008, Häuser 2009	2 RS: Häuser 2011, Moore 2015
Ciclobenzaprina	1 RS: Tofferi 2004	1 ECA: Moldofsky 2011
Duloxetina	2 ECA: Chappell 2008, Chappell 2009 4 RS: Choy 2009, Häuser 2009, Lunn 2009, Arnold 2009	3 RS: Häuser 2011, Häuser 2013, Lunn 2014
Milnacipran	2 ECA: Clauw 2008; Mease 2009	3 RS: Häuser 2011, Häuser 2013, Cording 2015 5 ECA: Branco 2010, Arnold 2010, Branco 2011, Goldenberg 2010, Arnold 2013
Fluoxetina	1 RS: Häuser 2009 3 ECA: Wolfe 1994, Goldenberg 1996, Arnold 2002	1 RS: Walitt 2015
Otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Paroxetina 1 ECA: Patkart 2007 Citalopram 2 ECA: Nørregaard 1995, Anderberg 2000	ISRS (citalopram, fluoxetina, paroxetina) 1 RS: Walitt 2015 Venlafaxina 1 RS: VanderWeide 2015 (incluye 1 ECA: Sayar 2003)
Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)	NP	1 RS: Tort 2012
Combinación de antidepresivos	1 ECA: Goldenberg 1998	NP
<b>Antiepilépticos</b>		
Pregabalina	3 RS: Häuser 2009, Moore 2009, Straube 2010 4 ECA: Crofford 2005, Mease 2008, Arnold 2008, Crofford 2008	4 RS: Wiffen 2013, Üçeyler 2013, Moore 2014, Tzellos 2010 1 ECA: Arnold 2012
Gabapentina	1 RS: Häuser 2009 1 ECA: Arnold 2007	3 RS: Wiffen 2013, Üçeyler 2013, Tzellos 2010
Lacosamida	NP	2 RS: Wiffen 2013, Üçeyler 2013
<b>Analgésicos</b>		
Tramadol	3 ECA: Biasi 1998, Bennett 2003, Russell 2000	1 Revisión de experto: MacLean 2015
Paracetamol	NP	NP
<b>Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)</b>		
Ibuprofeno/naproxeno	4 ECA: Yunus 1989, Goldenberg 1986, Fossaluza 1992, Russell 1991	1 Revisión global (overview): Goldenberg 2004
<b>Glucocorticoides</b>		



INTERVENCIÓN	EVIDENCIA AQuAS 2011 / MSPSI 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA
Prednisona	1 ECA: Clark 1985	NP
<b>Otros fármacos</b>		
Lidocaina inyectable	1 ECA: Staud 2009	NP
Opioides mayores, ketamina	NP	2 RS: Gaskell 2014, Chou 2015 1 Documento de posicionamiento (AAN): Franklin 2014
Hormona del crecimiento	3 ECA: Cuatrecasas 2007, Bennett 1998, Cuatrecasas 2010	1 ECA: Cuatrecasas 2012
Oxibato gamma-hidroxi-butirato (GHB)	1 ECA: Russell 2009	3 ECA: Russell 2011, Staud 2011, Spaeth 2012
Modafinilo	2 ECA: Pachas 2003, Schwartz 2007	NP
Nabilona (cannabinoide) oral	2 ECA: Skrabek 2008, Ware 2010	1 RS: Fitzcharles 2016
Memantina	NP	1 ECA: Oliván-Blázquez 2014
Melatonina	NP	1 ECA: de Zanette 2014
Pramipexol	NP	1 ECA: Holman 2005
Esreboxetina	NP	1 ECA: Arnold 2010
Quetiapina	NP	1 ECA: McIntyre 2014
Naltrexona	NP	1 ECA: Younger 2013
Suplementos de creatina	NP	2 ECA: Leader 2009, Alves 2013
Suplementos de Vitamina D	NP	1 ECA: Wepner 2014

NP: No hay publicaciones.

**Tabla 6. Evidencia publicada sobre tratamiento no farmacológico para la FM**

INTERVENCIÓN	EVIDENCIA AQuAS 2011 / MSPSI 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA / UPTODATE
Terapia cognitivo conductual (TCC)	5 RS: Häuser 2010, Thieme 2009, Bernardy 2010, Glombiewski 2010, Van Koullil 2007 1 ECA: Thieme 2007	5 estudios: van Koullil 2010, White 1995, Sephton 2007, Grossman 2007, Schmidt 2011 3 RS: Hadhazy 2000, Williams 2003, Bernardy 2013
Otros tratamientos psicológicos	10 ECA sobre métodos de relajación (entrenamiento autógeno, método de relajación de Jacobson, biofeedback) Técnicas con algún ensayo clínico realizado como la hipnosis (2 ECA), la imaginería guiada (3 ECA) y la intervención mediante escritura (2 ECA)	4 RS: Meeus 2015, Courtois 2015, Theadom 2015, Lauche 2015
Ejercicio físico	3 RS: Busch 2008, Brosseau 2008, Brosseau 2008b 3 ECA: Bircan 2008, Valkeinen 2008, Alentorn-Geli 2008	1 Revisión global (overview): Bidonde 2014 1 RS Cochrane: Busch 2013 1 ECA: Hooten 2012
	Programa de ejercicio físico (de forma aislada): 6 RS: Jones 2009, Busch 2007, Jones 2006, Maquet 2007, Brosseau 2008, Brosseau 2008 Ejercicios físicos combinados con otras formas de intervención: 3 RS: Van Koullil 2007, Kurtais 2006, Häuser 2010 8 ECA: McCain 1988, Valim 2003, Richards 2002, Bircan 2008, Busch 2008, Gusi 2006, Tomás-Carusa 2007, Gusi 2010	3 ECA: Sañudo 2011, Sañudo 2010, Sañudo 2012 2 GPC: Ablin 2013, Winkelmann 2012 3 RS: Garcia-Hermoso 2015, Collado-Mateo 2015, de Lorena 2015
Ejercicio físico en piscina de agua caliente y otras modalidades	2 RS: Häuser 2010, Häuser 2010b 4 ECA: Tomas-Carus 2008, Munguia-Izquierdo 2008, Evcik 2008, de Andrade 2008	1 RS Cochrane: Bidonde 2014 1 Revisión global (overview): Lauche 2015 2 GPC: Ablin 2013, Winkelmann 2012
Hidroterapia/Spa	NP	2 RS: Naumann 2014, Lauche 2015
Educación del paciente	RS: Goldenberg 2004	5 ECA (UpToDate): Hughes 2006, Annemans 2008, Pfeiffer 2003, Luciano 2011, Rooks 2007 1 RS: Elizagaray-Garcia 2016
Tratamiento multidisciplinar	2 RS: Häuser 2009, Häuser 2010 2 ECA: Rooks 2007, Lera 2009	NP
Tratamiento combinado multicomponente	1 RS: Häuser 2009	3 ECA: Martín 2014, Martín 2014b, Amris 2014 1 RS: Nüesch 2013
Acupuntura	1 ECA: Targino 2008 4 RS: Langhorst 2010, Mayhew 2007, Martín-Sánchez 2009, Langhorst 2010	5 RS: Deare 2013, Yang 2014, Lauche 2015, Cao 2013, Lauche 2015
Terapias alternativas y complementarias	NP	2 RS: Langhorst 2013, Lauche2015
Quiropraxia	3 RS: Ernst 2009, Schneider 2009, Ernst 2009b 1 Informe: Bronfort 2010	NP

INTERVENCIÓN	EVIDENCIA AQuAS 2011 / MSPSI 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA / UPTODATE
Masaje	5 ECA: Sunshine 1996, Field 2002, Alnigenis 2001, Brattberg 1999, Ekici 2009 1 RS: Tsao 2007	2 RS: Li 2014, Yuan 2015
Reiki	1 ECA: Assefi 2008	NP
Qigong	2 ECA: Haak 2008, Astin 2003	1 RS: Lauche 2013
Homeopatía	1 RS: Perry 2010	2 RS: Boehm2014, Lauche 2015
Ozonoterapia	1 Informe de ETS (AETSA 2005)	<u>Oxígeno hiperbárico</u> 1 ECA: Efrati 2015
Suplementos dietéticos y nutricionales y fitoterapia	1 RS: De Silva 2010	1 RS: Lauche 2015
Taichí	1 ECA: Wang 2010	1 ECA: Jones 2012
Yoga	NP	2 ECA: Carson 2010, Carson 2012 1 RS: Cramer 2013
Medicina tradicional china	NP	1 RS: Cao 2010
EMG- and EEG-Biofeedback	NP	1 RS: Lauche 2015
<b>Tratamientos bioeléctricos</b>		
Estimulación magnética transcraneal	5 ECA: Passard 2007, Fregni 2006, Sutbeyaz 2009, Carretero 2009, Roizenblatt 2007	3 ECA: Short 2011, Plazier 2014, Plazier 2015 2 RS: Knijnik 2016, Marlow 2013
Estimulación transcraneal de corriente directa (TDC)		Neurofeedback
Estimulación por terapia de campos electromagnéticos de baja frecuencia		1 RS: Santoro 2014
Estimulación magnética transcraneal repetitiva (tTMS)		
<b>Otros tratamientos no farmacológicos</b>		
Técnicas de cinesiterapia dirigida (ejercicio terapéutico)	1 ECA: Altan 2009	NP
<i>Agentes físicos</i>		
Láser	4 ECA: Gür 2002, Gür 2006, Armagan 2006, Matsutani 2007	NP
Termoterapia	2 ECA: Brockow 2007, Löfgren 2009	NP
Estimulación nerviosa transcutánea (TENS)	4 ECA: Brockow 2007, Di Benedetto 1993, Gomes da Silva 2008, Sunshine 1996	2 ECA (UpToDate): Sunshine 1996, Dailey 2013
Ultrasonido	2 ECA: González-Viejo 2005, Almeida 2003	NP
Magnetoterapia	2 ECA: Colbert 1999, Alfano 2001	NP

NP: No hay publicaciones.

## Descripción y calidad de los estudios seleccionados

### *Descripción de la calidad de los informes de ETS mediante AGREE II*

El apartado de rigor metodológico del instrumento AGREE II de evaluación de GPC puede ser aplicado a determinados informes de ETS que contienen recomendaciones, como es el caso del informe AQuAS 2011 (Tabla 7). Dicho informe recibe puntuación máxima en todos los elementos metodológicos considerados, con la excepción de la completa descripción de los procesos de consenso y discusión para formular las recomendaciones entre el grupo de expertos, y la completa descripción del papel que los revisores externos tuvieron en el desarrollo y evaluación del informe.

**Tabla 7. Valoración de la calidad del informe AQuAS 2011**

<b>D3: Rigor elaboración</b>	AQuAS 2011
<b>Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia</b>	7 Muy de acuerdo. Se nombran las fuentes de evidencia buscadas (Medline/Pubmed, The Cochrane Library Plus, CRD Databases (DARE, HTA Database, NHS-EED), Scopus, National Guidelines Clearinghouse, UK National Library for Health, UpToDate, ECRI, HAYES, Clinical Evidence, Essential Evidence, IME, IBECS y MEDES) y el período de búsqueda (de agosto de 2007 a octubre de 2009). Las estrategias de búsqueda completa se presentan en los anexos
<b>Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad</b>	7 Muy de acuerdo. Los criterios de inclusión y exclusión del informe se describen con claridad, así como el procedimiento de identificación y selección de la evidencia
<b>Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas</b>	7 Muy de acuerdo. Se describen los instrumentos de medida de la calidad según diseño de estudio (AGREE para GPC; checklists SIGN para las RS, metanálisis y ECA. También se describen los niveles de calidad asociados a los estudios
<b>Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos</b>	6 Bastante de acuerdo. El informe describe el proceso de elaboración de las recomendaciones, pero no describe los resultados del proceso de elaboración de las recomendaciones (por ejemplo, grado de consenso alcanzado en las discusiones del grupo de trabajo), ni en qué medida el proceso influyó en las recomendaciones. Sí se especifican las recomendaciones de buena práctica clínica, formuladas por consenso en el grupo de trabajo
<b>Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos</b>	7 Muy de acuerdo. El informe evalúa la eficacia, efectividad y seguridad de los tratamientos disponibles. Especifica la falta de datos de seguridad en comparaciones entre intervenciones activas
<b>Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan</b>	7 Muy de acuerdo. Cada recomendación está enlazada a una descripción de evidencia clave y lista de referencias, y se describe cómo los niveles de evidencia fundamentan las recomendaciones formuladas. Se indican claramente las situaciones en que se carece de evidencia y una recomendación se ha realizado mediante el consenso del grupo de trabajo
<b>La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación</b>	7 Muy de acuerdo. Los revisores externos han participado en las etapas de desarrollo del informe, sugiriendo intervenciones a valorar, nuevos estudios a incluir, etc. Adicionalmente, los comentarios de los revisores externos a las recomendaciones inicialmente formuladas se han considerado en la redacción definitiva de las mismas. Se listan los revisores externos y sus declaraciones de conflictos de interés. No se describen los métodos usados para realizar la revisión externa, ni los resultados/información recogida de la revisión externa
<b>Se incluye un procedimiento para actualizar la guía</b>	7 Muy de acuerdo. Se describen las pautas metodológicas para la actualización del informe, incluyendo un intervalo explícito de tiempo para ello (3 años)

### ***Descripción de la calidad de las RS mediante AMSTAR***

La calidad metodológica de las RS en intervenciones farmacológicas identificadas se presenta en la Tabla 8. La calidad es globalmente de elevada a excelente, con puntuaciones en todos los casos de 9 y 11, debido al alto porcentaje de revisiones Cochrane seleccionadas. Tan sólo una revisión tenía baja calidad (VanderWeide 2015), debido a limitaciones en la selección por pares independientes de la literatura, inclusión de literatura gris y descripción de los estudios incluidos y excluidos, así como falta de evaluación de riesgo de publicación y falta de evaluación de conflictos de interés en la revisión y los estudios incluidos. Por otra parte, el *overview* Cochrane de Wiffen 2013 tenía por objetivo incluir revisiones publicadas Cochrane, y por tanto puntuó negativamente en los ítems de búsqueda exhaustiva de la literatura y búsqueda de trabajos no publicados.

La calidad metodológica de las RS en intervenciones no farmacológicas identificadas se presenta en la Tabla 7. La calidad es globalmente muy elevada, con 9 trabajos con puntuaciones AMSTAR 10 u 11, de los cuales 5 son revisiones Cochrane, y 6 trabajos con puntuaciones AMSTAR de 8 o 9. Hay 4 revisiones con calidad pobre (AMSTAR 4) y 4 revisiones con calidad moderada (AMSTAR 5 a 7). Los dos *overviews* son de calidad moderada, teniendo en cuenta que su objetivo no es realizar un metanálisis y que su evaluación del sesgo de publicación y conflictos de interés es indirecta, a partir de la descripción de estos elementos en las revisiones incluidas en el *overview*.

El ítem de listado de estudios incluidos y excluidos es, como era de esperar, uno de los ítems que distingue las revisiones Cochrane de las otras; el otro ítem es la descripción y evaluación de los conflictos de interés.

**Tabla 8. Valoración de la calidad metodológica de las revisiones farmacológicas para la FM según AMSTAR (n=11)**

Autor / año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total	Comentarios
<b>Cording 2015</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11	RS Cochrane milnaciprán
<b>Moore 2015</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11	RS Cochrane amitriptilina
<b>Häuser 2013</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11	RS Cochrane inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina
<b>Lunn 2014</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11	RS Cochrane duloxetina
<b>Tort 2012</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11	RS Cochrane inhibidores de la monoaminooxidasa
<b>Üçeyler 2013</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11	RS Cochrane antiepilépticos
<b>Walitt 2015</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11	RS Cochrane inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
<b>Häuser 2011</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	9/11	RS Antidepresivos
<b>Fitzcharles 2016</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	NA	1	0	9/10	RS Canabinoides
<b>VanderWeide 2015</b>	1	0	1	0	0	1	1	1	NA	0	0	5/10	RS Venlafaxina. Estudios abiertos y un ECA
<b>Wiffen 2013</b>	1	1	0	0	1	1	1	1	NA	NA	1	7/9	Overview de 9 revisiones Cochrane de intervenciones con antiepilépticos

NA = no aplica

**Tabla 9. Valoración de la calidad metodológica de las revisiones no farmacológicas para la FM según AMSTAR (n=25)**

Autor/año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total	Comentarios
Bidonde 2014a	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11	RS Cochrane ejercicio acuático
Theadom 2015	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11	RS Cochrane terapia cuerpo-mente
Deare 2013	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11	RS Cochrane acupuntura
Bernardy 2013	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11	RS Cochrane terapia cognitivo conductual
Busch 2013	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11	RS Cochrane ejercicio de resistencia
Naumann 2014	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11	Balneoterapia
Knijnik 2016	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	10/11	Estimulación magnética transcraneal repetitiva
Glombiewski 2010	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	10/11	Intervenciones psicológicas
Li 2014	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	10/11	Masaje
Boehm 2014	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	9/11	Homeopatía
Cao 2010	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	9/11	Medicina tradicional china
Cao 2013	1/0	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	9/11	Acu-puntos
Yuan 2015	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	8/11	Masaje
Yang 2014	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	8/11	Acupuntura
Cramer 2013	1	1	1	1	0	1	1	1	NA	0	1	8/10	Yoga
García-Hermoso 2015	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	7/11	Ejercicio
Collado-Mateo 2015	1	1	1	0	0	1	1	0	NA	0	1	6/10	Terapia vibratoria de cuerpo entero
Courtois 2015	1	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	6/11	Body-awareness
Marlow 2013	1	1	1	0	0	1	1	0	NA	0	0	5/10	Estimulación magnética transcraneal repetitiva
Meeus 2015	1	0	0	0	0	1	1	0	NA	0	1	4/10	Relajación
Santoro 2014	1	0	1	0	0	1	1	0	NA	0	0	4/10	Neurofeedback
Lorena 2015	1	0	1	0	0	1	1	0	NA	0	0	4/10	Estiramientos
Elizagaray-Garcia 2016	1	0	1	0	0	1	1	0	NA	0	0	4/10	Educación del paciente
Bidonde 2014	0	1	1	0	0	1	1	1	NA	NA	1	6/9	Overview de intervenciones de ejercicio
Lauche 2015	0	1	1	0	0	1	1	0	NA	NA	1	5/9	Overview de terapias complementarias y alternativas

NA = no aplica

## Resultados clínicos sobre la fibromialgia

### Datos epidemiológicos de la fibromialgia

El dolor crónico es una de las quejas más frecuentes en la práctica médica. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor estima que el dolor crónico (incluyendo el dolor musculoesquelético y articular, dolor de cuello y espalda, dolor a causa de una neoplasia, dolor postraumático y postquirúrgico y cefalea crónica) afecta al 20% (10-55%) de la población (Queiroz 2013).

La FM es una de las principales causas de dolor crónico (Queiroz 2013). Está definida por criterios clínicos establecidos por la American College of Rheumatology que incluyen dolor generalizado presente durante al menos tres meses y la observación del dolor provocado por la presión en sitios anatómicos específicos (Wolfe 1990).

La prevalencia global de la FM es del 2,7%, tomando datos de 26 estudios en todo el mundo (Queiroz 2013). La prevalencia media es de 3,1% en las Américas, 2,5% en Europa y 1,4% en Asia.

La FM es más prevalente en mujeres que en hombres (4,2 y 1,4%, respectivamente), en personas mayores de 50 años, en sujetos con bajo nivel de educación y bajo nivel socioeconómico, y en los que viven en áreas rurales (Queiroz 2013).

La FM se acompaña de otras comorbilidades, como el SFC, colon irritable, depresión, ansiedad, ataques de pánico y trastornos de estrés postraumático (Queiroz 2013).

La prevalencia en Europa se estimó a partir de un estudio de vigilancia de la FM en 5 países (Francia, Alemania, Italia, Portugal y España) a través de la administración del *London Fibromyalgia Epidemiological Study Screening Questionnaire* (LFESSQ). De acuerdo a este estudio, la prevalencia puntual general de FM fue de 2,9% (IC [intervalo de confianza] 95% 4,0 a 5,3). La prevalencia puntual de FM en los diferentes países europeos fue de 3,7% (IC 95% 2,6 a 4,8) en Italia, 3,6 (IC 95% 2,0 a 5,2) en Portugal, 3,2% (IC 95% 2,1 a 4,3) en Alemania, 2,3% (IC 95% 1,4 a 3,2) en España y 1,4 (IC 95% 0,7 a 2,1) en Francia (Branco 2010). La FM fue tres veces más prevalente en mujeres que en hombres. La prevalencia de FM se relacionó con la edad en ambos sexos; fue muy poco frecuente en menores de 25-30 años, con un aumento entre los 35 a 44 años hasta los 74 a 85 años, con un descenso marcado en mayores de esa edad (Branco 2010). Por último, no se relacionó con otras variables registradas (estado civil, nivel de educación, ocupación) (Branco 2010).

La prevalencia en España se estima a partir del estudio EPISER (Mas 2008, Carmona 2001). La prevalencia de la FM fue del 2,4% (IC 95% 1,5 a 3,2). Fue significativamente más frecuente en mujeres (4,2%) que en hombres (0,2%), con una OR (Odds Ratio) para las mujeres de 22,5 (IC 95% 7,2 a 69,9), principalmente en el intervalo de edad de 40 a 49 años; y más frecuente en las zonas rurales (4,1%) que en las urbanas (1,7%), con un OR de los entornos rurales de 2,5 (IC 95% 1,03 a 5,9). Asimismo, se asoció con un bajo nivel educativo y una clase social baja (Mas 2008). La FM estuvo asociada con el sexo femenino, comorbilidades, edad entre 40 y 59 años, y un entorno rural. Las personas con criterios de FM muestran alteraciones de la funcionalidad y de la calidad de vida (Mas 2008).



## **Criterios diagnósticos disponibles para la fibromialgia, pruebas complementarias y criterios de tratamiento**

El informe de AQuAS 2011 llevó a cabo una actualización de la revisión de la evidencia científica sobre los criterios diagnósticos de la FM (búsqueda bibliográfica hasta el año 2009). En la Tabla 1 de dicho informe se resume la evidencia y recomendaciones para el diagnóstico:

1	Se recomienda utilizar los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de 1990 para la FM.
2	Existen los criterios de Yunus (1985) para el diagnóstico clínico de la FM juvenil. No obstante, desde el punto de vista práctico, se recomienda utilizar los criterios de la ACR de 1990. Son necesarios estudios realizados en niños y adolescentes para valorar estos nuevos criterios.

El informe de AQuAS 2011 posteriormente detalla los criterios diagnósticos vigentes para la FM que se resumen arriba (Wolfe 1990, Yunus 1985), en una sección específica (sección 1.1).

Con posterioridad a este informe, los criterios diagnósticos de la FM han sido modificados. Para identificar los criterios vigentes o bien otros criterios alternativos propuestos con posterioridad al año 2009, se ha tomado como referencia el recurso bibliográfico UpToDate (el capítulo de FM está actualizado en el año 2016) así como otras referencias clave sobre el tema y consulta directa con expertos. No se ha realizado una búsqueda formal de artículos sobre criterios diagnósticos de la FM (más allá de una búsqueda en Pubmed limitando los términos 'fibromialgia' y 'diagnóstico' al título, y la fecha a partir de 2010, que identificó 53 referencias), aunque sí se ha realizado un seguimiento manual de las referencias incluidas en documentos clave sobre el tema. Dada la especificidad del tema, no se esperaba encontrar ninguna RS sobre diagnóstico de FM.

### **NUEVAS EVIDENCIAS SOBRE DIAGNÓSTICO DE FM PUBLICADAS A PARTIR DE 2009**

Los criterios de clasificación ACR 1990, basados en un examen de puntos dolorosos y que requerían la evaluación por especialistas, han generado muchas críticas. Por un lado, se hizo patente que el recuento de puntos dolorosos constituía una barrera y rara vez se realizaba en la atención primaria, donde se diagnostican el mayor número de casos de FM. Y cuando éstos son valorados por un médico de familia o generalista, frecuentemente son valorados en forma incorrecta. Muchos médicos desconocen cómo realizar el examen de los puntos dolorosos o, simplemente, omiten el procedimiento. En consecuencia, en la práctica, el diagnóstico de FM ha sido fundamentalmente un diagnóstico basado en la sintomatología referida por los pacientes.

Por otro lado, a pesar de que los síntomas de la FM (fatiga, sueño no reparador, trastornos cognitivos, etc.) no fueron considerados por el ACR 1990, últimamente se ha jerarquizado su importancia. La FM, entonces, ha dejado de considerarse una enfermedad periférica músculo-esquelética y ha habido un reconocimiento cada vez mayor de la sensibilización central del dolor como la base neurobiológica subyacente que explica la mayoría de los síntomas sistémicos. En este sentido, cada vez más la FM se ha concebido no tanto como una condición discreta (presente/ausente) cuya presencia pueda determinarse mediante un criterio de clasificación rígido, sino como un *continuum* donde los síntomas fluctúan a lo

largo del tiempo. Este concepto requería de un criterio menos rígido y más dinámico, a la vez que englobara otros síntomas característicos en este síndrome más allá del dolor. Estas críticas han dado lugar a los nuevos criterios diagnósticos de FM propuestos por el *American College of Rheumatology* en el año 2010 (ACR 2010) (Wolfe 2010).

A diferencia de los criterios previos de 1990, los de la ACR 2010 no consideran el recuento de puntos dolorosos como elemento fundamental del diagnóstico de FM y únicamente contemplan la valoración cuantitativa del dolor generalizado y de otras manifestaciones de la FM como cansancio, sueño no reparador, síntomas cognitivos y síntomas orgánicos.

Para medir la intensidad del dolor y de otros síntomas característicos de la FM, se proponen dos tipos de escala (ver Anexo 6):

- a) **Índice de dolor generalizado** (*Widespread Pain Index* [WPI]): el paciente debe anotar el número de áreas (entre un total de 19 regiones en las que se divide el cuerpo) en las que ha tenido dolor durante la última semana. El valor debe estar entre 0 y 19.
- b) **Escala de gravedad de síntomas** (*Symptom Severity Score* [SS-Score]): para cada uno de los tres síntomas (fatiga, sueño no reparador y síntomas cognitivos), el paciente debe elegir el nivel de gravedad durante la última semana en una escala de 0 a 3. La puntuación del SS-Score es la suma de la gravedad de los 3 síntomas más el grado (gravedad) de los síntomas somáticos en general. La puntuación final oscila entre 0 y 12.

Se considera que un paciente cumple criterios diagnósticos de FM según los criterios diagnósticos de la ACR 2010 (Wolfe 2010) si reúne las 3 condiciones siguientes (ver Anexo 7):

1. Índice de dolor generalizado (WPI)  $\geq 7$  y gravedad de los síntomas (SS-Score)  $\geq 5$ , o WPI 3-6 y gravedad de los síntomas  $\geq 9$ .
2. Los síntomas se han presentado con la misma intensidad durante al menos 3 meses.
3. El paciente no padece otra patología que pueda explicar el dolor.

Según la literatura, este nuevo método clasifica correctamente el 88,1% de los casos diagnosticados por los criterios del ACR 1990 y, dado que fundamentalmente se basan en la información aportada por los pacientes, no requiere del examen físico y no necesita un entrenamiento especializado del observador, se adapta muy bien al campo de la Atención Primaria de la salud.

Un estudio realizado en nuestro entorno evaluó el grado de concordancia entre los criterios del ACR 1990 y los criterios del ACR 2010 en población de pacientes con FM españoles, y encontró que los nuevos criterios diagnósticos clasificaron correctamente el 87,03% de los casos que cumplían con la antigua definición. Los autores concluyeron que los criterios del ACR 2010 constituyen una manera simple de evaluar pacientes con FM, aportan una mayor comprensión de la enfermedad al considerar los síntomas y facilitan el manejo de esta patología tan prevalente al permitir individualizar el manejo de la enfermedad (Moyano 2015).

No obstante, tanto los propios autores de los criterios ACR 2010 como el panel de expertos que elaboró el Documento de Consenso interdisciplinar para el tratamiento de la FM (Alegre 2010) recomiendan seguir aplicando los criterios ACR 1990 para los procesos de investigación y diagnóstico, dado que son el “patrón oro”.

Más recientemente, la escala ACR 2010 ha sido validada en población española por Casanueva y cols., presentando la versión española una sensibilidad del 85,6%, especificidad del 73,2%, un valor predictivo positivo de 87,7% y un valor predictivo negativo de 69,4% (Casanueva 2016).

En el año 2011, Wolfe y colaboradores diseñaron los **criterios modificados de ACR 2010 (ACR 2010m)** (ver Anexo 8), con el fin de permitir una completa autoadministración de la herramienta (Wolfe 2011).

Estos nuevos criterios eliminan la evaluación por parte del médico, lo que convierte este cuestionario autoadministrado por parte del paciente en una herramienta útil para los estudios epidemiológicos. Específicamente, esta nueva versión modifica el SS-Score del ACR 2010 eliminando el criterio de ‘evaluación de la gravedad de los síntomas somáticos por el médico’ y se agrega el criterio ‘presencia en los últimos 6 meses de cefalea, dolor abdominal y depresión’. En otras palabras, esta herramienta no elimina la subjetividad, sino que sustituye la evaluación por parte del médico por la evaluación subjetiva del propio paciente.

Una vez evaluada la gravedad del dolor con el WPI (rango de puntuación 0 a 19) y la gravedad de los síntomas con la escala SS modificada (rango de puntuación de 0 a 12), con el sumatorio de ambos se obtiene un nuevo índice denominado escala de estrés polisintomático (*polysymptomatic distress [PSD] scale*) cuya puntuación máxima posible es de 31.

Los criterios diagnósticos ACR 2010 modificados (ACR 2010m) han sido validados en población española (Segura-Jiménez 2014).

Los criterios ACR 2010 modificados mostraron una sensibilidad del 88,3% y especificidad del 91,8%, y cuando se utilizaron conjuntamente con los criterios ACR 1990 la sensibilidad fue del 96,7%, la especificidad del 89,8% y la exactitud global de 0,94. Los autores sugieren el uso de los mismos puntos de corte que en la versión original ( $WPI \geq 7$ ,  $SS \text{ score} \geq 5$  y  $PSD \geq 12$ ).

Por ello, los autores recomiendan el uso de ambos criterios ACR 1990 y ACR 2010 modificados siempre que sea posible (los pacientes tienen que cumplir uno de los dos criterios para ser diagnosticados de FM), como una mejor opción que solamente utilizar los criterios ACR 2010 modificados.

En este sentido, un estudio muy reciente realizado por los autores originales de estas escalas comparó el diagnóstico basado en el criterio del médico a partir del instrumento ACR 2010 con el diagnóstico basado exclusivamente en el criterio del paciente a partir del instrumento ACR 2010 modificado, en un estudio prospectivo con una muestra de 514 pacientes y 30 médicos. El estudio concluyó que había un elevado grado de acuerdo en

cuanto al diagnóstico de FM entre médicos y pacientes (83,4%) aunque en algunas otras mediciones específicas (distrés polisintomático) que son de importancia para la toma de decisiones clínicas terapéuticas hubo discordancia. En consecuencia, los autores concluyen que, si bien los criterios ACR 2010 modificados pueden ser suficientes para su uso en el contexto de estudios de investigación, no obstante, en el contexto de la práctica clínica se aconseja seguir utilizando tanto la evaluación de los síntomas por parte del médico como del paciente, tal como recomiendan los criterios ACR 2010 (Wolfe 2016).

Aún con posterioridad, algunos autores han sugerido criterios diagnósticos alternativos, como por ejemplo los criterios **ACR 2013AltCr** (ver Anexo 9), que combina parte del cuestionario ACR 2010 modificado con otras herramientas de evaluación como el Symptom Impact Questionnaire (SIQR), el 28-area Pain Location Inventory (PLI) y el SF-36. Esta herramienta alternativa mostró una especificidad sensiblemente mejor que el ACR 2010 modificado y fue más fácil de administrar (Bennett 2014).

### FM EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Respecto al diagnóstico de FM en población infantil, no se han encontrado estudios que evalúen o propongan nuevos criterios específicos para esta población. Una revisión narrativa sobre FM juvenil reconoce el amplio debate existente sobre el tema y la controversia no resuelta sobre el uso de los criterios propuestos inicialmente por Yunus en 1985 y más posteriormente los de la ACR 1990 para el diagnóstico de FM en adolescentes (Kashikar-Zuck 2014).

A pesar de que algunos estudios han mostrado su utilidad en esta población, entre ellos uno de muy reciente que concluye que los criterios ACR 2010 con ligeras modificaciones son útiles para diagnosticar FM en adolescentes, lo cierto es que no han sido validados, lo que alimenta la controversia (Ting 2016).

A partir de esta revisión narrativa se ha identificado una referencia relevante de una RS y GPC específica sobre FM en niños y adolescentes, al parecer todavía no publicada, que se está desarrollando en Alemania (Zernikow 2012).

### COMPARACIÓN ENTRE LAS RECOMENDACIONES ACERCA DE DIAGNÓSTICO EN GPC DE FM BASADAS EN LA EVIDENCIA

Una revisión exhaustiva de las recomendaciones sobre diagnóstico de FM de las principales GPC de FM, identificó únicamente tres guías de calidad procedentes de Canadá, Alemania e Israel (Fitzcharles 2013).

Estas guías fueron publicadas en el año 2012 (Canadá y Alemania) y 2013 (Israel), por tanto, con posterioridad a los criterios ACR 2010 y ACR 2010 modificados.

Respecto a la clasificación, las tres guías definieron el síndrome de FM mediante los criterios de clasificación de la ACR 1990. La GPC canadiense define el síndrome de FM como un constructo clínico caracterizado por la presencia de dolor y otros síntomas que no pueden ser explicados por otras enfermedades. La guía alemana lo clasifica como un síndrome somático funcional, que se define por una agrupación (clúster) típica de síntomas y la exclusión de una enfermedad somática (por ejemplo, endocrinológica o inflamatoria), que explicaría suficientemente los síntomas. Los términos "síndrome de FM", "trastorno

doloroso somatomorfo" y "depresión (encubierta)" no son intercambiables ya que no todos los pacientes con FM cumplen criterios de un trastorno de dolor somatomorfo o de una depresión (encubierta). La guía israelí clasifica la FM como un síndrome central de hipersensibilidad. Tanto las GPC de Canadá y Alemania conciben a la FM como un trastorno continuo (*continuum*) similar a otras enfermedades tales como la diabetes, en lugar de un trastorno discreto, que podría estar presente o ausente en un punto de tiempo particular. La prevalencia de FM depende de los puntos de corte utilizados en las definiciones dadas de enfermedad/trastorno, pero se reconoce que la FM es una condición fluctuante donde los síntomas se intensifican y menguan a lo largo del tiempo.

Con respecto a las pruebas diagnósticas recomendadas por las GPC, todas ellas coinciden en que no existen pruebas de laboratorio ni biomarcadores disponibles para el diagnóstico de la FM. En consecuencia, la base del diagnóstico sigue siendo la historia clínica junto con la evaluación física y pruebas de laboratorio básicas para descartar otras patologías. En la Tabla 10 se comparan las respectivas propuestas de las GPC. La guía de Canadá recomienda utilizar los criterios ACR 2010 para validar el diagnóstico de FM mientras que la guía alemana recomienda el uso de los criterios ACR 1990 o ACR 2010 modificados o bien los criterios AWMH (*Association of the Medical Scientific Societies*, unos criterios específicos utilizados en Alemania similares a los de la ACR 2010 que se propusieron como alternativa a los ACR 1990). Por el contrario, la guía de Israel no hace ninguna recomendación específica entre el uso de la ACR 1990 y ACR 2010. La Guía alemana recomienda también el uso del Fibromyalgia Survey Questionnaire (FSQ) para evaluar la presencia y gravedad de los síntomas. Este cuestionario ha sido validado al español (Monterde 2004).

Tanto la guía de Canadá como la de Alemania establecen que, para una mayoría de los pacientes, el diagnóstico puede establecerse en el nivel de la Atención Primaria, debiéndose limitar la participación del nivel de la atención especializada (reumatología, neurología o endocrinología) para situaciones donde exista una razonable sospecha de otras patologías que puedan confundirse con FM o bien cuando el tratamiento presenta desafíos particulares. En este sentido, las tres guías enfatizan que el diagnóstico de FM puede coexistir con otras patologías somáticas o trastornos mentales, por lo que recomiendan la evaluación activa de síntomas de ansiedad y depresión como parte de la evaluación inicial (guía de Israel) o el cribado de trastornos mentales y su remisión a especialista en caso positivo o de afrontamiento maladaptativo (*maladaptive coping*) (guía de Canadá).

**Tabla 10. Comparación de las distintas GPC sobre fibromialgia**

	Canadá	Alemania	Israel
<b>Historia de una agrupación típica de síntomas</b>	Dolor corporal difuso que ha estado presente durante al menos 3 meses, con síntomas de fatiga, trastornos del sueño, cambios cognitivos, trastornos del estado de ánimo y otros síntomas somáticos en un grado variable	Dolor crónico generalizado así como también fatiga (física y/o mental) y problemas del sueño o sueño no reparador	Presencia de dolor muscular, articular, de tejido conectivo, en varias zonas de las extremidades superiores e inferiores, cuello, hombros y zonas alta y baja de la espalda Síntomas típicos de alteraciones del sueño, dificultades para dormirse, frecuentes despertares nocturnos, patrones del sueño alterados y sueño no reparador Quejas de fatiga crónica durante el día Dificultades para concentrarse y de la memoria
<b>Exclusión</b>	Otras enfermedades que puedan explicar los síntomas	Enfermedad somática que pueda explicar en grado suficiente los síntomas; el diagnóstico de un trastorno mental no excluye el diagnóstico de FM	Se han descartado otras alteraciones que puedan explicar los síntomas La FM se desarrolla de forma conjunta con otras alteraciones, ya sean somáticas, inflamatorias, psiquiátricas o de otro tipo.
<b>Métodos recomendados para la exclusión de una enfermedad somática</b>	Exploración física completa Recuento total de sangre, velocidad de sedimentación eritrocitaria, proteína C reactiva, <b>creatin-fosfocinasa</b> , y hormona estimulante de la tiroides	Historia de los tratamientos farmacológicos tomados Examen físico completo Recuento total de sangre, proteína C reactiva, calico sérico, creatin-fosfocinasa, y hormona estimulante de la tiroides	Examen físico completo Recuento total de sangre, pruebas de la función renal (creatinina y urea), calico sérico y niveles de fósforo, pruebas de función hepática, creatin-fosfocinasa, velocidad de sedimentación eritrocitaria, proteína C reactiva, hormona estimulante de la tiroides y Vitamina D
<b>Pruebas adicionales</b>	Cualquier prueba de laboratorio o de imagen adicional dependerá de la evaluación física de un paciente individual que sugiera la posibilidad de alguna otra patología médica	Sólo en el caso de indicios clínicos que apunten hacia una enfermedad somática	Queda a criterio del médico la realización de pruebas, en función de la presencia de indicios clínicos que apunten hacia una enfermedad somática (umbral bajo para pruebas serológicas, como por ejemplo, anticuerpos antinucleares y factor reumatoide)
<b>Evaluación de puntos dolorosos</b>	No es necesario la exploración de puntos dolorosos específicos, pero sí debe hacerse una exploración de la presencia de sensibilidad generalizada de partes blandas	Facultativo	No se requiere documentar el número de puntos dolorosos; no obstante, se recomienda la evaluación de sensibilidad generalizada como parte del examen físico
<b>Cribado de trastornos mentales</b>	Es de esperar que tres cuartas partes de las personas con FM presenten algún trastorno mental	Recomendado	Recomendado
<b>Criterios diagnósticos</b>	Criterios diagnósticos del American College of Rheumatology (ACR) del 2010	Criterios de clasificación de la ACR 1990 o criterios diagnósticos modificados de la ACR 2010 Criterios AWMF	Diagnóstico clínico basado en la evaluación mencionada antes

Fuente: Fitzcharles 2013



## CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE FM SEGÚN GRAVEDAD

La heterogeneidad del cuadro implica que no todos los pacientes con FM se presenten y evolucionen de la misma manera. Por este motivo, Giesecke y colaboradores propusieron clasificar la FM en 3 grupos, según estén asociados a depresión, exista un importante trastorno funcional somatomorfo o tengan alteraciones psicopatológicas (Giesecke 2003). Esta clasificación permite homogeneizar grupos de enfermos con características similares y posibles enfoques terapéuticos comunes.

En el año 2010, un panel de expertos español elaboró un documento de consenso interdisciplinar para el tratamiento de la FM, a partir de una revisión de los diversos criterios publicados para la clasificación de los pacientes con FM. Este documento concluye que la clasificación de Giesecke es la que cuenta con mayor evidencia científica y la más útil para el clínico, permitiendo un abordaje personalizado del paciente con FM en dependencia de sus características clínicas individuales (dolor, depresión, niveles de catastrofización, etc.) (Alegre 2010). Este documento de consenso establece recomendaciones terapéuticas en función de los 3 grupos según el perfil clínico de la FM definidos según los criterios de Giesecke.

La clasificación de Giesecke está basada en variables obtenidas de 3 dominios diferentes:

- a) **Ánimo:** mide la depresión mediante la *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* y la ansiedad rasgo evaluada mediante el *State-Trait Personality Inventory*.
- b) **Aspectos cognitivos:** evalúa el catastrofismo y el control del dolor mediante las subescalas del mismo nombre del *Coping Strategies Questionnaire*.
- c) **Variables biológicas:** incluye hiperalgesia/sensibilidad dolorosa aumentada a estímulos externos, valorada mediante el dolorímetro y la presión dolorosa aplicada de forma aleatoria a niveles supraumbral. Con estas variables se obtienen 3 grupos (Tabla 11).

**Tabla 11. Clasificación de la fibromialgia según el perfil clínico del paciente según Giesecke (Giesecke 2003)**

<b>Grupo 1</b>	Valores moderados de depresión y ansiedad Valores moderados de catastrofismo y control del dolor Baja hiperalgesia/sensibilidad al dolor
<b>Grupo 2</b>	Valores elevados de depresión y ansiedad Valores más elevados de catastrofismo y más bajos de control percibido sobre el dolor Valores más altos de hiperalgesia
<b>Grupo 3</b>	Niveles normales de depresión y ansiedad Muy bajos niveles de catastrofismo y el más elevado control percibido sobre el dolor Elevada hiperalgesia y sensibilidad al dolor

Más posteriormente, otros autores han desarrollado nuevos criterios de clasificación de la gravedad. En España se ha desarrollado y validado el Índice Combinado de Afectación en Fibromialgia (ICAF), un cuestionario de 59 ítems (ver Anexo 10) (Vallejo 2010, Vallejo 2011).

El ICAF es una herramienta para evaluar la gravedad de la FM basada en sus manifestaciones clínicas más prevalentes, obteniéndose una puntuación total de la gravedad

global, donde puntuaciones más altas representan mayor gravedad de la enfermedad y sus consecuencias en la vida del paciente.

El cuestionario ICAF también proporciona información sobre aspectos emocionales, físicos y de afrontamiento (activo, pasivo y total) del paciente. El factor emocional enfatiza el papel de los aspectos emocionales tales como la ansiedad y depresión; el factor físico evalúa el dolor, la fatiga, la calidad del sueño y la capacidad funcional; el afrontamiento activo incluye estrategias de afrontamiento positivas, y el afrontamiento pasivo identifica a un grupo de pacientes particularmente graves.

No ha sido hasta más recientemente que se han establecido los puntos de corte que permiten clasificar de forma sencilla a los pacientes con FM según su nivel de gravedad (ausencia, leve, moderada y grave), permitiendo también establecer mejor el pronóstico y predecir la respuesta al tratamiento.

Los tres puntos de corte establecidos son: ausencia de FM < 34; leve 34–41; moderada 41–50 y grave > 50 (Rivera 2014).

Al tratarse de un cuestionario subjetivo cumplimentado por el paciente, no es un instrumento útil para determinar la gravedad en la evaluación de la capacidad para trabajar.

### ***Eficacia de los tratamientos disponibles para la fibromialgia***

A continuación, se resume narrativamente la evidencia disponible hasta la fecha para los diversos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos propuestos para la FM. En cada uno de ellos, se describe por una parte la evidencia presentada en los documentos de partida de este informe (Informe de ETS AQuAS y GPC del MSPSI, ambos publicados en el 2011) y, de otra, la nueva evidencia detectada, publicada con posterioridad y hasta la fecha.

Ambos documentos utilizan los criterios del sistema SIGN para evaluar los niveles de evidencia y para establecer los grados de recomendación (Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Sign 50. A guideline developer's handbook. Edinburgh. United Kingdom: NHS. Quality Improvement Scotland; 2008). Por el contrario, UpToDate utiliza el abordaje GRADE (Grading the Quality of Evidence and the Assessment of Recomendations) para clasificar los niveles de evidencia y establecer grados de recomendación.

### **INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS**

En este apartado (y a lo largo de todo el informe), se han considerado todas las intervenciones farmacológicas para las cuales se ha identificado evidencia, aunque actualmente ningún fármaco tiene indicación específica para fibromialgia en España por la Agencia Española del Medicamento.

#### **Antidepresivos (ATD)**

► **AQuAS/MSPSI (2011):** Apoyan la utilidad de los ATD para tratar el dolor en la FM, a partir de varias RS con metanálisis publicados. Los más eficaces serían la amitriptilina (también para el sueño y fatiga) y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina - IRNS (duloxetina también el sueño) (recomendación Grado A).



► **Actualización (2016):** En pacientes con enfermedad moderada-grave que no responden a ejercicio y medidas educacionales, se recomienda añadir tratamiento con ATD (especialmente, amitriptilina, duloxetina, milnaciprán) o pregabalina (un antiepiléptico) para tratar los síntomas, comenzando con dosis bajas (recomendación Grado 1A). Un metanálisis de comparaciones indirectas sugiere que el efecto con amitriptilina es mayor, sin haber diferencias en la aceptabilidad entre los tratamientos (UpToDate 2016).

Se sugiere iniciar tratamiento con dosis bajas (10 mg) de amitriptilina por la noche (1-3 horas antes de acostarse) e incrementar gradualmente la dosis 5 mg cada dos semanas hasta alcanzar la dosis mínima suficiente (25-50 mg) (recomendación Grado 2B) (UpToDate 2016).

La dosis de amitriptilina puede verse limitada por los efectos adversos (efectos anticolinérgicos leves pero comunes y molestos), especialmente en pacientes de edad avanzada. En pacientes con síntomas leves o moderados, la ciclobenzaprina puede ser una alternativa a la amitriptilina. En los pacientes que no responden a dosis bajas de amitriptilina o que no la toleran, la elección del tratamiento con ATD debe individualizarse considerando las preferencias del paciente, los síntomas predominantes y las comorbilidades (UpToDate 2016).

Así, en los pacientes donde predomina la fatiga severa, se sugiere el uso de un IDRS (inhibidor dual de la recaptación de serotonina), como por ejemplo la duloxetina (20-30 mg con el desayuno, aumentando gradualmente hasta 60 mg/día) o milnaciprán (12,5 mg por la mañana, aumentando gradualmente hasta 50 mg c/12 según tolerancia) (recomendación Grado 2C).

En cambio, en los pacientes donde predominan los trastornos graves del sueño, se sugiere el uso de pregabalina al acostarse (recomendación Grado 2C). El tratamiento debe iniciarse con dosis de 25-50 mg, aumentando progresivamente según tolerancia hasta 300-450 mg/día. La gabapentina es una alternativa aceptable para los pacientes para los cuales el elevado coste o los problemas de acceso a la pregabalina es una limitación (UpToDate 2016).

Se identificaron dos RS no incluidas en UpToDate 2016, una que compara los tres ATD más utilizados y recomendados en el tratamiento inicial de la FM (amitriptilina, duloxetina y milnaciprán) (Häuser 2011) y otra revisión Cochrane que evalúa los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Häuser 2013).

Los tres fármacos fueron superiores a placebo en cuanto a mejoría del dolor, fatiga, sueño y calidad de vida, excepto duloxetina también para la fatiga, milnaciprán para calidad del sueño y amitriptilina para la calidad de vida. Su aceptabilidad es similar.

Comparando entre los fármacos (comparaciones indirectas), amitriptilina fue superior a duloxetina y milnaciprán en la reducción del dolor, alteraciones del sueño, fatiga y limitaciones de calidad de vida. No obstante, la calidad de los estudios con amitriptilina es inferior y su menor duración (3 meses versus 6 meses con duloxetina y milnaciprán). En consecuencia, amitriptilina no puede considerarse como único fármaco de referencia para la

FM debido a las limitaciones metodológicas de los estudios. La elección del tratamiento debe individualizarse.

En cuanto a los ISRS, existe evidencia de que son mejores que placebo para el tratamiento de los síntomas clave de la FM, pero las limitaciones metodológicas de los estudios limitan las conclusiones. Pueden considerarse para tratar la depresión en pacientes con FM, aunque debe tenerse en cuenta el riesgo de suicidio observado en adultos jóvenes.

### **Amitriptilina**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** Ambos documentos coinciden en que existe evidencia consistente a favor de la eficacia de la amitriptilina a dosis de 25 a 50 mg/día en el dolor, trastornos del sueño y la fatiga en pacientes adultos con FM. También que produce una sensación global de mejoría desde la perspectiva del médico y del propio paciente. Ambos recomiendan su uso (recomendación Grado A).

▶ **Actualización (2016):** Ver comentario anterior (ATD). Se recomienda iniciar con dosis bajas de amitriptilina (5-10 mg 1 a 3 horas antes de acostarse) e incrementar 5 mg cada dos semanas hasta alcanzar la dosis final más adecuada para el paciente, en función de la eficacia y la tolerabilidad, tratando de mantener siempre la dosis más baja posible. Una dosis de 20-30 mg suele ser adecuada en la mayoría de pacientes, sin exceder la dosis de 75 mg. La desipramina, un antidepresivo tricíclico menos estudiado en FM, puede ser una alternativa a la amitriptilina gracias a sus menores efectos anti-colinérgicos (UpToDate 2016).

En pacientes que no responden a dosis bajas de tricíclicos o que no toleran los efectos adversos, se sugiere intentar con pregabalina, duloxetina o milnaciprán, en función del patrón de síntomas predominantes. Aunque también podrían utilizarse como alternativa a la amitriptilina como tratamiento inicial (UpToDate 2016).

Se identificaron dos RS no incluidas en UpToDate 2016. Una ya se comentó anteriormente (ver ATD), donde se analiza la eficacia comparativa de la amitriptilina con otros ATD habituales que se proponen como tratamiento de primera línea de la FM (Häuser 2011). La otra RS Cochrane trata específicamente de la amitriptilina en la FM (Moore 2015). Más conservadora en sus conclusiones que otras revisiones, remarca las limitaciones en la calidad de la evidencia en apoyo de su eficacia, con riesgo de sobrestimar los beneficios, aunque tiene a su favor los muchos años de experiencia en su uso con resultados satisfactorios.

### **Ciclobenzaprina**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** Se concluye que existe evidencia suficiente de que la ciclobenzaprina reduce el dolor a corto plazo y mejora el sueño, por lo tanto, puede recomendarse para el tratamiento de estos síntomas en pacientes con FM (recomendación Grado A).

▶ **Actualización (2016):** Ciclobenzaprina puede ser una alternativa a amitriptilina en pacientes con síntomas leves o moderados. Se tuvo en cuenta un ECA adicional (Moldofsky

2011) que comparó ciclobenzaprina versus placebo, con resultados favorables (UpToDate 2016).

No se encontró ninguna RS específica no incluida en UpToDate 2016. Una RS sobre amitriptilina menciona que en los estudios que la comparan con ciclobenzaprina no hubo diferencias significativas.

### **Duloxetina**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** Se concluye que existe evidencia suficiente sobre la eficacia de duloxetina para reducir el dolor, mejorar el sueño, el estado de ánimo, la calidad de vida y la capacidad funcional en pacientes con FM. Por tanto, puede recomendarse su uso para el tratamiento de estos síntomas (recomendación Grado A).

▶ **Actualización (2016):** Ver comentario sobre ATD más arriba. Se consideran tres RS adicionales, dos de ellas Cochrane (Häuser 2011, Häuser 2013, Lunn 2014). Concluye que, en los pacientes que no responden o que no toleran dosis bajas de amitriptilina, o en pacientes cuyo síntoma predominante es fatiga severa, o que presentan síntomas de depresión que requiere de tratamiento adicional al del dolor, se sugiere el uso de duloxetina en lugar de amitriptilina (UpToDate 2016).

Se identificaron 3 RS no incluidas en UpToDate 2016, dos de ellas Cochrane. Una de ellas sobre la eficacia comparativa de amitriptilina, duloxetina y pregabalina ya se ha comentado anteriormente (ver ATD) (Häuser 2011). Otra revisión específica de duloxetina que incluye 6 ECA en pacientes con FM concluye que duloxetina es efectiva para reducir el dolor. Este efecto se lograría con una mejoría más sustancial de los síntomas mentales que del dolor físico somático. También existe alguna evidencia de que se logra un alivio del dolor asociado con síntomas depresivos, aunque la magnitud del efecto no es sustancial. Los efectos adversos son frecuentes, cuanto mayor es la dosis, pero raramente son graves (Lunn 2014). La tercera RS evalúa los IRSN e incluye 5 ECA con duloxetina. La mejora observada en el dolor respecto a placebo fue pequeña, mientras que la mejoría en la fatiga o calidad de vida no fue sustancial. No mostraron efecto en el sueño. Hubo mayor tasa de suspensión de tratamiento por efectos adversos (náuseas, boca seca, constipación, cefalea, somnolencia, mareo e insomnio) (Häuser 2013).

### **Milnaciprán**

▶ **AQuAS (2011):** En base a dos ECA, se concluye que milnaciprán (200 mg/día) mejora de forma significativa el dolor y el funcionamiento global comparado con placebo. No se hace ninguna recomendación específica. La Guía de MSPSI no hace ninguna mención de este tratamiento.

▶ **Actualización (2016):** Ver comentario sobre ATD más arriba. UpToDate considera cuatro ECA adicionales y varios estudios de seguimiento a largo plazo que refuerzan la conclusión de que milnaciprán mejora significativamente el dolor y el bienestar general, y que el efecto se mantiene en pacientes con tratamiento continuado durante 1 año (UpToDate 2016).

Se identificaron tres RS no incluidas en UpToDate 2016, una de las cuales consiste en la comparación de amitriptilina, duloxetina y pregabalina ya comentada anteriormente (ver

ATD) (Häuser 2011). Otra revisión evalúa los IRSN (inhibidor de la re-captación de serotonina y norepinefrina) e incluye 5 ECA con milnaciprán (Branco 2010, Arnold 2010, Branco 2011, Goldenberg 2010, Arnold 2013). Al igual que duloxetina, la mejoría observada en el dolor con milnaciprán versus placebo fue pequeña, mientras que la mejoría en la fatiga o calidad de vida no fue sustancial. No hubo diferencias en el sueño. Hubo una mayor tasa de suspensión del tratamiento por efectos adversos (náuseas, boca seca, constipación, cefalea, somnolencia, mareo e insomnio) (Häuser 2013). Finalmente, una tercera RS Cochrane específica sobre milnaciprán que incluye 6 ECA muestra que milnaciprán (100-200 mg) es efectivo en reducir el dolor de forma sustancial en una pequeña proporción de pacientes. Los estudios disponibles posible-mente estén sobrestimando su eficacia (Cording 2015).

### **Fluoxetina**

► **AQuAS/MSPSI (2011):** La evidencia sobre el efecto de fluoxetina (a dosis de 20-80 g/día) sobre el dolor, el sueño y la fatiga es contradictoria, por lo que no se recomienda su uso (recomendación Grado A en contra).

En el informe de AQuAS 2011 sí se comenta un ECA en pacientes con síntomas de depresión, donde la combinación de fluoxetina más amitriptilina fue más eficaz que el tratamiento con fluoxetina o amitriptilina en monoterapia.

► **Actualización (2016):** UpToDate no parece identificar nueva evidencia adicional y concluye que los resultados observados con fluoxetina son contradictorios. Únicamente se menciona su potencial uso en pacientes no respondedores a ATD en monoterapia. En esta circunstancia, se sugiere la terapia combinada con un ISRS (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) como fluoxetina o un IRSN (inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina) junto con dosis bajas de amitriptilina. Esta sugerencia se basa en experiencia clínica y en el ECA de 1996 ya incluido en AQuAS 2011 (UpToDate 2016).

Se identifica una revisión Cochrane no incluida en UpToDate 2016 sobre ISRS que incluye 7 ECA en FM, todos con riesgo de sesgo, y tres de ellos específicamente con fluoxetina (Walitt 2015). No obstante, la revisión comenta acerca de los ISRS en conjunto. El tratamiento con ISRS redujo el dolor (aunque no en una magnitud muy relevante) y los síntomas de depresión, pero no mejoró la fatiga y el sueño. Podrían ser una opción para tratar pacientes con FM y depresión.

### **Otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**

► **AQuAS (2011):** Menciona que paroxetina mejora las puntuaciones globales del FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) pero no del dolor (1 ECA). Con citalopram (2 ECA) no se observa ningún beneficio. No se hace ninguna recomendación específica. La Guía de MSPSI no hace ninguna mención de estos tratamientos.

► **Actualización (2016):** UpToDate incluye una nueva RS Cochrane (Walitt 2015) con 7 ECA de ISRS (2 con citalopram, 2 con paroxetina y 3 con fluoxetina), todos ellos con riesgo de sesgo. La revisión concluye que el tratamiento con ISRS redujo el dolor ( $\geq 30\%$  de pacientes mejoran dolor) aunque no en una magnitud muy relevante. Los ISRS no parecen mejorar la fatiga ni el sueño, aunque sí la depresión. Son bien tolerados. No se hace

ninguna recomendación específica, aunque se sugiere que podrían ser una opción para tratar pacientes con FM y depresión (UpToDate 2016). No se identificó ninguna otra revisión posterior.

### **Venlafaxina**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** No se hace ninguna mención a venlafaxina.

▶ **Actualización (2016):** Ver comentario sobre ATD más arriba. UpToDate menciona que, generalmente, no se usa la venlafaxina (IRSN) para el tratamiento de los síntomas de la FM, ya que los datos disponibles son muy limitados y su vida media es mucho más corta en comparación con otros IRSN. No obstante, por su bajo coste y efectos similares a otros IRSN (duloxetina y milnaciprán), podría ser una opción a los mismos cuando su uso esté justificado (UpToDate 2016).

Por otra parte, se identificó una RS adicional sobre venlafaxina, no incluida en UpToDate 2016 (VanderWeide 2015), que incluye 5 ECA (solo uno doble-ciego). En el contexto de una evidencia disponible limitada, venlafaxina parece ser moderadamente efectiva para el tratamiento de la FM. La mayoría de los estudios identificados mostraron algún beneficio y buena tolerabilidad. Por su bajo coste, podrían ser una alternativa a otros antidepresivos más caros, pero se necesitan más estudios de calidad.

### **Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO)**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** No se hace ninguna mención a los IMAO.

▶ **Actualización (2016):** Se identificó una RS Cochrane específica sobre los IMAO con solo 2 ECA (Tort 2012). Los datos sugieren un efecto limitado de los IMAO sobre los síntomas de la FM. Aunque se observó un efecto moderado en el dolor y pequeño en los puntos dolorosos, estos resultados deben tomarse con precaución ya que se trata solo de dos ECA pequeños y con riesgo de sesgo.

### **Combinación de antidepresivos**

▶ **AQuAS (2011):** Ver comentario sobre fluoxetina más arriba. Se comenta que una opción razonable en pacientes con FM y comportamiento depresivo es utilizar la combinación de ATC e ISRS o bien un inhibidor dual IRNS. No obstante, ni AQuAS ni el MSPSI hacen ninguna recomendación específica al respecto.

▶ **Actualización (2016):** UpToDate sugiere que, en los pacientes que no responden al tratamiento con ATD en monoterapia, se utilice terapia combinada en lugar de cambiar de ATD o de añadir analgésicos o continuar con la monoterapia (recomendación Grado 2B). La selección de los ATD para la terapia combinada debe guiarse por los síntomas predominantes en cada paciente (UpToDate 2016). No se identificaron RS más recientes.

### **Antiepilépticos**

#### **Pregabalina**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** Concluyen que pregabalina (dosis 450-600 mg/día) reduce significativamente el dolor, y a dosis más bajas (150-300 mg/día) mejora el sueño, la fatiga y

la calidad de vida. Por tanto, puede recomendarse para el tratamiento de estos síntomas en pacientes con FM (recomendación Grado A).

► **Actualización (2016):** Ver comentarios sobre ATD más arriba. Incorpora tres RS adicionales, dos de ellas Cochrane. Concluye que la pregabalina (5 ECA) es el único antiepiléptico para el que existe una evidencia convincente acerca de su efecto beneficioso en FM (dolor, sueño y calidad de vida). No parece tener un efecto en la fatiga ni tampoco en la depresión o ansiedad (UpToDate 2016).

Se identificaron dos RS Cochrane no incluidas en UpToDate 2016, una de ellas con diseño de revisión global (overview) (Wiffen 2013) y otra revisión sistemática específica sobre los antiepilépticos en la FM (Üçeyler 2013). Hay alguna evidencia de la eficacia de pregabalina (especialmente con la dosis 450 mg) para el alivio del dolor en FM (5 ECA), aunque solo una minoría de pacientes presenta un beneficio importante (la mayoría moderado o sobretodo trivial). Las conclusiones de la revisión específica son similares, observando un pequeño beneficio con pregabalina en el dolor y trastornos del sueño, pero no en la fatiga. Las interrupciones por causa de los efectos adversos fueron más frecuentes con paroxetina, siendo los mareos los más frecuentes.

### **Gabapentina**

► **AQuAS/MSPSI (2011):** Aunque se reconoce la evidencia acerca de su eficacia para reducir el dolor y mejorar el sueño en pacientes con FM, no se recomienda su uso, siendo necesario realizar más estudios que confirmen su efecto sobre el dolor (recomendación Grado C en contra).

► **Actualización (2016):** UpToDate incorpora tres RS adicionales sobre antiepilépticos, dos de ellas Cochrane. La evidencia sobre gabapentina es mucho más limitada (1 ECA) que para pregabalina (5 ECA). Gabapentina puede ser una alternativa a pregabalina cuando el coste de la medicación o barreras para el acceso al fármaco pueden ser una limitación importante (UpToDate 2016).

Se identificaron dos RS Cochrane no incluidas en UpToDate 2016, una global (overview) (Wiffen 2013) y otra específica sobre los antiepilépticos en la FM (Üçeyler 2013). En ambos casos, se concluye que la evidencia disponible sobre gabapentina para el dolor en pacientes con FM es muy limitada (1 ECA, con resultados favorables) (Arnold 2007), lo que no permite alcanzar ninguna conclusión firme acerca de su uso en esta patología.

### **Lacosamida**

► **AQuAS/MSPSI (2011):** No se menciona.

► **Actualización (2016):** Se identificaron dos RS Cochrane, una global (overview) (Wiffen 2013) y otra específica sobre los antiepilépticos (Üçeyler 2013) en la FM. En ambos casos, se concluye que la evidencia disponible sobre lacosamida para el dolor en pacientes con FM es muy limitada (1 ECA, con resultados favorables), lo que no permite alcanzar ninguna conclusión firme acerca de su uso en esta patología.



## **Analgésicos**

### **Tramadol**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** Hay moderada evidencia sobre el efecto del tramadol para el manejo del dolor como fármaco único o combinado con el paracetamol (recomendación Grado B).

▶ **Actualización (2016):** En pacientes no respondedores que requieren el uso adicional de analgésicos, se puede considerar el uso adicional temporal de tramadol y/o paracetamol (o también AINE o corticoides) en la fase de exacerbación del dolor. La evidencia disponible sobre su eficacia en la FM es muy limitada (3 ECA). No se hace ninguna recomendación específica (UpToDate 2016). No se identificaron RS más recientes sobre esta intervención, excepto una revisión de experto con los mismos estudios ya identificados anteriormente.

### **Paracetamol**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** Ver comentario de tramadol más arriba. La Guía de MSPSI 2011 agrega que «aunque no hay ningún ECA comparado con placebo que analice la eficacia del paracetamol en FM, parece razonable la utilización de este fármaco por razones de tolerancia y seguridad» (recomendación Grado D).

▶ **Actualización (2016):** Ver comentario de tramadol más arriba (UpToDate 2016). No se identificaron RS más recientes.

## **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)**

### **Ibuprofeno/naproxeno**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** No hay evidencia de que los AINE (naproxeno e ibuprofeno) sean efectivos cuando se administran solos en pacientes con FM. Mientras que el informe de ETS de la AQuAS no recomienda su uso para el tratamiento de los síntomas (recomendación Grado D en contra), la Guía de MSPSI concluye que «pueden ser útiles como adyuvantes analgésicos cuando se combinan con antidepresivos tricíclicos, ciclobenzaprina o benzodiazepinas» (recomendación Grado D).

▶ **Actualización (2016):** Comenta que varios ECA pequeños (todos ellos incorporados en AQuAS/MSPSI) no han podido demostrar que los AINE sean efectivos y mejores que placebo. No obstante, podrían tener un efecto beneficioso sinérgico sobre el dolor cuando se combinan con medicamentos de acción central (ATD o antiepilépticos). También pueden proporcionar un beneficio adicional en pacientes con dolor nociceptivo causado por la artritis u otras patologías (UpToDate 2016). No se identificó ninguna RS sobre esta intervención ni tampoco nuevos estudios.

## **Glucocorticoides**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** Solo se identificó 1 ECA con prednisona. No se recomiendan los glucocorticoides para el tratamiento de los síntomas de la FM ya que ningún estudio avala su eficacia en este trastorno y, además, en tratamientos continuados la aparición de efectos secundarios es frecuente (recomendación Grado D en contra).

▶ **Actualización (2016):** Comenta que no hay evidencia de que en la FM exista una inflamación de tejidos para justificar el uso de glucocorticoides, especialmente teniendo en cuenta los potenciales efectos adversos de un uso crónico (UpToDate 2016). No se identificó ninguna RS sobre esta intervención ni tampoco nuevos estudios.

## **Otros fármacos**

### **Lidocaína inyectable**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** No hay suficiente evidencia para recomendar la lidocaína inyectable para el tratamiento de los síntomas de FM (recomendación Grado C en contra).

▶ **Actualización (2016):** No se identificó ninguna RS sobre esta intervención ni tampoco nuevos estudios.

### **Opioides mayores y ketamina**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** No hay suficiente evidencia para recomendar los opioides mayores o la ketamina para el tratamiento de los síntomas de la FM (recomendación Grado D en contra).

▶ **Actualización (2016):** Identifica dos RS adicionales (una de ellas Cochrane) y un documento de posicionamiento de la Academia Americana de Neurología. Concluye que no hay evidencia de que los opioides sean efectivos para el tratamiento de los síntomas de la FM, mientras que numerosos reportes sugieren que afectan negativamente los resultados. En el mismo sentido, la Academia Americana de Neurología concluyó que los riesgos del uso crónico de los opioides (tales como sobredosis, abuso, fractura, infarto de miocardio y disfunción sexual) contrarrestan los potenciales beneficios de este tipo de medicamentos (UpToDate 2016). No se identificaron RS más recientes.

### **Hormona del crecimiento (HC)**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** Concluyen que son necesarios más estudios para corroborar el beneficio de la HC apuntado por 3 ECA y no se recomienda su uso en la práctica clínica habitual para el tratamiento de los síntomas de la FM (recomendación Grado C).

▶ **Actualización (2016):** UpToDate incluye un reciente ECA (2012) adicional donde sus autores concluyen que la adición de HC al tratamiento estándar en mujeres con FM y niveles deficientes de HC fue beneficioso (dolor y fatiga). No obstante, lo clasifica como un tratamiento investigacional (UpToDate 2016). No se identificó ninguna RS sobre esta intervención.

### **Oxibato gamma-hidroxi-butirato (GHB)**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** Mencionan un ECA (2009) donde el tratamiento con GHB fue bien tolerado y mejoró los síntomas de la FM (dolor, sueño y fatiga). El informe de evaluación de ETS de la AQuAS plantea dudas acerca de la aplicabilidad de los resultados a la práctica clínica ya que los pacientes deben abstenerse de tratamiento con ATD, relajantes musculares, opiáceos y alcohol, y necesitan una dosis nocturna que interrumpe el sueño. Por otra parte, la Guía del MSPSI no recomienda su uso en la práctica clínica habitual (recomendación Grado C) y lo considera un tratamiento investigacional.



► **Actualización (2016):** UpToDate incluye tres ECA adicionales posteriores que muestran una mejoría significativa de los síntomas de la FM (sueño, dolor y fatiga). No obstante, considera este tratamiento como investigacional (UpToDate 2016). No se identificó ninguna RS sobre esta intervención.

### **Modafinilo**

► **AQuAS (2011):** Menciona dos ECA pequeños y con limitaciones de diseño que informan efectos favorables de modafinilo.

► **Actualización (2016):** No se identificó ninguna RS sobre modafinil.

### **Nabilona (cannabinoides) oral**

► **AQuAS/MSPSI (2011):** En total se comentan 2 ECA donde se observa una mejoría en el dolor con nabilona. No obstante, se concluye que son necesarios más estudios para corroborar el beneficio de nabilona y no se recomienda su uso en la práctica clínica habitual para el tratamiento de los síntomas de la FM (recomendación Grado C).

► **Actualización (2016):** A partir de los mismos estudios, UpToDate concluye que «nabilona puede tener algún efecto beneficioso sobre el sueño en la FM, pero el impacto sobre el dolor es incierto» (UpToDate 2016).

Se identificó una RS adicional sobre cannabinoides no incluida en UpToDate 2016, que incluye 2 ECA realizados en pacientes con FM. La baja calidad y cantidad de evidencia disponible sobre los cannabinoides en el dolor crónico refractario asociado a patologías que cursan con dolor no permite hacer recomendaciones para su uso clínico. Sin embargo, se podría considerar una pauta breve de nabilona en aquellos pacientes con FM y que son refractarios a otros tratamientos bien establecidos y recomendados por las guías, dentro del contexto de un abordaje multicomponente. El tratamiento continuado con nabilona debería guiarse con unos objetivos terapéuticos preestablecidos (dolor, sueño y/o funcionalidad) y prestando mucho cuidado a los efectos adversos.

### **Memantina**

► **AQuAS/MSPSI (2011):** No se menciona.

► **Actualización (2016):** UpToDate identifica 1 ECA (2014) con resultados positivos sobre el dolor a 1, 3 y 6 meses. Se considera como un tratamiento investigacional (UpToDate 2016). No se identificaron RS más recientes.

### **Melatonina**

► **AQuAS/MSPSI (2011):** No se menciona.

► **Actualización (2016):** UpToDate identifica 1 pequeño ECA (2014) donde el tratamiento de melatonina, sola o combinada con amitriptilina, redujo el dolor. Se considera como un tratamiento investigacional (UpToDate 2016). No se identificaron RS más recientes.

## **Pramipexol**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** No se menciona.

▶ **Actualización (2016):** UpToDate comenta 1 ECA (2005) de pramipexol, un agonista dopaminérgico, que redujo el dolor después de 14 semanas. Se considera como un tratamiento investigacional, aunque se sugiere limitar el uso de pramipexol en pacientes con FM que son refractarios a tratamientos bien establecidos (UpToDate 2016). No se identificaron RS más recientes.

## **Esreboxetina**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** No se menciona.

▶ **Actualización (2016):** UpToDate comenta 1 ECA (2010) con esreboxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de la norepinefrina (ISRN), que mostró un efecto beneficioso en el dolor y funcionalidad. Se considera como un tratamiento investigacional (UpToDate 2016). No se identificaron RS más recientes.

## **Quetiapina**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** No se menciona.

▶ **Actualización (2016):** UpToDate comenta 1 ECA reciente (2014) con fumarato de quetiapina de liberación retardada (1 día), que mejoró las puntuaciones de depresión y tuvo un modesto efecto beneficioso en el dolor y la calidad de vida, en pacientes con FM y depresión mayor. Se considera como un tratamiento investigacional (UpToDate 2016). No se identificaron RS más recientes.

## **Naltrexona**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** No se menciona.

▶ **Actualización (2016):** UpToDate comenta 1 ECA piloto (2013) que encontró que dosis bajas de naltrexona redujo el dolor, mejoró la satisfacción general y el estado anímico, pero no la fatiga o el sueño. Se considera como un tratamiento investigacional (UpToDate 2016). No se identificaron RS más recientes.

## **Suplementos de creatina**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** No se menciona.

▶ **Actualización (2016):** UpToDate comenta 1 ECA y una serie que no demostraron ningún beneficio de los suplementos de creatinina en el dolor, función cognitiva, sueño, condición aeróbica o calidad de vida, a pesar de algunos cambios en la fuerza muscular. Se considera como un tratamiento investigacional (UpToDate 2016). No se identificaron RS más recientes.

## **Suplementos de Vitamina D**

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** No se menciona.

► **Actualización (2016):** UpToDate comenta un ECA (2014) con resultados positivos en el dolor y la funcionalidad. No obstante, se considera como un tratamiento investigacional (UpToDate 2016). No se identificaron RS más recientes.

## INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS

### Terapia psicológica

► **AQuAS/MSPSI (2011):** No se menciona.

► **Actualización (2016):** El autor del capítulo de UpToDate concluye que las intervenciones psicológicas deberían estar integradas dentro de un tratamiento multidisciplinar que también contemple el uso de fármacos, educación del paciente y ejercicio. El rol de las terapias psicológicas, en particular la terapia cognitivo conductual (TCC), en el manejo de la FM está bien apoyado por la evidencia procedente de diversos RS, ECA y estudios observacionales. Otras técnicas psicológicas que resultan también útiles incluyen el *mindfulness*, terapias de relajación, *biofeedback*, terapia conductual e intervenciones educativas (UpToDate 2016).

Otra RS de 2015, que incluye 61 estudios y 4.234 participantes, evaluó las terapias psicológicas, concluyendo que son efectivas en mejorar la función física, dolor y estado de ánimo, en comparación con el tratamiento habitual, aunque la calidad global de la evidencia era baja (UpToDate 2016).

Se identificó una RS adicional (Glombiewski 2010) no incluida en UpToDate 2016, que evaluó la terapia psicológica para FM. La revisión incluyó 23 ECA que evaluaron una variedad de intervenciones (8 TCC, 8 técnicas de relajación, 6 terapia educativa, 5 terapia conductual, 2 *mindfulness* y 1 EMDR (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*)). Globalmente, el tratamiento psicológico versus control tuvo un pequeño efecto en la reducción del dolor, en la mejoría de la calidad del sueño, depresión, estado funcional y catastrofización. Todas las diferencias fueron significativas, aunque el tamaño del efecto observado se juzgó como pequeño a moderado. Un análisis adicional sugiere que estas estimaciones del efecto son fiables y no sesgadas. Cuando se comparan tratamientos psicológicos distintos entre sí, la TCC fue mejor significativamente que otros tratamientos psicológicos a corto plazo para reducir el dolor.

Los resultados sugieren que las intervenciones psicológicas para la FM son intervenciones prometedoras comparables al efecto a corto plazo que se obtiene con el tratamiento farmacológico. Su efecto estable a largo plazo indica que las intervenciones psicológicas son mejores que otras intervenciones no farmacológicas con un efecto sólo a corto plazo. Los efectos de los tratamientos psicológicos para la FM son pequeños, pero robustos comparado con otros tipos de tratamientos.

### Terapia cognitivo conductual (TCC)

► **AQuAS/MSPSI (2011):** Existe sólida evidencia a partir de varias RS sobre el efecto beneficioso de la TCC sobre el control del dolor, el malestar físico y el estado de ánimo de los pacientes con FM (recomendación Grado A). Hay también evidencia sobre el efecto de la TCC en la reducción del número de visitas médicas.

► **Actualización (2016):** Respecto a la TCC, una RS de 2010 (ya citada en el informe de AQuAs 2011) con 23 ECA y 2.031 pacientes encontró que la TCC produjo una mejoría significativa, aunque de magnitud pequeña, en el dolor, humor y discapacidad comparado con el grupo control al final del tratamiento y a largo plazo (mediana 6 meses). Por otro lado, un ECA mostró que la TCC es más costo-efectiva que el tratamiento habitual o la combinación de pregabalina y duloxetina (UpToDate 2016).

Se identificó una revisión Cochrane (Bernardy 2013) específica para la TCC, que incluyó 23 ECA. La TCC mostró un pequeño beneficio incremental comparado con el control en la reducción del dolor, estado de ánimo negativo y discapacidad al final del tratamiento (aproximadamente 12 semanas) y a largo plazo (aproximadamente 6 meses). La evidencia es de baja calidad (GRADE). Los efectos positivos al final del tratamiento se observaron en la modalidad de TCC cara a cara, no por vía internet o telefónica, así como cuando el grupo control no incluía una intervención activa como, por ejemplo, ejercicio aeróbico. En los estudios que incluían pacientes con ansiedad y depresión, sólo se observó un efecto positivo sobre el estado de ánimo, pero no en el dolor o la discapacidad al final del tratamiento.

UpToDate cita otras 2 RS (Hadhazy 2000 y Williams 2003) y 5 estudios sobre terapias psicológicas en apoyo a su recomendación, aunque sin realizar comentarios específicos acerca de ellos.

### **Otros tratamientos psicológicos**

► **MSPSI (2011):** Menciona 10 ECA sobre diversos métodos de relajación (entrenamiento autógeno, método de relajación de Jacobson, *biofeedback*). La Guía MSPSI concluye que los métodos de relajación utilizados de forma aislada con el único objetivo de controlar el dolor no han demostrado eficacia (recomendación Grado B).

Por otro lado, otras técnicas con algún ECA realizado son la hipnosis (2 ECA), las imágenes guiadas (3 ECA) y la intervención mediante escritura (2 ECA). A pesar de algunos resultados positivos, no hay todavía suficiente evidencia científica para recomendar la hipnosis, las imágenes guiadas o la intervención mediante escritura (recomendación Grado D).

► **Actualización:** Se han detectado varias RS adicionales que evalúan diversos tipos de terapia psicológica distintas a la TCC.

Una RS Cochrane sobre terapia mente-cuerpo (Theadom 2015) incluyó 61 estudios que evaluaban una variedad de terapias psicológicas. Si bien globalmente se observó que las terapias psicológicas en su conjunto son efectivas para mejorar la función física, el dolor y la baja autoestima en pacientes con FM en comparación con control habitual, la efectividad del *biofeedback*, *mindfulness*, terapia de movimiento y de relajación es incierta por causa de la calidad baja o muy baja de la evidencia. El número limitado de estudios disponibles y el uso inconsistente de las variables de resultado entre los estudios restringe el análisis.

Otra RS sobre terapia de relajación (Meeus 2015) incluyó 14 ECA, 11 de ellos en pacientes con FM. Seis ECA evaluaron imágenes guiadas/visualización en el dolor en pacientes con FM, mostrando un efecto beneficioso en tres. En cuanto a la funcionalidad (FIQ, *Fibromyalgia Impact Questionnaire*), un estudio de tres mostró un resultado favorable. Un

estudio evaluó fatiga con resultado positivo. Un programa de relajación muscular fue evaluado por 2 ECA sin resultados positivos versus el grupo control. El masaje fue más eficaz que la relajación muscular progresiva en reducir el dolor (autoreportado) y la fatiga (1 ECA). La relajación muscular con *biofeedback* y/o ejercicio fue más eficaz para reducir el número de puntos dolorosos comparado con una intervención informativa educativa. Para otras técnicas como entrenamiento autogénico de relajación muscular no hay evidencia de un beneficio.

Otra RS evaluó terapia basada en *body-awareness* (Courtois 2015), con 29 ECA que avaluaron una gran variedad de terapias manuales (*'hands-on'*) y no manuales (*'hands-off'*). Las terapias de conciencia corporal parecen tener un efecto favorable en el FIQ, dolor, ansiedad, depresión y la calidad de vida, aunque los resultados deben ser interpretados con mucha cautela por la falta de calidad de los estudios identificados. No es posible recomendar un tipo específico de terapia *body-awareness* (*'hands-on'* o *'hands-off'*), siendo necesario realizar más estudios de calidad.

Finalmente, una amplia revisión global (*overview*) (Lauche 2015) evaluó diversas formas de terapia alternativa y complementaria (CAM) en la FM, entre las cuales se hallaban diversas modalidades de terapia psicológica. Encontró resultados positivos consistentes para meditación e intervenciones basadas en *mindfulness*, hipnosis o imágenes guiadas y *biofeedback* con electromiograma (EMG), entre otras.

### **Ejercicio físico**

► **AQuAS/MSPSI (2011):** El informe de AQuAS comenta que hay suficiente evidencia sobre la eficacia de los programas de ejercicio físico aeróbico en el tratamiento de los síntomas de la FM. También, que hay evidencia de que añadir terapia vibratoria puede mejorar los resultados de los programas de ejercicio físico. Finalmente, que la evidencia de los programas de entrenamiento de fuerza y de flexibilidad parece positiva pero es insuficiente para recomendarlos. En resumen, el informe concluye que hay suficiente evidencia para recomendar los programas de ejercicio físico aeróbico (o cardiovascular) regular adaptados a las características de los pacientes y a la evolución de la enfermedad en el manejo de la FM (recomendación Grado B).

En cuanto a la Guía del MSPSI, concluye: “Se recomiendan programas de ejercicio físico aeróbico de bajo impacto, con una intensidad inicial baja o programas mixtos (combinando ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento muscular)” (recomendación Grado A). Y “Una alternativa serían los programas de ejercicios de fortalecimiento muscular” (recomendación Grado B).

► **Actualización (2016):** UpToDate incluye una RS Cochrane adicional sobre ejercicios de fortalecimiento y de flexibilidad (Busch 2013), dos RS sobre ejercicios (Häuser 2010, ya incluida en el informe de AQuAS 2011, y Neumann 2014) en tierra y agua respectivamente y varios ECA. Concluye que existe alguna evidencia de los beneficios del entrenamiento con ejercicios de fortalecimiento en la FM a partir de algunos estudios pequeños que han usado diferentes tipos de programa de entrenamiento de resistencia.

La revisión Cochrane trataba sobre entrenamiento con ejercicios de resistencia (Busch 2013) e incluyó 5 ECA. Existe evidencia de baja calidad que muestra que los ejercicios de

moderada a alta intensidad de resistencia mejoran el FIQ, dolor, sensibilidad dolorosa aumentada a estímulos externos (hiperalgesia/alodinia) y fuerza muscular. Existe evidencia de baja calidad que muestra que 8 semanas de ejercicios aeróbicos fueron superiores para mejorar el dolor versus el entrenamiento de resistencia de moderada intensidad. Existe evidencia de baja calidad que muestra que 12 semanas de entrenamiento de baja intensidad de resistencia fue superior a los ejercicios de flexibilidad en el dolor, FIQ y función.

UpToDate añade que algunos estudios han encontrado que los beneficios de un programa de fortalecimiento muscular son comparables a los programas de ejercicio aeróbico. Comenta también que un estudio longitudinal evaluó los beneficios de un programa de ejercicios de 6 meses a los 3 años, observándose una mejoría en diversos dominios de salud importantes (UpToDate 2016).

En conclusión, los ejercicios pueden producir un beneficio significativo en el dolor y la función, por lo que se recomienda el entrenamiento cardiovascular para pacientes con FM (recomendación Grado 1A). Las actividades aeróbicas de bajo impacto como son caminar deprisa, ir en bicicleta, nadar o los ejercicios en el agua son los que tienen mejores resultados. El tipo y la intensidad del programa deben individualizarse y estar basados en las preferencias del paciente así como la presencia de otras comorbilidades (UpToDate 2016).

Adicionalmente, se identificaron diversas RS sobre ejercicio, no incluidas en UpToDate 2016. Una revisión global (*overview*) evaluó una variedad de modalidades de ejercicio en pacientes con FM (Bidonde 2014). Incluyó 9 RS con un total de 60 ECA y encontró resultados positivos a favor de los ejercicios (diversas intervenciones) en dolor, función multidimensional y función física. En cambio, no había evidencia para las nuevas intervenciones (qigong, taichi).

Una segunda RS evaluó el ejercicio específicamente sobre la capacidad funcional aeróbica en pacientes con FM (García-Hermoso 2015). Incluyó 8 ECA (2 ejercicios de fuerza, 4 ejercicios aeróbicos, 2 mixtos). Concluye que los ejercicios aeróbicos y acuáticos, al menos dos veces por semana de 30-60 minutos de duración, son efectivos para mejorar la capacidad aeróbica funcional en pacientes con FM.

Una tercera RS evalúa la vibroterapia (Collado-Mateo 2015). Incluyó 8 ECA en 345 pacientes. La vibroterapia parece mejorar las medidas de resultado de los pacientes con FM: balance (3 ECA), dolor (1 ECA), calidad de vida (2 ECA), fatiga (3 ECA) e índice de discapacidad (FIQ) (3 ECA). El nivel de evidencia fue superior para el balance, calidad de vida, fatiga y discapacidad (FIQ). Los autores sugieren que la vibroterapia podría formar parte de un programa de ejercicios, aunque hace falta más investigación.

Una cuarta RS evaluó ejercicios de estiramiento muscular (de Lorena 2015), e incluyó 4 ECA. Se observó una mejoría significativa en cuanto al dolor así como en la calidad de vida y la condición física. No obstante, se trata de una RS de baja calidad.



## **Ejercicio físico en piscina de agua caliente y otras modalidades (hidroterapia, balneoterapia, spa)**

▶ **AQuAS (2011):** El informe concluye que hay suficiente evidencia para recomendar los ejercicios físicos de intensidad moderada en una piscina de agua caliente de forma regular ya que son eficaces para mejorar el dolor y la capacidad funcional del paciente con FM. No obstante, no hay estudios que demuestren que el beneficio del agua caliente sea superior al agua no caliente (recomendación Grado B).

▶ **Actualización (2016):** Las terapias de ejercicios en el agua parecen ser efectivas y posiblemente son comparables con las terapias de ejercicios en tierra. Respecto a la balneoterapia, datos más limitados sugieren que también pueden producir una mejoría en el dolor y la calidad de vida, aunque los beneficios decrecen con el seguimiento, por lo que se necesitan más estudios (UpToDate 2016).

Se identificó una RS de balneoterapia (BT) e hidroterapia (HT) (Naumann 2014) que incluyó 21 ECA (10 con BT y 11 con HT). Hay una evidencia moderada a fuerte de una reducción pequeña del dolor y de la calidad de vida con HT, sin un efecto en la depresión ni en el número de puntos sensibles. Por otra parte, hay una moderada evidencia de una reducción moderada a importante del dolor al final del tratamiento y en el número de puntos sensibles con BT, y una moderada evidencia de una mejoría intermedia en la calidad de vida, sin efectos en la depresión. Existe riesgo de estar sobreestimando los efectos de la HT y aún más de la BT, por lo que se necesitan más estudios de buena calidad y a largo plazo para confirmar estos resultados.

UpToDate menciona dos GPC (Israel y Alemania) (Ablin 2013, Winkelmann 2012) donde se recomienda el ejercicio en agua (diversas modalidades) y spa.

Una revisión global (*overview*) adicional (Lauche 2012) incluyó 3 RS sobre hidroterapia/spa con resultados positivos, aunque la calidad de la evidencia fue calificada como muy variable.

## **Educación del paciente**

▶ **AQuAS (2011):** El informe comenta que no hay evidencia del efecto beneficioso de la educación más allá de un año en pacientes con FM y que se deberían plantear estrategias de mantenimiento a largo plazo de la respuesta inicial obtenida. Los expertos clínicos destacan que, independientemente del nivel de evidencia demostrado en los ECA, la educación debe ser el primer paso en el tratamiento de un paciente con FM porque, desde su perspectiva, la información se considera un derecho esencial y, por parte del médico, existe la obligación ética de informar sobre el diagnóstico y las opciones terapéuticas. En consecuencia, el informe de evaluación de ETS de AQuAS aconseja incluir un programa educativo sobre la enfermedad en todos los pacientes afectados de FM (consenso, recomendar).

▶ **Actualización (2016):** Se comentan varios ECA donde se observa que la educación del paciente con FM disminuye las visitas médicas, la realización de pruebas de laboratorio e imagen o el consumo de fármacos. También se cita un estudio donde una intervención educativa intensiva de 1,5 días por parte de un equipo multidisciplinar resultó beneficiosa (un mes más tarde, los pacientes tenían significativamente menos dolor, mejor funcionalidad autoreportada, menos fatiga, rigidez, ansiedad y humor depresivo). Por otro lado, estudios

han mostrado que la educación centrada en el automanejo de la enfermedad, combinado con ejercicios, aumenta los beneficios de los ejercicios (UpToDate 2016).

Se identificó una RS de 5 ECA (Elizagaray-García 2016) no incluida en UpToDate 2016. De los 5 ECA, 4 presentaron una calidad metodológica buena. El análisis cualitativo muestra evidencia fuerte-moderada acerca de que la educación al paciente, en combinación con otras intervenciones basadas en el ejercicio terapéutico, ofrece resultados positivos en las variables de dolor, calidad de vida y funcionalidad.

### **Tratamiento multidisciplinar y tratamiento combinado multicomponente**

► **AQuAS/MSPSI (2011):** El informe comenta, en base a diversas RS y ECA identificados, que el tratamiento de la FM es más efectivo si se asocian algunas de las modalidades terapéuticas que han demostrado ser eficaces anteriormente citadas (ejercicios, TCC y educación del paciente), además del tratamiento farmacológico sintomático. Este abordaje multidisciplinar es importante para aquellos pacientes que por algún motivo no responden a intervenciones con un único componente, ya sea farmacológico o no.

En consecuencia, el informe de AQuAS recomienda la combinación de ejercicio físico con TCC o educación además del tratamiento farmacológico sintomático en el tratamiento de la FM, ya que se ha demostrado eficaz en el manejo del dolor y en la mejora de la calidad de vida y la capacidad física a corto plazo (recomendación Grado A).

También la Guía del MSPSI recomienda la combinación de ejercicio físico, estrategias de intervención cognitivo-conductual y fármacos en el tratamiento de pacientes con FM, ya que se ha demostrado eficaz en el manejo del dolor y en la mejora de la calidad de vida y la capacidad física (recomendación Grado A).

► **Actualización (2016):** UpToDate 2016 recomienda que en pacientes que no responden a un programa que incluye educación, ejercicios y tratamiento con fármacos (monoterapia), se utilicen intervenciones adicionales tales como tratamiento farmacológico combinado, intervenciones psicológicas y terapia física supervisada, y se considere también la consulta con otro especialista (UpToDate 2016).

Un metanálisis con 9 ECA y 1.119 pacientes con FM (incluido también en AQuAS/MSPSI 2011) (Häuser 2009) mostró beneficios significativos del tratamiento multicomponente (la intervención incluía al menos una terapia educacional o psicológica y terapia de ejercicios). La intervención redujo significativamente el dolor, la fatiga, los síntomas de depresión y mejoró la calidad de vida relacionada con la salud. Los pacientes también mejoraron su autoeficacia para el dolor al final del programa aunque no al final del seguimiento (mediana de 7 meses). La condición física mejoró tanto al final del tratamiento como al final del seguimiento. Tres ECA adicionales sobre manejo interdisciplinar de la FM demostraron una mejoría significativa en numerosos desenlaces (UpToDate 2016).

Finalmente, en un metanálisis en red (Nüesch 2013) que compara una variedad de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para la FM, los autores concluyen que la combinación de pregabalina o un SNRI (inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina) con una terapia multidisciplinar que incluya ejercicios y/o TCC es la más prometedora y debería ser evaluada mediante un ECA de calidad y suficiente tamaño (UpToDate 2016).



## **Acupuntura**

► **AQuAS/MSPSI (2011):** Ambos informes concluyen que no hay suficiente evidencia (o la evidencia existente es contradictoria) para recomendar la acupuntura como tratamiento en pacientes con FM, aunque algunos estudios demuestran una leve mejoría del dolor en estos pacientes (recomendación Grado C en contra).

► **Actualización (2016):** Se dispone de evidencia de dos RS adicionales, una de ella Cochrane, sobre acupuntura en FM y una amplia revisión global (*overview*) sobre las CAM que incluye también acupuntura. Algunos estudios, pero no otros, concluyen que la acupuntura es efectiva en comparación con técnicas simuladas (*sham*) para el alivio del dolor en pacientes con FM (UpToDate 2016).

Varias RS adicionales no incluidas en UpToDate 2016 han evaluado acupuntura. En una primera RS Cochrane (Deare 2013) con 9 ECA se encontró una baja a moderada evidencia que acupuntura (cualquiera) vs no tratamiento o tratamiento estándar mejora el dolor y la rigidez. En comparación con *sham*, no hay diferencias en la reducción del dolor, fatiga o mejoría del sueño o estado bienestar global. La electroacupuntura es probable mejor que la acupuntura manual en la reducción del dolor y bienestar global, sueño y fatiga. El efecto dura un mes, pero no a largo plazo. La acupuntura manual no mejoró el dolor ni la función física.

Otras RS con 9 estudios (Yang 2014) concluye que comparado con acupuntura simulada (*sham*) no hay suficiente evidencia de que la acupuntura activa sea más eficaz. Existe alguna evidencia de que la acupuntura es mejor que el tratamiento habitual farmacológico (amitriptilina o fluoxetina), pero los estudios presentan limitaciones metodológicas. Existe alguna evidencia de que la combinación de acupuntura con ejercicio y fármacos aumenta el umbral de dolor a corto plazo (3 – 6 meses), pero este efecto no se mantiene a largo plazo (12 a 24 meses).

Otra RS de acupuntura (Cao 2013) con 16 estudios de muy diversa calidad tampoco observó diferencias entre acupuntura vs *sham* acupuntura en la reducción del dolor. Electroacupuntura fue superior a *sham* electroacupuntura en la reducción del dolor. El metanálisis mostró que acupuntura fue mejor en cuanto a reducción del dolor (VAS, *Visual Analogue Scale*) que el tratamiento farmacológico con amitriptilina o ibuprofeno y en el número de puntos dolorosos. Resultados similares se observan en la RS sobre medicina tradicional china (Cao 2010) que incluye, pero no se limita, la acupuntura.

Finalmente, la revisión global (*overview*) sobre las CAM (Lauche 2015) incluye 4 RS que evaluaron acupuntura en FM y tres *overviews* que también incluyeron la acupuntura. Los resultados sobre la acupuntura fueron muy variables, con revisiones que encuentran una evidencia fuerte de efectos sobre el dolor, otras dos que no encuentran ninguna evidencia de un efecto y dos con resultados no concluyentes. La calidad de las revisiones era muy variable, dos de baja calidad y otras dos de alta calidad. Los autores concluyen que los resultados son contradictorios.

## **Terapias alternativas y complementarias (CAM)**

► **AQuAS/MSPSI (2011):** No se menciona.

► **Actualización (2016):** El autor del capítulo de UpToDate comenta que existe alguna evidencia que sugiere que taichi, yoga o acupuntura pueden producir algún beneficio en la FM (Langhorst 2013). Estas intervenciones pueden ser de particular interés para algunos pacientes, especialmente aquellos que desean evitar el uso de tratamiento farmacológico (UpToDate 2016).

Posteriormente, una amplia revisión global (*overview*) (Lauche 2015) evaluó diversas formas de terapias alternativas y complementarias en la FM, y encontró:

- **resultados positivos consistentes** para taichi, yoga, meditación e intervenciones basadas en *mindfulness*, hipnosis o imágenes guiadas, biofeedback con electromiograma (EMG) y balneoterapia/hidroterapia.
- **resultados inconsistentes** para el qigong, acupuntura, intervenciones de quiropraxia, biofeedback con electroencefalograma (EEG) y suplementos nutricionales
- **resultados no concluyentes** para la homeopatía y la fitoterapia.

### **Quiropraxia y masaje**

► **AQuAS/MSPSI (2011):** Ambos documentos coinciden en considerar que no se ha demostrado de forma suficiente el efecto beneficioso del tratamiento quiropráctico y del masaje en el tratamiento de la FM y, por tanto, no se recomienda su uso (recomendación Grado C en contra).

► **Actualización (2016):** UpToDate Incluye una RS adicional (Li 2014) sobre masaje en FM que incluyó 9 ECA que comparaban masaje (no combinado con otras intervenciones) vs cualquier control sin masaje. Concluye que el masaje por un tiempo de al menos 5 semanas de duración se asocia con un beneficio inmediato sobre el dolor, ansiedad y depresión comparado con las intervenciones de control. No obstante, la evidencia es limitada por causa del limitado tamaño de los estudios, la heterogeneidad de las técnicas de masaje utilizadas, la variedad de los controles y el corto seguimiento de los estudios, por lo que se necesitan más estudios adecuados (UpToDate 2016).

Se identificó una RS adicional (Yuan 2015) con 10 estudios que concluye que existe moderada evidencia que el masaje de liberación miofascial mejora los síntomas de FM (dolor, fatiga, rigidez, ansiedad, depresión y calidad de vida relacionada con la salud). El efecto sobre dolor, depresión y ansiedad es clínicamente importante, y se observan a corto y medio plazo. La evidencia disponible para las demás técnicas de masaje es muy limitada, aunque globalmente parecen mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con FM.

### **Reiki i qigong**

► **AQuAS/MSPSI (2011):** Ambos documentos establecen que no se ha demostrado la eficacia del Qi-Gong, Reiki y otras terapias naturales en el tratamiento de la FM (recomendación Grado C en contra). Sólo se cita un único ECA con Reiki y dos con qigong. Deben ser estudiadas rigurosamente antes de poder ser recomendadas para los pacientes con síntomas de dolor crónico.

► **Actualización (2016):** La revisión global de Lauche 2013 identifica una RS de ECA que compara Qigong con un grupo control, obteniendo una evidencia de baja calidad de una mejoría a corto plazo en el dolor, calidad de vida y calidad del sueño, así como una evidencia de muy baja calidad de una mejoría en la fatiga. En consecuencia, en este momento no puede recomendarse el qigong (UpToDate 2016). No se identificaron RS más recientes.

### **Homeopatía**

► **MSPSI (2011):** No hay suficiente evidencia para recomendar la homeopatía como tratamiento en pacientes con FM (recomendación Grado C). La Guía cita una RS de 2010.

► **Actualización (2016):** Una RS (Boehm 2014) que incluye 18 estudios de diverso diseño muestra que la homeopatía vs placebo mejoró los puntos dolorosos, el dolor (VAS) y la fatiga (FIQ). En un análisis de subgrupo, cuando sólo se analizaron los estudios que usaron homeopatía individualizada, el efecto sobre la intensidad del dolor ya no fue significativo. Debido a los pocos estudios y la baja calidad metodológica no se pueden sacar conclusiones definitivas sobre la homeopatía para la FM, siendo estos resultados preliminares. Otra revisión global (overview) identificada (Lauche 2015) que incluye una RS con 4 ECA ya identificada por MSPSI 2011 (Perry 2010) sobre homeopatía concluye que los resultados disponibles no son concluyentes.

### **Ozonoterapia y oxígeno hiperbárico**

► **MSPSI (2011):** No hay suficiente evidencia para recomendar la ozonoterapia como tratamiento en pacientes con FM (recomendación Grado D). La Guía cita un Informe de evaluación de ETS (AETSA) del año 2005 que no identifica ningún estudio sobre la eficacia ni efectividad de la administración de ozono medicinal en la fibromialgia.

► **AQuAS (2011):** No hay evidencia para recomendar la ozonoterapia para el tratamiento de los síntomas de la FM (RECOMENDACIÓN D EN CONTRA).

► **Actualización (2016):** UpToDate incluye un reciente ECA (Efrati 2015) que demuestra la posible eficacia del oxígeno hiperbárico en la FM. No obstante, lo clasifica como un tratamiento investigacional (UpToDate 2016). No se identificó ninguna RS sobre esta intervención.

### **Suplementos dietéticos y nutricionales y fitoterapia**

► **MSPSI (2011):** No se ha demostrado la eficacia de otras terapias naturales en el tratamiento de la FM (incluye los suplementos dietéticos y nutricionales) (recomendación Grado C). La Guía cita una RS sobre las CAM (da Silva 2010).

► **Actualización (2016):** Se identificó una revisión global (overview) más reciente (Lauche 2015) que incluyó una RS sobre fitoterapia en pacientes con FM de moderada calidad y con resultados no concluyentes.

### **Taichi**

► **MSPSI (2011):** La Guía MSPSI cita un ECA de 2010 que, aunque sugiere que el taichi puede presentar beneficios en pacientes con FM, se concluye que no se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la FM (recomendación Grado D).

► **Actualización (2016):** UpToDate identifica un ECA adicional de 2012 que muestra algún beneficio para los síntomas y la movilidad funcional en pacientes con FM (UpToDate 2016). No se identificaron RS más recientes.

## Yoga

► **AQuAS/MSPSI (2011):** No se menciona.

► **Actualización (2016):** Se identifica un ECA (con dos publicaciones) en 53 pacientes con FM comparado con lista de espera. Los pacientes que recibieron yoga obtuvieron una mayor mejoría del dolor, fatiga y humor así como en catastrofización del dolor, aceptabilidad, y otras estrategias de afrontamiento. Los resultados del seguimiento a los 3 meses mostraron un efecto sostenido con el tiempo (UpToDate 2016).

Se ha identificado una RS adicional no incluida en UpToDate 2016 (Cramer 2013), que incluye 8 ECA aunque solo 2 en pacientes con FM (n=106). La RS concluye que existe evidencia de calidad muy baja para dolor y baja para discapacidad, que apoyaría una recomendación débil a favor del uso de yoga en la FM.

## Medicina tradicional china

► **AQuAS/MSPSI (2011):** No se menciona.

► **Actualización:** Se ha identificado una RS (Cao 2010), incluyendo 25 ECA y 1.516 pacientes con FM. De estos, una mayoría evalúan acupuntura, y sólo 6 hierbas medicinales chinas. Las limitaciones de los estudios, la gran variabilidad en sus características clínicas y la poca consistencia en sus resultados impiden alcanzar una conclusión al respecto.

## Tratamientos bioeléctricos:

- **Estimulación magnética transcraneal**
- **Estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS)**
- **Estimulación por terapia de campos electromagnéticos de baja frecuencia**
- **Estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS)**

► **AQuAS (2011):** Hay poca evidencia sobre el efecto de los tratamientos bioeléctricos en pacientes con FM (recomendación Grado C en contra).

► **Actualización:** UpToDate clasifica estas intervenciones como investigacionales, a partir de los mismos ECA que incluye AQuAS/MSPSI 2001, más otros tres adicionales publicados con posterioridad.

Se han identificado 3 RS adicionales. Una RS de rTMS (Knijnenk 2016) incluyendo 5 ECA de moderada calidad observó que, en comparación con placebo (sham), la rTMS mostró una mejoría de la calidad de vida de los pacientes con FM al mes de iniciar el tratamiento así como una tendencia (no significativa) a reducir el dolor.

Otra RS evaluó la tDCS y la rTMS (Marlow 2013) en 9 estudios. Los estudios con rTMS/tDCS en el cortex motor primario mostraron una reducción del dolor y otros síntomas de la FM, con pocos efectos adversos comparados con los fármacos que autoriza la Food and Drug Administration (FDA) para la FM. Podría considerarse su uso en pacientes resistentes a los tratamientos habituales o que no los toleran.

En una última RS (Santoro 2014) incluyendo 7 ECA, los estudios con neurofeedback tradicional en monoterapia (de baja calidad) mostraron una mejoría importante en el dolor, fatiga, función cognitiva, depresión y ansiedad. En un estudio los efectos se prolongaron durante semanas después del tratamiento. Sólo un estudio comparó neurofeedback con antidepresivos, observándose una mejoría de síntomas en ambos grupos, pero con neurofeedback la mejoría fue más rápida e importante.

**Otros tratamientos no farmacológicos: técnicas de cinesiterapia dirigida, agentes físicos, láser, termoterapia, estimulación nerviosa transcutánea (TENS), ultrasonido, magnetoterapia**

▶ **MSPSI (2011):** Varios estudios sugieren un efecto positivo a corto plazo del láser, la termoterapia superficial, los campos magnéticos y la corriente directa transcraneal (recomendación Grado C).

▶ **Actualización (2016):** Ensayos realizados en estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS) han mostrado resultados contradictorios que no apoyan el uso de TENS en la FM, aunque se trata de una intervención que debe ser estudiada con mayor profundidad dado su potencial para reducir la excitabilidad central y activar vías centrales de inhibición (UpToDate 2016).

No se identificaron RS más recientes no incluidas en UpToDate 2016, ni estudios para el resto de intervenciones consideradas.

---

# RESULTADOS SOBRE EL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

## Resultados de la búsqueda

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar guías de práctica clínica (GPC), informes de evaluación de tecnología sanitaria (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) referentes al Síndrome de Fatiga Crónica (SFC). No se han buscado estudios originales (ensayos clínicos u otros diseños de estudios primarios).

Como punto de partida, se ha tomado como documento de referencia el informe técnico realizado por la AQuAS (2011) sobre SFC, cuya búsqueda bibliográfica de evidencia realizada alcanzaba hasta octubre de 2009. Se han identificado todas las referencias de estudios primarios y de revisiones sistemáticas sobre tratamiento referenciadas en este documento y se han resumido las conclusiones realizadas por sus autores acerca de cada uno de los tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) analizados.

Posteriormente, se ha completado la evidencia mediante una búsqueda bibliográfica a partir del año 2009 hasta marzo de 2016 en las siguientes bases de datos bibliográficas y repositorios: Medline/Pubmed, EMBASE, The Cochrane Library (incluye CDSR, DARE y HTA Database) y en guidelines.gov (National Guidelines Clearinghouse) (ver los detalles de la búsqueda en el Anexo 1).

Inicialmente, la búsqueda identificó un total de 421 documentos. Una vez eliminados los duplicados y los documentos claramente irrelevantes, se preseleccionaron 42 que fueron evaluados para su elegibilidad con mayor detenimiento por parte de un mismo autor. Finalmente, se han seleccionado 10 que corresponden a 1 GPC, 1 informe de ETS, 1 capítulo de la fuente secundaria Clinical Evidence y 6 RS sobre tratamientos no farmacológicos y 1 RS de tratamiento farmacológicos y no farmacológicos (esta última corresponde al formato artículo del capítulo sobre tratamiento del informe de ETS). Adicionalmente, se ha utilizado también la información del recurso UpToDate sobre SFC (fecha de consulta: 30 de junio de 2016).

La Tabla 12 resume el número y procedencia de los documentos seleccionados.

**Tabla 12. Flujo de referencias y documentos seleccionados para el SFC.**

SFC	Núm. documentos	Excluidos	Duplicados	Incluidos
National Guidelines Clearinghouse	21	19	0	2
CDSR	6	5	0	1
DARE	21	15	6	0
Medline/Pubmed	219	212	7	0
EMBASE	134	114	14	6
HTA Database	20	18	1	1
<b>Total</b>	<b>421</b>	<b>383</b>	<b>28</b>	<b>10</b>

### **Guías de práctica clínica**

Se ha identificado una GPC con una búsqueda de evidencia hasta mayo de 2012 específica sobre SFC. Aunque no es una GPC de calidad, ya que se trata de una guía basada en el consenso de expertos y, por tanto, no utiliza ningún sistema para valorar la calidad de la evidencia y establecer grados de recomendación, no obstante es exhaustiva y precisa. Se ha considerado como una fuente útil para la identificación de estudios relevantes y obtener detalles adicionales de los mismos (International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis - IAC FS/ME 2012).

### **Revisiones Cochrane (CDSR)**

Se ha identificado una RS Cochrane relevante publicada a partir de 2009, realizada específicamente en pacientes con SFC (Larun 2016). Existe otro protocolo de una revisión en marcha del mismo autor, consistente en un metanálisis con datos de pacientes individuales sobre el mismo tema (terapia con ejercicio para el SFC).

### **Informes de ETS (HTA Database en The Cochrane Library)**

Se ha identificado 4 informes de ETS relevantes sobre SFC, aunque sólo se ha seleccionado uno por su exhaustividad, actualización (es el de más reciente publicación) y accesibilidad al documento completo (Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ 2014). Otro de los informes de ETS identificados es el de AQuAS 2011 que ha servido de punto de partida para esta actualización.

### **Revisiones sistemáticas en Medline**

Se identificaron un total de 4 artículos potencialmente elegibles, de los que finalmente no se ha seleccionado ninguno. Se identificaron 3 revisiones globales – *overviews* (Nüesch 2013, Papadopoulou 2016 y Perrot 2014) que, aunque fueron posteriormente excluidas, se utilizaron para su consulta y como estrategia para verificar la exhaustividad de nuestra búsqueda e identificación de RS relevantes.

### **Revisiones sistemáticas en EMBASE**

Se identificaron un total de 10 artículos potencialmente elegibles, de los que finalmente se han seleccionado 8 para este informe. De éstos, 1 corresponde al capítulo sobre SFC de la fuente secundaria Clinical Evidence que se ha utilizado como referencia secundaria para verificar la inclusión de nueva evidencia actualizada (Cleare 2015). De las 7 RS restantes, una (Smith 2015) consiste en una amplia revisión global (*overview*) de todos los tratamientos



para el SFC que se deriva del mismo informe de evaluación de la AHRQ 2014 referenciado más arriba: El resto de RS son Alraek 2011, Kim 2013, Marques 2015, Meeus 2015, Van Cauwenbergh 2012, Wang 2014.

### ***Revisiones sistemáticas (DARE en The Cochrane Library)***

Se identificaron un total de 6 RS relevantes, todas ellas detectadas por Medline/Pubmed y EMBASE.

A modo de resumen, se presenta el resultado de la actualización de la búsqueda según tratamientos farmacológicos (Tabla 13) y no farmacológicos (Tabla 14) para el SFC. En las tablas se presenta, para cada tratamiento, la evidencia incluida en los documentos de partida y la nueva evidencia identificada en la actualización de la búsqueda.

**Tabla 13. Evidencia publicada sobre el tratamiento farmacológico del SFC.**

INTERVENCIÓN	EVIDENCIA AQuAS 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA / UPTODATE / CLINICAL EVIDENCE
<b>Antidepresivos</b>	Fluoxetina: 1 RS (Chambers 2006) con 2 ECA (Wearden 1998, Vercoulen 1996) Moclobemida: 1 ECA (Hickie 2000) Sertralina: 1 ECA (Behan 1995) Galantamina: 1 ECA (Blacker 2004)	<b>AHRQ 2014:</b> RS global (Smith 2015) que incluye 1 ECA con fluoxetina (Wearden 1998) y 1 ECA con galantamina (Blacker 2004)
<b>Corticosteroides</b>	1 RS (Chambers 2006): Fludrocortisona: 2 ECA (Rowe 2001, Peterson 1998) Hidrocloruro de cortisona: 2 ECA (McKenzie 1998, Cleare 1999) Hidrocloruro de cortisona combinada con fludrocortisona: 1 ECA (Blockmans 2003)	<b>AHRQ 2014:</b> RS global (Smith 2015) que incluye 1 ECA con hidrocortisona (McKenzie 1998) y 1 ECA con hidrocortisona más fludrocortisona (Blockmans 2003)
<b>Suplementos alimentarios</b>	Suplemento polinutriente (vitaminas, minerales y coenzimas): 1 ECA (Brouwers 2002) Suplemento alimentario (Bio Bran MGN-3): 1 ECA (McDermott 2006) Suplemento alimentario (Accllydine): 1 ECA (The 2007) Aceite de Onagra: 1 ECA (Warren 1999) Sulfato de magnesio IM: 1 ECA (Cox 1991) NADH oral: 1 ECA (Forsyth 1999)	<b>AHRQ 2014:</b> RS global (Smith 2015) que incluye 7 ECA de CAM, entre los cuales se incluyen los suplementos alimentarios: dieta baja en azúcar y en levadura (Hobday 2008), extracto de polen antioxidante (Ockerman 2000), accllydine (The 2007), L-carnitina (Vermeulen 2004) y melatonina (Williams 2002) 1 RS (Alraek 2011) que incluye 14 estudios sobre suplementos alimentarios (Brouwers 2002, De Becker 2001, The 2007, McDermott 2006, Stewart 1987, Rothschild 2002, Vermeulen 2004, Behan 1990, Warren 1999, Kaslow 1989, Ockerman 2000, Cox 1991, Tiev 1999, Williams 2002) 1 RS (Kim 2013) que incluye 3 estudios sobre intervenciones dietarias (Brouwers 2002, The 2007, Hobday 2008) 1 RS (Alraek) que incluye 2 ECA sobre NADH oral (Forsyth 1999, Santaella 2004)
<b>Inmunoterapia</b>	1 RS (Chambers 2006): Inmunoglobulina (Ig) G: 4 ECA (Peterson 1990, Lloyd 1990, Vollmer-Conna 1997, Rowe 1997) Interferón alfa: 2 ECA (See 1996, Brook 1993) Toxoide de estafilococos: 1 ECA (Zachrisson 2002)	<b>AHRQ 2014:</b> RS global (Smith 2015) que incluye 1 ECA con IgG IV (Peterson 1990)
<b>Otros tratamientos</b>	Metilfenidato: 1 ECA (Blockmans 2006) Ondansetrón: 1 ECA (The 2010, Modafinilo: 1 ECA (Randall 2005)	<b>AHRQ 2014:</b> RS global (Smith 2015) que incluye 2 ECA con rintatolimod (Strayer 1994, Strayer 2012), 1 ECA con valganciclovir (Montoya 2013) y 1 ECA con isoprinosina (Díaz-Mitoma 2003)

**Tabla 14. Evidencia publicada sobre el tratamiento no farmacológico del SFC.**

INTERVENCIÓN	EVIDENCIA AQuAS 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA / UPTODATE / CLINICAL EVIDENCE
<b>Terapia cognitivo conductual</b>	1 RS Cochrane (Price 2009) que incluye 15 ECA	<b>UpToDate se remite a la misma evidencia de AHRQ 2014:</b> 1 RS global (Smith 2015) que incluye 14 ECA de terapia cognitiva La revisión incluye: TCC (10 ECA), <i>counseling</i> individual o grupal (2 ECA), uso de materiales informativos de apoyo ( <i>self-instruction</i> ) junto con citas de seguimiento (3 ECA), rehabilitación pragmática para promover una progresión gradual en la actividad (1 ECA) y escucha activa (3 ECA). 1 RS (Marques 2015) que incluye 16 ECA que evaluaron los efectos de la terapia psicológica y conductual que contiene un componente de actividad física gradual. El capítulo de Clinical Evidence (Cleare 2015) identifica 3 RS (Price 2013, Knight 2013, Van Cauwenbergh 2012)
<b>Ejercicio físico gradual</b>	2 RS (Edmonds 2004; Chambers 2006)	<b>UpToDate se remite a la misma evidencia de AHRQ 2014:</b> 1 RS global (Smith 2015) que incluye 7 ECA de ejercicios (7 de ejercicios graduales, 1 Qigong y 1 de entrenamiento ortostático en casa) 1 RS Cochrane (Larun 2016) que incluye 8 ECA sobre ejercicios El capítulo de Clinical Evidence (Cleare 2015) identifica 4 RS (Larun 2011, Chambers 2006), Knight 2013, Van Cauwenbergh 2012 con 12 ECA)
<b>Ejercicio físico combinado con otras estrategias</b>	1 RS (Edmonds 2004) que identifica 1 ECA (Powell 2001)	1 RS (Marques 2015) que incluye 16 ECA
<b>Descanso prolongado</b>	No se encontraron estudios	NP
<b>Homeopatía</b>	1 RS (Chambers 2006) que incluye 1 ECA (Weatherley 2004)	<b>AHRQ 2014</b> 1 RS global (Smith 2015) que incluye 1 ECA de homeopatía (Weatherley 2004) 1 RS (Alraek 2011) que incluye 2 ECA (Weatherley 2004, Awdry 1996) 1 RS (Kim 2013) de CAM que incluye 1 ECA de homeopatía (Weatherley 2004)
<b>Acupuntura</b>	1 RS (Wang 2008) que incluye 40 estudios con diferentes diseños de acupuntura.	1 RS (Wang 2014) que incluye 2 RS con 8 estudios sobre acupuntura, 1 estudio de electroacupuntura, 2 estudios de moxibustión, y 1 estudio de acupresión.
<b>Medicina alternativa y complementaria (CAM)</b>	Ver homeopatía, acupuntura y fitoterapia.	<b>AHRQ 2014:</b> 1 RS global (Smith 2015) que incluye 7 ECA de CAM. Incluye intervenciones a base de dietas y suplementos, melatonina vs fototerapia, <i>distant healing</i> y homeopatía. 1 RS (Kim 2013) de CAM que incluye 8 ECA de CAM. Incluye homeopatía, intervenciones a base de dietas, <i>distant healing</i> , masaje y medicina a base de hierbas.

INTERVENCIÓN	EVIDENCIA AQuAS 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA / UPTODATE / CLINICAL EVIDENCE
<b>Fitoterapia (hierbas medicinales tradicionales chinas)</b>	1 RS Cochrane (Adams 2009) que no identifica ningún estudio.	1 RS (Kim 2013) con 2 ECA (extracto en polvo de <i>Eleutherococcus senticosus</i> (ginseng Siberiano) (Hartz 2004) y <i>myelophil</i> (extracto de <i>Astragali Radix</i> y <i>Salviae Radix</i> ) (Cho 2009) 1 RS (Wang 2014) que incluye 9 ECA sobre medicina a base de hierbas medicinales chinas).
<b>Qigong</b>	NP	<b>AHRQ 2014</b> 1 RS global ( Smith 2015) incluye 1 ECA de Qigong (Ho 2012) 1 RS (Wang 2014) que incluye 1 ECA de Qijong (Ho 2012) 1 RS (Alraek 2011) que incluye 2 ECA que evaluaron Qijong más meditación (Collinge 1998, Dybwab 2007)
<b>Entrenamiento ortostático en casa</b>	NP	<b>AHRQ 2014</b> 1 RS global ( Smith 2015) incluye 1 ECA de ejercicio ortostático en casa (Sutcliffe 2010)
<b>Ginseng</b>	NP	1 RS (Alraek 2011) que incluye 1 ECA (Wang 2004) con Ginseng
<b>Masaje inteligente</b>	1 ECA (Wang 2009)	NP
<b>Masaje</b>	NP	1 RS (Alraek 2011) que incluye 2 ECA (Field 1997 y Wang 2009) sobre masaje 1 RS (Kim 2013) de CAM que incluye 1 ECA de masaje (Wang 2009)
<b>Tuina y Taichi</b>	NP	1 RS (Alraek 2011) que incluye 1 ECA con Tuina más Taichi (Liu 2010)
<b>Distant healing</b>	NP	<b>AHRQ 2014</b> 1 RS global (Smith 2015) que incluye 1 ECA (Walach 2008) de distant healing 1 RS (Kim 2013) de CAM que incluye el mismo ECA (Walash 2008)
<b>Melatonina vs. fototerapia</b>	NP	<b>AHRQ 2014</b> 1 RS global (Smith 2015) que incluye 1 ECA (Williams 2002) de melatonina vs fototerapia
<b>Relajación Ost</b>	NP	1 RS (Meeus 2014) que incluye 3 ECA sobre la técnica Ost de relajación
<b>Terapia mente-cuerpo y medicina energética</b>	NP	1 RS (Alraek 2011) que incluye 4 ECA (Collinge 1998, Dybwad 2007, Surawy 2005, Walach 2008)
<b>Intervenciones de conciencia plena (<i>body awareness</i>)</b>	NP	1 RS (Courtois 2014) que incluye 3 ECA (Haanen 1991, Ho 2012, Field 1997).

NP: No hay publicaciones.

## Descripción y calidad de los estudios seleccionados

### ***Descripción de la calidad de los informes de revisión mediante AGREE II***

El apartado de rigor metodológico del instrumento AGREE II de evaluación de Guías de Práctica Clínica puede ser aplicado a determinados informes de evaluación que contienen recomendaciones, como es el caso del informe AQuAS 2011 (Tabla 5 del capítulo de Fibromialgia). Dicho informe recibe puntuación máxima en todos los elementos metodológicos considerados, con la excepción de la completa descripción de los procesos de consenso y discusión para formular las recomendaciones entre el grupo de expertos, y la completa descripción del papel que los revisores externos tuvieron en el desarrollo y evaluación del informe.

### ***Descripción de la calidad de las revisiones sistemáticas mediante AMSTAR***

La calidad metodológica del informe de revisión identificado (AHMRQ 2014) y las 7 RS identificadas en intervenciones farmacológicas identificadas se presenta en la Tabla 15.

La calidad de las revisiones identificadas fue muy variable, con valores de buenos a excelentes en la mitad de los estudios (AHMRQ 2014, Larun 2016, Alraek 2011, Marques 2015), y valores pobres a moderados en el resto (Kim 2013, Meeus 2015, Van Cauwenbergh 2012, Wang 2014). Sorprende que en esta muestra de estudios, a diferencia de lo habitual, la calidad metodológica no se incrementa en las publicaciones más recientes. Las revisiones adolecen de una insuficiente descripción de los estudios incluidos, y de no incorporar las valoraciones de la calidad de los estudios incluidos en las interpretaciones de los resultados y formulación de conclusiones.

El ítem de listado de estudios incluidos y excluidos es de nuevo, uno de los ítems que distingue las revisiones Cochrane de las otras; el otro ítem es la descripción y evaluación de los conflictos de interés.

**Tabla 15. Valoración de la calidad de las revisiones en SFC**

<b>Autor / año</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>Total</b>	<b>Comentarios</b>
<b>AHMRQ 2014</b>	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	10	Informe de evaluación
<b>Larun 2016</b>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	11	RS Cochrane ejercicio
<b>Alraek 2011</b>	1	1	1	1	0	1	1	0	NA	0	1	7/10	RS Complementarias
<b>Kim 2013</b>	1	1	1	0	0	1	1	0	NA	0	1	6/10	RS Complementarias
<b>Marques 2015</b>	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	8/11	RS Intervenciones conductuales
<b>Meeus 2015</b>	1	0	0	0	0	1	1	0	NA	0	1	4/10	RS Relajación
<b>Van Cauwenbergh 2012</b>	1	0	0	0	0	1	1	0	NA	0	0	3/10	RS Ejercicio
<b>Wang 2014</b>	1	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	6/11	RS Medicina Tradicional China

NA: No aplica.

## Resultados clínicos sobre el síndrome de fatiga crónica

### **Datos epidemiológicos del síndrome de fatiga crónica**

El SFC representa un pequeño porcentaje del total de personas que padecen de fatiga crónica (Ranjith 2005, Buchwald 1995). La mayoría de estudios epidemiológicos del SFC están centrados en el estudio de la prevalencia (Buchwald 1995). Existe variabilidad en los criterios que definen la enfermedad. Esto repercute en la determinación de los estudios de prevalencia ya que ésta varía en función de la metodología del estudio y de los criterios diagnósticos que se utilicen (Ranjith 2005, Johnston 2013).

La prevalencia mundial del SFC varía entre 0,2-6,41% (Johnston 2013, Maquet 2006). Afecta todos los grupos etarios, pero es más predominante en adultos en torno a los 20 y 40 años. Es más frecuente en mujeres, con una ratio de 2-6:1 respecto a los hombres (Ranjith 2005, Maquet 2006, Devanur 2006). Afecta todas las clases sociales y etnias. Algunos estudios refieren que el SFC es más prevalente en población caucásica, sin embargo este resultado puede ser explicado como resultado de un mayor acceso a la atención sanitaria en este grupo, y no una mayor incidencia de la enfermedad (Devanur 2006).

Una revisión sistemática que incluye estudios publicados entre 1990 y 2011 (Johnston 2013), reporta 41 tasas de prevalencia, de los cuáles la mayoría provienen de Estados Unidos de América (EUA) y de Europa. 14 de 31 estudios eran de USA y reportaban prevalencias entre 0,0052% y 2,7%. Por otro lado, 11 estudios reportaban tasas de prevalencia de países europeos, que oscilaban entre 0,11% y 4,8%. El resto de estudios provenían de Asia, Oceanía (Australia), Brasil y Nigeria.

En estudios posteriores correspondientes a EUA, se estima que 2 millones de estadounidenses padecen de SFC (AMF, *American Family Physician*, 2012). Los estudios realizados en EUA objetivan una tasa de prevalencia entre 0,3-3,28%, siendo más elevada si la sintomatología es autoreportada (AHRQ 2014). En un estudio publicado se objetivó una prevalencia global de 71,34 por 100.000 personas y la incidencia global fue de 13,58 por 100.000 (Vincent 2012).

En España se desconoce la prevalencia e incidencia real del SFC, y los únicos datos de prevalencia e incidencia reportados se basan en extrapolaciones de estudios previos en USA o Reino Unido (Alijotas 2002, GC 2006, Ruiz2011, AQuAS 2011).

La prevalencia en Europa se estima a partir de estimaciones de distintos países, dado que no ha identificado ningún estudio o fuente de información que proporcione una estimación global a nivel europeo.

En la revisión sistemática que incluye estudios europeos publicados entre 1990 y 2011 (Johnston 2013), se listan tasas de prevalencia de Islandia, Holanda y el Reino Unido. En niños y adolescentes, las estimaciones más recientes sitúan la prevalencia entre el 0,1% y el 1%, mientras que en población joven y adulta la prevalencia estimada se sitúa entre el 0,11% y el 2,3%. Ver Tabla 16.



**Tabla 16. Tasas de prevalencia reportadas en Europa**

Año de publicación	Autores	País	Edad (años)	Prevalencia reportada
1991	Ho-Yen <i>et al</i>	Reino Unido	Todas	0,13 %
1995	Lawrie <i>et al</i>	Reino Unido	≤ 18	0,56 %
1997	Versluis <i>et al</i>	Holanda	≤ 18	0,11 %
2002	Lindal <i>et al</i>	Islandia	19–75	4,8 % 2,4 % 1,4 %
2003	Chalder <i>et al</i>	Reino Unido	5–15	0,19 %
2007	Rimes <i>et al</i>	Reino Unido	11–15	0,1 % 0,5 %
2009	Cho <i>et al</i>	Reino Unido	18–45	2,1 %
2010	van't Leven <i>et al</i>	Holanda	≤ 18	1 %
2011	Bhui <i>et al</i>	Reino Unido	16–74	2,3 %
2011	Nijhof <i>et al</i>	Holanda	10–18	0,1 %
2011	Nacul <i>et al</i>	Reino Unido	18–64	0,19 % 0,11 %

Fuente: Johnston 2013

En Noruega un seguimiento realizado a 5,809 pacientes durante el periodo 2008-2012, objetivó una tasa de incidencia estable de 39,4 casos por 100.000 habitantes para mujeres y 12,9 por 100.000 habitantes para hombres (Bakken 2014). La ratio de tasa de incidencia entre mujeres comparada con hombre fue de 3,2. Este estudio objetivó una distribución etaria en 2 picos: primer grupo en edad entre 10-19 años y segundo grupo entre 30-39 años.

### **Crterios diagnósticos disponibles para el síndrome de fatiga crónica, pruebas complementarias y criterios de tratamiento**

El informe de AQuAS 2011 llevó a cabo una actualización de la revisión de la evidencia científica sobre los criterios diagnósticos del SFC (búsqueda bibliográfica hasta el año 2009). El resumen de la evidencia y las recomendaciones para el diagnóstico formuladas en el informe son:

<b>1</b>	Para diagnosticar el SFC en adultos se recomienda utilizar los criterios diagnósticos internacionales de Fukuda 1994. Estos criterios hacen referencia a la no-presencia de otras entidades para diagnosticar SFC.
<b>2</b>	Existen los criterios de Jason 2007, para al diagnóstico clínico del SFC en niños y adolescentes. No obstante, desde el punto de vista práctico, se recomienda utilizar los criterios de Fukuda, 1994. Se necesitan estudios realizados en niños y adolescentes para valorar estos nuevos criterios.

Se recomiendan ambas prácticas basadas en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

El informe detalla posteriormente los criterios diagnósticos vigentes para el SFC que se resumen arriba (Fukuda 1994, Jason 2006)

El informe menciona otros criterios diagnósticos alternativos: CDC (Centers for Disease Control) 1988 (Holmes 1988), NIH (National Institute of Health, EUA) 1991 (Schluederberg 1992), australianos 1990 (Lloyd 1990), Oxford 1991 (Scharpe 1991) y los canadienses de 2003 (Carruthers 2003). A pesar de su vigencia, los de Fukuda 1994 son los que gozan de mayor aceptación internacional en la práctica clínica y en investigación clínica y metodológica, por que reciben el nombre de “criterios internacionales”.

Para identificar criterios diagnósticos alternativos que se hayan propuesto con posterioridad al año 2009, se disponía como documentos de referencia una guía de práctica clínica desarrollada por consenso (IACFS/ME 2012) y un informe de evaluación tecnología (AHRQ 2014), ambos publicados en una fecha posterior al informe de la AQuAS. Adicionalmente, se ha tomado como referencia el recurso bibliográfico UpToDate (el capítulo de síndrome de fatiga crónica está actualizado en el año 2015) así como otras referencias clave sobre el tema y consulta directa con expertos (Haney 2015, Cleare 2015). No se ha realizado una búsqueda formal de artículos sobre criterios diagnósticos de la FM (más allá de una búsqueda en Pubmed limitando los términos '*chronic fatigue syndrome*' y '*diagnosis OR case definition*' al título a partir de 2010 que arrojó 21 referencias), aunque sí se ha realizado un seguimiento manual de las referencias incluidas en documentos clave sobre el tema.

En todos los referentes identificados, el diagnóstico de SFC sigue basándose en la historia o antecedentes clínicos del paciente, el patrón de síntomas y la exclusión de otras enfermedades que cursan con fatiga.

Como ya ha sido mencionado por el informe AQuAS 2011, se han propuesto diversos criterios para el diagnóstico basado en síntomas del SFC (*case definition*), aunque no hay estudios que hayan evaluado rigurosamente su reproducibilidad o viabilidad en el contexto de la práctica clínica. Los estudios de validación que se han realizado son pequeños, con limitaciones metodológicas y resultados inconsistentes (Brurberg 2014). Tampoco hay datos que indiquen que ningún criterio específico sea capaz de identificar a los pacientes con patología neuroinmunológica.

Aunque no existe un consenso a nivel internacional sobre el SFC, los criterios internacionales de Fukuda 1994 continúan siendo los más ampliamente utilizados, tal como muestra una revisión sistemática reciente (Brurberg 2014) (Tabla 17).

Tabla 17. Listado de criterios diagnósticos (case definition) identificados en Brurberg 2014

Case definitions (chronologically)	Developed from other criteria or definitions?	Institution and country of first author	CITATIONS* ISI/Google Scholar
CDC-1988/Holmes <i>et al</i> <sup>20</sup>		Centers for Disease Control, Atlanta, USA	1106/1542
ME-1988/Ramsey <sup>42</sup>		Royal Free Hospital, London, UK	6/51
London-1990/Dowsett <i>et al</i> <sup>37</sup>		Royal Free Hospital, London, UK	55/88
Australian-1990 <sup>44</sup>		The Prince Henry Hospital, Little Bay, Australia	230/343
Postviral fatigue syndrome-1990 <sup>43</sup>		Raigmore Hospital, Inverness, UK	14/28
Oxford-1991 <sup>40</sup>		University of Oxford, Oxford, UK	476/667
London ME-1994/National Task Force Guidelines <sup>48</sup>		National Task Force, Bristol, UK	No records
CDC-1994/Fukuda <i>et al</i> <sup>39</sup>	CDC-1988	Centers for Disease Control, Atlanta, USA	1860/3006
Working case definition-1996 <sup>38</sup>	CDC-1988	Brigham and Women's Hospital Massachusetts, USA	78/138
CFS-1998 <sup>49</sup>	CDC-1994	Medical College of Wisconsin, USA	8/23
Canadian-2003 <sup>22</sup>		Royal College of Physicians and Surgeons of Canada, Canada	69/233
Empirical CDC-2005/Reeves <i>et al</i> <sup>63</sup>	CDC-1994	Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA	73/154
Empirical-2007 <sup>41</sup>		DePaul University, Chicago, USA	5/14
Brighton Collaboration-2007 <sup>35</sup>		Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA	1/5
NICE-2007 Guidelines <sup>46</sup>		National Institute for Health and Clinical Excellence, London, UK	No records/23†
The Nightingale Definition of ME-2007/Hyde <sup>45</sup>		The Nightingale Research Foundation, Canada	No records/5
ECD-2008 <sup>34</sup>		Southampton, Hampshire, UK	2/4
Revised Canadian-2010 <sup>47</sup>	CDC-1994, Empirical CDC-2005, Canadian-2003	DePaul University, Illinois, USA	8/18
ICC-2011 <sup>23</sup>	Canadian-2003	Independent, Canada	4/16
ME-2011 <sup>33</sup>	London-1990, ME-1988, The Nightingale Definition of ME-2008	DePaul University, Illinois, USA	1/1

\*Searched 23 May 2012.  
 †Summary of the NICE Guidelines in: diagnosis and management of chronic fatigue syndrome or myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): summary of NICE guidance. *BMJ* 2007;335:446.  
 CFS, chronic fatigue syndrome; ICC, International Consensus Criteria; ME, myalgic encephalomyelitis; ECD, epidemiological CFS/ME definition.

Fuente: Brurberg 2014

Otra revisión sistemática reciente (Haney 2015), que sirvió de base para el capítulo de diagnóstico del informe de evaluación AHRQ 2014, identificó hasta un total de 8 criterios diagnósticos (*case definitions*) de encefalitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC). Aunque se publicaron con posterioridad, también incluyen unos criterios recientes propuestos por el Institute of Medicine (IOM) de los EEUU en el año 2015.

La revisión de Haney 2015 realizó una búsqueda exhaustiva en tres bases bibliográficas (Medline, PsycINFO y CDSR) hasta septiembre de 2014 de estudios que han evaluado criterios diagnósticos de EM/SFC (n=44), ya sea con la intención de validarlos o de compararlos entre sí. En total, se identificaron hasta 8 diferentes criterios diagnósticos de caso clínico de EM/SFC (ver Tabla 18). Como puede observarse, existen grandes variaciones entre ellas. La de Oxford (Sharpe 1991) es la definición de caso que incorpora el menor número de síntomas (nuevo inicio de fatiga con alteración de la función física y mental), lo que sugiere que es el menos específico para EM/SFC.

**Tabla 18. Comparación de criterios diagnósticos (case definition) de EM/SFC en Haney 2015**

Symptoms	London ME <sup>8</sup>	Canadian ME/CFS <sup>1</sup>	Revised Canadian ME/CFS <sup>10</sup>	International ME <sup>2</sup>	CDC – CFS, Holmes <sup>9</sup>	Oxford CFS <sup>12</sup>	CDC – CFS, Fukuda <sup>3</sup>	CDC – CFS, Reeves <sup>11</sup>
General physical	X	X	X		X	X	X	X
Neurological; neurocognitive	X	X	X	X	X	X	X	X
Postexertional malaise	X	X	X	X	X		X	X
Neuroendocrine; immune		X	X	X	X		X	X
Other system involvement				X				

Notes: CDC = Centers for Disease Control and Prevention; CFS = chronic fatigue syndrome; ME = myalgic encephalomyelitis.

**Fuente: Haney 2015**

Los criterios más utilizados en los estudios identificados en la revisión fueron los del CDC (Holmes 1988 y Fukuda 1994).

Cuatro de los criterios definen la patología como **síndrome de fatiga crónica** (Holmes 1988, Sharpe 1991, Fukuda 1994, Reeves 2005), otros cuatro la definen como **meningoencefalitis con o sin síndrome de fatiga crónica** (Dowsett 1994, Carruthers 2003, Carruthers 2011, Jason 2010) y los criterios IOM 2015 proponen una redefinición de la enfermedad como **enfermedad de intolerancia al esfuerzo sistémico** (*systemic exertion intolerance disease* [SEID]).

Los pacientes diagnosticados utilizando criterios clínicos de EM o EM/SFC presentaban síntomas o alteraciones más graves que aquellos que fueron diagnosticados solamente con criterios para SFC.

Aunque la mayoría de estos criterios requieren de la exclusión de otras patologías antes de llegar al diagnóstico de EM/SFC, ninguno de los estudios comparó estrategias o intervenciones para descartar diagnósticos alternativos u otras condiciones específicas que deban descartarse.

Haney concluye que se necesitan más estudios poblacionales para validar estos criterios y evaluar su utilidad para descartar otras condiciones relacionadas con EM/SFC. Mientras que los criterios distinguen bien entre enfermos y sanos, su utilidad para el diagnóstico en situaciones de incertidumbre (diagnóstico diferencial) es incierta ya que no han sido debidamente evaluados en un espectro lo suficientemente amplio de pacientes. Por otro lado, los escasos estudios que han evaluado variaciones entre subgrupos de pacientes no son concluyentes.

Por lo tanto, la EM/SFC sigue siendo una condición clínica para la cual no existe una aceptación universal de un patrón oro que defina esta condición. La falta de unos criterios clínicos ampliamente aceptados (*gold standard*) plantea un desafío para la evaluación de pruebas diagnósticas, una situación por otro lado común cuando se trata de condiciones que

son síndromes (“combinación de síntomas y signos que aparecen frecuentemente y constituyen un cuadro clínico reconocible”).

### CRITERIOS IOM 2015

En 2015 se proponen unos nuevos criterios por el IOM para el diagnóstico de EM/SFC que incorporan elementos principales procedentes de otras definiciones previas cuya asociación con la EM/SCF ha sido apoyada mediante estudios de modelización.

Para establecer el diagnóstico se necesitan los siguientes 3 síntomas:

1. Una reducción sustancial o deterioro de la habilidad para realizar actividades personales, sociales, educacionales y laborales en los niveles previos a la enfermedad, que persiste por más de 6 meses y se acompaña de fatiga profunda de inicio reciente y definitiva (no de toda la vida) y que no se debe a un esfuerzo excesivo y no se alivia sustancialmente con el reposo.
2. Enfermedad post-esfuerzo \*
3. Sueño (descanso) no reparador \*

Se requieren al menos una de las dos manifestaciones:

1. Deterioro cognitivo\* o
2. Intolerancia ortostática.

\* Debe evaluarse la frecuencia y gravedad de los síntomas. El diagnóstico de EM/SFC debe cuestionarse si el paciente no presenta los síntomas mencionados al menos la mitad del tiempo con una intensidad moderada a grave.

El informe IOM 2015 propone un nuevo nombre para esta condición, **Enfermedad Sistémica de Intolerancia al Ejercicio** (*systemic exertion intolerance disease* [SEID]), que describe los elementos centrales de la enfermedad. Los criterios IOM 2015 se focalizan en las consecuencias negativas que pueden causar la fatiga extrema física, cognitiva o emocional en los pacientes que sufren esta patología, reconociendo la complejidad y gravedad de una condición de la que todavía se ignoran las causas específicas.

La variabilidad que se observa entre los distintos criterios diagnósticos en cuanto al número y tipo de síntomas que se requiere para el diagnóstico muestra la controversia existente acerca de las características que se consideran clave de la EM/SFC. Esta ambigüedad dificulta la investigación de marcadores biológicos y de tratamientos efectivos, ya que se mezclan poblaciones de pacientes muy heterogéneas. Con el fin de identificar los síntomas que mejor definen la presencia de enfermedad, se realizó un estudio en 236 pacientes y 86 controles sanos, todos los cuales completaron un cuestionario (DePaul Symptom Questionnaire) que puntúa la frecuencia y gravedad de 54 síntomas. Se compararon las respuestas para establecer el umbral de la puntuación de frecuencia/gravedad de síntomas que mejor distinguía entre pacientes y controles. También se identificó la combinación de síntomas que clasificaba de forma más precisa a los pacientes y controles. Se observó que hasta un tercio de los controles, solamente en base a la presencia de síntomas, cumplían criterios de SFC. Sin embargo, cuando se evaluaba la frecuencia y la intensidad, entonces

sólo el 5% cumplían criterios. Utilizando requisitos de una mayor frecuencia y gravedad de síntomas, el algoritmo identificó tres síntomas que clasificaban de forma precisa al 95,4% de los participantes como pacientes o controles: fatiga/cansancio extremo, incapacidad para concentrarse en varias cosas a la vez y experimentar una sensación en extremo pesada tras iniciar ejercicio. Los autores de este estudio concluyen que los criterios deberían establecer unos umbrales mínimos de frecuencia y gravedad de los síntomas para reducir el riesgo de errores de clasificación (Jason 2014).

Además de la falta de biomarcadores específicos de la enfermedad, algunos autores han señalado la dificultad añadida de medir de forma objetiva la presencia e intensidad de ciertos síntomas en pacientes con EM/SFC, lo que dificulta a su vez identificar subgrupos de pacientes de interés pronóstico y/o que podrían beneficiarse más de intervenciones terapéuticas.

Algunos síntomas distintivos de la enfermedad pueden ser medidos objetivamente (ver Tabla 19), pero otros no pueden ser evaluados de forma objetiva debido a su propia naturaleza, como son: la fatiga, el dolor muscular/articular generalizado, a menudo acentuado tras un esfuerzo incluso mínimo, hipersensibilidad a la luz, al sonido o a agentes químicos (probablemente debido a “sensibilización central”), problemas de termorregulación y alteraciones del comportamiento.

**Tabla 19. Listado de síntomas y propuesta de tests objetivos para su medición en Jason 2014**

Symptom	Test	References
Loss of energy/weakness	Cardiopulmonary exercise test (CPET) (American College of Sports Medicine, 2009; Balady et al., 2010)	De Becker et al., 2000; Farquhar et al., 2002; Jones et al., 2012
Cognitive deficits	Specific neurocognitive tests* (Wechsler, 1981; Cambridge Cognition, 1999; Lezak et al., 2004; Strauss et al., 2006)	DeLuca et al., 1993, 2004; Tiersky et al., 1997; Dickson et al., 2009; Thomas and Smith, 2009; Cockshell and Mathias, 2010; Constant et al., 2011
Muscle weakness	Muscle (power and endurance) tests (Van der Ploeg, 1991; Andrews et al., 1996; Wang et al., 2002; Stark et al., 2011)	Paul et al., 1999; Fulcher and White, 2000; Lawrie et al., 2000; Siemionow et al., 2004
Orthostatic intolerance	Tilt table test (Streeten, 1987; American College of Cardiology et al., 1996; Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope, 2009)	Rowe et al., 1995; De Lorenzo et al., 1997; Streeten and Anderson, 1998; Stewart et al., 1999; Newton et al., 2007; Galland et al., 2008; Hoad et al., 2008; Katz et al., 2011
Post-exertional malaise		
Physical	Repeated cardiopulmonary exercise tests, 24 h apart (Katch et al., 1982; Amann et al., 2004; Bensimhon et al., 2008; Balady et al., 2010)	VanNess et al., 2006; Patrick Neary et al., 2008; Vermeulen et al., 2010; Snell et al., 2013
Cognitive	Specific neurocognitive tests* (Wechsler, 1981; Cambridge Cognition, 1999; Lezak et al., 2004; Strauss et al., 2006), before and after a CPET or orthostatic stress	VanNess et al., 2007; Ocon et al., 2012
Visual symptoms	Useful field of view tests (Ball et al., 1993; Ball and Owsley, 1993) and eye movement tests (Rommelse et al., 2008)	Leslie, 1997; Vedelago, 1997; Badham and Hutchinson, 2013; Hutchinson and Badham, 2013
Sleep disturbances	Polysomnographic investigation (Rechtschaffen and Kales, 1968; Dumermuth et al., 1983; Lo et al., 2002; Iber et al., 2007)	Kishi et al., 2008, 2011; Decker et al., 2009
Defective stress response	Hormonal investigation (Kirschbaum et al., 1993; Holtorf, 2008; Kovacs and Ojeda, 2011; Melmed et al., 2011)	MacHale et al., 1998; Gaab et al., 2002; Cleare, 2004; Jerjes et al., 2005; Holtorf, 2008; Torres-Harding et al., 2008; Jammes et al., 2009; Papadopoulos and Cleare, 2011; Tak et al., 2011

\*Cognitive impairments can be identified if appropriate measures/tests are used (Thomas and Smith, 2009; Cockshell and Mathias, 2010).

**Fuente: Jason 2014**

En cuanto a las pruebas complementarias a realizar de rutina, la GPC de consenso de la IACFS/ME 2012 recomienda realizar los siguientes tests de laboratorio:

- Hemograma
- VSG
- Electrolitos: sodio, potasio, cloruro, bicarbonato
- Calcio
- Fosfato
- Glucosa
- PCR
- Función hepática: bilirrubina, FAL, GGT, ALT, AST, tasa albúmina/globulina
- Función renal: urea, creatinina, tasa de filtrado glomerular (FGR)
- Función tiroidea: TSH, T4 libre.
- Estudios de hierro: hierro sérico, capacidad de unión hierro, ferritina, vitamina B12 y folatos
- CPK
- Vitamina D (25-hidroxi-colecalciferol)
- Análisis de orina



También recomienda realizar las siguientes pruebas o estudios según los síntomas para el diagnóstico diferencial:

- Anticuerpos antinucleares.
- Radiografía de tórax
- ECG
- Endoscopia, gastroscopia, colonoscopia, citoscopia.
- Estradiol y Hormona folículo-estimulante
- Estudios de vaciado gástrico
- Anticuerpos antigliadina y antiendomisiales
- Inmunoglobulinas
- Descartar enfermedades infecciosas: HIV, hepatitis, enfermedad de Lyme, fiebre Q, etc.
- Estudios de microbiología (heces fecales, hisopado de faringes, orina, esputo, muestras genitales)
- Cortisol de la mañana
- RNM si se sospecha de esclerosis múltiple
- Polisomnografía y test de latencia múltiple del sueño
- Prolactina
- Tasa renina/aldosterona
- Factor reumatoide
- Amilasa sérica
- ACTH, test de estimulación del cortisol
- Testosterona
- Test de Tilt para función autonómica

Los diagnósticos diferenciales que deben considerarse son:

- Enfermedades autoinmunes/reumatológicas: polimialgia reumática, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico.
- Enfermedades cardiovasculares: cardiomiopatía, claudicación, enfermedad coronaria, enfermedad valvular cardíaca, foramen oval persistente, hipertensión pulmonar.
- Enfermedades endocrino-metabólicas: enfermedad de Addison, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hipercalcemia, hipocalcemia, hipogonadismo en hombre, menopausia, síndrome metabólico, tumor o enfermedad de la glándula pituitaria, déficit de vitamina V12 o vitamina D.
- Enfermedades gastrointestinales: enfermedad celíaca, intolerancia o alergias, enfermedad inflamatoria intestinal.

- Enfermedades malignas primarias o secundarias
- Enfermedades hematológicas: anemias, hemocromatosis, leucemia o linfoma, síndromes mielodisplásicos.
- Infecciones: mononucleosis aguda, enfermedad por coxsackie, brucellosis, giardia, hepatitis B, C, HIV, leptospirosis, enfermedad de Lyme, parvovirus, síndrome post-polio, fiebre Q, toxoplasmosis, tuberculosis.
- Enfermedad neuromuscular: malformación de Chiari, esclerosis múltiple, miastenia gravis, miopatías, neuropatías, enfermedad de Parkinson.
- Enfermedades psiquiátricas: desorden bipolar, ansiedad generalizada, depresión mayor, desorden de estrés post-traumático, alteraciones de la personalidad.
- Enfermedades respiratorias: aspergilosis, asma, alergias, sarcoidosis.
- Alteraciones el sueño: apnea central, apnea obstructiva, narcolepsia, movimientos de piernas periódicos.
- Otros: abuso de alcohol, drogas, enfermedad de Ehlers Danlos, síndrome post-guerra, intoxicación con mercurio, metales pesados otros, hipersensibilidad múltiple química, intoxicación con pesticidas organofosforados, reacciones a fármacos.

### ***Eficacia de los tratamientos disponibles para el síndrome de fatiga crónica***

A continuación, se resume narrativamente la evidencia disponible hasta la fecha para los diversos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos propuestos para el SFC. En cada uno de ellos, se describe por una parte la evidencia presentada en los documentos de partida de este informe (AQuAS) y, de otra, la nueva evidencia detectada publicada con posterioridad y hasta la fecha.

#### **INTERVENCIONES FARMACOLÓGICAS**

##### **Antidepresivos (ATD)**

###### **Fluoxetina, moclobemida y sertralina**

► **AQuAS (2011):** La moclobemida y la sertralina no son más efectivas que placebo para mejorar los síntomas del SFC. No se recomienda su uso (Grado C).

La fluoxetina no ha mostrado mejorar la fatiga física ni mental comparada con placebo. No se recomienda su uso (Grado B).

► **Actualización:** Los antidepresivos pueden ser útiles para tratar los síntomas asociados al SFC como son la depresión, el insomnio o las mialgias asociadas al SFC. No obstante, los antidepresivos no son fármacos para tratar el SFC (UpToDate).

Pequeños estudios de fluoxetina no mostraron ninguna mejoría comparado con placebo en SFC. Evidencia insuficiente sobre los efectos (AHRQ 2014).

No se identificaron nuevas RS adicionales.

## **Galantamina (Inhibidor selectivo de la colinesterasa)**

▶ **AQuAS (2011):** Se identificó un único ECA (Blacker-JAMA 2004) con resultados negativos. No se recomienda su uso (Grado C).

▶ **Actualización:** No se ha identificado nueva evidencia posterior a este estudio.

## **Corticoides**

### **Fludrocortisona, hidrocortisona, combinación de fludrocortisona con hidrocortisona**

▶ **AQuAS (2011):** Los resultados individuales o combinados de estos corticoides en pacientes con SFC mostraron que no hay diferencias comparado con placebo en algunas medidas de resultados, como el bienestar general o la gravedad de los síntomas. No se recomienda su uso (Grado C).

▶ **Actualización:** La RS de Smith 2015 y UpToDate identifica los mismos ECAs de pequeño tamaño que el informe anterior, y concluyen que la evidencia es insuficiente (UpToDate 2006, Smith 2015).

## **Suplementos dietéticos**

### **Suplementos alimentarios**

▶ **AQuAS (2011):** Los suplementos alimentarios y el aceite de onagra no son más efectivos que el placebo para mejorar los síntomas de SFC. La evidencia disponible es insuficiente. No se recomienda su uso (Grado C).

El magnesio y el NADH comparado con placebo podrían ser más efectivos para mejorar los síntomas de la enfermedad. No obstante, la evidencia disponible es insuficiente. No se recomienda su uso (Grado C).

▶ **Actualización:** Los suplementos no mostraron efectos beneficiosos (UpToDate 2016, Smith 2015).

## **Inmunoterapia**

### **Inmunoglobulina (Ig) G**

▶ **AQuAS (2011):** La inmunoglobulina G, el interferón alfa y el toxoide de estafilococo no son más efectivos que el placebo para mejorar los síntomas del SFC. No se recomienda su uso (Grado C).

▶ **Actualización:** Estudios con inmunoglobulina (IgG) intravenosa han mostrado resultados no concluyentes y una alta tasa de efectos adversos (UpToDate 2016)

Los estudios con IgG no mostraron efectos beneficiosos, quizás por estar limitados por el bajo número de participantes (Smith 2015).

## Rituximab

▶ **AQuAS (2011):** No se comenta nada acerca de este tratamiento.

▶ **Actualización:** Un ECA (Fluge 2011) con 30 pacientes no mostró beneficios claros sobre la fatiga a los 3 meses. Sí hubo un mayor porcentaje de los pacientes tratados que refirieron un alivio moderado a importante de los síntomas, un efecto que se mantuvo durante un promedio de 25 semanas. A pesar de estos indicios, es demasiado prematuro recomendar el uso de rituximab, un fármaco que puede causar inmunosupresión y complicaciones graves (UpToDate 2016).

La RS de Smith 2015 no comenta nada acerca de rituximab ni se encontraron nuevos estudios adicionales.

## Rintatolimod

▶ **AQuAS/MSPSI (2011):** No se comenta nada acerca de este tratamiento.

▶ **Actualización:** Dos ECA de buena calidad con Rintatolimod, un inmunomodulador y agente antiviral que ha sido aprobado para el tratamiento del SFC en Canadá y en Europa, mostraron una mejoría en el test de tolerancia (*performance*) al ejercicio comparado con placebo. Los estudios se realizaron en 324 pacientes adultos con enfermedad grave incapacitante. Se observó una mejoría en el test de tolerancia al ejercicio cardiopulmonar (36,5% versus 15,2%,  $P = 0,047$ ), en la duración del ejercicio (10,3% versus 2,1%,  $P = 0,007$ ) y en el trabajo de ejercicio (11,8% versus 5,8%,  $P = 0,01$ ), aunque la evidencia fue calificada de baja calidad. No obstante, las implicaciones clínicas de estos resultados no son claras, por lo que debe considerarse como un tratamiento investigacional. Uno de los ECA también informó una mejoría en las medidas de la función (actividades de la vida diaria y puntuación en la escala de Karnofsky *Performance Scale*) y el otro indicó acerca de una reducción en el uso de medicamentos para aliviar los síntomas de SFC. Las pérdidas oscilaron entre el 9% y 19% y la adherencia entre el 83% y 91% (Smith 2015, UpToDate 2015).

## Terapia antiretroviral

### Aciclovir

▶ **AQuAS (2011):** No se comenta nada acerca de este tratamiento.

▶ **Actualización:** Un estudio no mostró beneficios de aciclovir oral comparado con placebo (UpToDate 2016).

La RS de Smith 2015 no comenta nada acerca de aciclovir ni se encontraron nuevos estudios adicionales.

### Valgancilovir

▶ **AQuAS (2011):** No se comenta nada acerca de este tratamiento.

▶ **Actualización:** Un ECA pequeño ( $n=30$ ) en pacientes con un nivel elevado de anticuerpos donde existía sospecha de una EM/SFC de origen viral no mostró claros beneficios

comparado con placebo. El tratamiento mejoró la fatiga en una escala pero sin que se observaran mejorías significativas en ninguna de las otras medidas realizadas (Smith 2015, UpToDate 2015).

### **Isoprinosine**

▶ **AQuAS (2011):** No se comenta nada acerca de este tratamiento.

▶ **Actualización:** Un único ECA no mostró beneficios comparado con placebo (Smith 2015, UpToDate 2015).

### **Otros tratamientos**

#### **Metilfenidato**

▶ **AQuAS (2011):** Se identificó un estudio realizado en 60 pacientes adultos con SFC, donde metilfenidato (un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina) mejoró de forma estadísticamente significativa la fatiga y los trastornos de concentración comparado con placebo. No obstante, no se realiza ninguna recomendación.

▶ **Actualización:** UpToDate comenta el mismo estudio, sin concluir nada al respecto (UpToDate 2016).

La RS de Smith 2015 no comenta nada acerca de metilfenidato ni se encontraron nuevos estudios adicionales.

#### **Ondasetrón y modafinil**

▶ **AQuAS (2011):** Se identificaron sendos ECA donde ninguno de los tratamientos demostró un beneficio sobre la fatiga o el estado de ánimo.

▶ **Actualización:** No se han identificado nuevos estudios con estos fármacos. UpToDate 2016 no recomienda modafinil para pacientes con SFC.

## **INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS**

### **Terapias psicológicas**

#### **Terapia cognitivo conductual**

▶ **AQuAS (2011):** Existe suficiente evidencia sobre el efecto beneficioso de la terapia cognitivo conductual (TCC) en la reducción de síntomas, mejoría de la función y de la calidad de vida en los pacientes con SFC y, por tanto, es una intervención a recomendar en la atención de estos pacientes en la práctica clínica habitual. No obstante, no hay evidencia de que el efecto beneficioso se mantenga a largo plazo. Recomendación a favor (Grado A).

▶ **Actualización:** Una RS global que incluye 14 ECA que evaluaron consejería y terapias cognitivas (entre ellas la terapia cognitivo conductual) mostró resultados inconsistentes entre estudios y también entre medidas de resultado analizadas. En algunos ECA, la intervención de consejería y terapia cognitiva mejoró la fatiga, la función física, la calidad de vida, el rendimiento del trabajo y la puntuación en la escala de impresión clínica global de mejoría

(evidencia de fuerza baja a moderada). No se observaron diferencias estadísticamente significativas para otros desenlaces (Smith 2015).

Dada la heterogeneidad de los estudios, no es posible establecer qué tipo específico de modalidad de intervención es la más efectiva (un estudio pequeño que comparaba TCC cara-a-cara versus vía telefónica no encontró diferencias entre ambas modalidades). (Smith 2015).

Los autores concluyen que la evidencia (de baja a moderada) sobre terapias de consejería, como la TCC, sugiere beneficios (aunque de tamaño modesto) en los pacientes con SFC, sin que produzca efectos adversos. Aunque se dispone actualmente de numerosos estudios realizados en miles de pacientes, todavía se necesita evaluar la TCC en poblaciones más amplias de pacientes, particularmente en aquellos que cumplen definiciones de caso más específicas (pacientes más graves). A pesar del modesto efecto observado y las lagunas existentes en algunos subgrupos de pacientes, dada la ausencia de perjuicios, parece razonable recomendar la TCC en los pacientes con SFC.

UpToDate, a partir de la misma evidencia que la revisión de Smith 2015, es más positivo acerca de la utilidad de las intervenciones de consejería (que incluyen TCC), afirmando que la TCC ha demostrado ser efectiva en pacientes con SFC y podría ser útil en el manejo de pacientes con fatiga crónica idiopática.

Clinical Evidence (2013) clasifica la TCC como una intervención 'Beneficiosa'. Se identificaron y analizaron datos de ECA procedentes de 3 RS. Los autores concluyen que existe evidencia moderada acerca del beneficio de la TCC, tanto en adultos como en adolescentes, incluso cuando la intervención se administra por parte de terapeutas con menor grado de experiencia y una supervisión adecuada.

Una RS (Marquez 2015) identificó 16 ECA y observó un efecto de pequeño a moderado en todas las medidas post-tratamiento y en el seguimiento, con excepción de la actividad física. El mayor efecto se observó en la gravedad de la fatiga. Un análisis de subgrupo mostró que las intervenciones con contacto mínimo tuvieron un efecto adicional en la fatiga y la depresión. Concluyen que la evidencia disponible sugiere un efecto beneficioso de la TCC en SFC.

## **Terapias de actividad física**

### **Ejercicio físico**

► **AQuAS (2011):** Existe suficiente evidencia para recomendar el ejercicio físico gradual aeróbico regular adaptado a las características de los pacientes y a la evolución de la enfermedad en el manejo de pacientes adultos con SFC. Recomendación a favor (Grado A).

► **Actualización:** La RS global de Smith 2015 incluyó 7 ECA que evaluaron la terapia de ejercicios: ejercicios graduales (plan de ejercicios con un aumento gradual estructurado a lo largo del tiempo), Qigong y entrenamiento ortostático en casa. Un ECA era de buena calidad y el resto moderada. Los ejercicios graduales mejoraron la función (SF-36 *physical function*), la fatiga, una medida de mejoría global (escala de impresión clínica global de mejoría) y rendimiento del trabajo comparado con control (evidencia de fuerza baja a moderada). Los

autores concluyen que la evidencia (de baja a moderada) sobre las terapias de consejería como la TCC sugiere beneficios en los pacientes con SFC, pero que necesitan ser evaluadas en poblaciones más amplias de pacientes, particularmente en aquellos que cumplen definiciones de caso más específicas (Smith 2015).

Clinical Evidence (2013) clasifica la terapia de ejercicios graduales como una intervención 'Beneficiosa', a partir de 4 RS. Los autores consideran que existe buena evidencia a favor de la terapia de ejercicios graduales, que demuestra que mejora la fatiga y la función física. Los autores señalan que intervenciones educativas que animan a realizar este tipo de ejercicios son más efectivas que sólo la información escrita.

UpToDate, a partir de la misma evidencia que la revisión de Smith 2015, es más positivo acerca de la utilidad de las terapias de ejercicio afirmando que, juntamente con la TCC, es la única intervención que ha demostrado producir un beneficio significativo y, por tanto, podría ser útil en el manejo de pacientes con fatiga crónica idiopática.

Una RS (Van Cauwenbergh 2012) de baja calidad con 12 ECA evaluó los ejercicios en niños, adolescentes y adultos con SFC. Se observó un efecto positivo de la terapia de ejercicios graduada (en la mayoría de los estudios combinada con TCC) en la fatiga y la función física.

Una reciente RS Cochrane (Larun 2014) con 8 ECA concluye que el ejercicio físico mejora la fatiga y no hay evidencia de que empeore los síntomas. Un efecto positivo se observó también en el sueño, la calidad de vida y salud auto-percibida. En cambio, no es posible concluir para el dolor, calidad de vida, ansiedad, depresión, tasa de abandonos y utilización de recursos sanitarios. Dos ECA que compararon ejercicios versus TCC no encontraron diferencias significativas entre ambos. La efectividad del ejercicio parece ser mayor a la estimulación ( *pacing*) (1 ECA).

### **Ejercicio físico combinado con otras estrategias**

► **AQuAS (2011):** No hay ECA que demuestre la eficacia del tratamiento multidisciplinar en el caso del SFC. No obstante, los expertos consideran que, ante una enfermedad tan compleja, es recomendable un tratamiento multidisciplinar que incluya ejercicio físico, TCC y tratamiento farmacológico sintomático.

Se recomienda contemplar la combinación de tratamiento farmacológico sintomático, educación, ejercicio físico gradual y terapia cognitivo conductual (TCC) para el manejo de los pacientes afectados de SFC. Recomendación basada en la experiencia y el consenso.

► **Actualización:** Una RS (Marques 2015) mostró que la combinación de intervenciones psicológicas y conductuales con ejercicios graduales produjo beneficios en el manejo del SFC, en particular en la mejoría de la fatiga crónica, un beneficio de magnitud moderada que fue sostenido en el tiempo. Todos los estudios realizaron un contacto directo (*face to face*) con los pacientes, lo que podría haber reforzado su motivación para participar en un proceso de cambio de conducta.



## **Descanso prolongado**

▶ **AQuAS (2011):** No se han encontrado RS ni ECA sobre la eficacia del descanso prolongado en personas con SFC. Sin embargo, se formula una recomendación basada en la experiencia y el consenso de no realizar descanso prolongado, sobre todo cuando se presenta una agudización de la sintomatología del SFC.

▶ **Actualización:** No se han identificado nuevos estudios sobre descanso prolongado en el SFC.

## **Terapias alternativas y complementarias (CAM)**

▶ **AQuAS (2011):** La evidencia sobre la eficacia de la homeopatía, la acupuntura y la fitoterapia es insuficiente y, por tanto, no se pueden extraer conclusiones.

No se pueden recomendar la acupuntura ni la fitoterapia en pacientes con SFC porque la evidencia sobre la eficacia es de baja calidad metodológica. Recomendación en contra (Grado C).

No se puede recomendar la homeopatía en pacientes con SFC porque la evidencia es insuficiente. Recomendación en contra (Grado C).

▶ **Actualización:** Una RS (Alraek 2011) sobre CAM (excepto acupuntura y medicina tradicional china) incluyó 29 ECA de baja calidad sobre: terapias mente cuerpo (n=4), tuina y Taichi (n=1), homeopatía (n=2), masajes (n=2), gingseng (n=1), dinucleótido adenina de nicotinamida (n=2) y otros suplementos dietéticos (n=14). La revisión, de tipo narrativo, mostró evidencia limitada de la efectividad de Qigong, masajes y tuina para el SFC. No hubo un efecto con curación a distancia (*distal healing*) ni tampoco con homeopatía. Los suplementos dietéticos no mostraron efectos beneficiosos, con excepción de nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) y magnesio.

Otra RS (Kim 2003) de CAM, incluyó 8 ECA de baja calidad sobre: dieta (n=3), curación a distancia (n=1), hierbas (n=2), homeopatía (n=1) y masajes (n=1). La revisión mostró evidencia muy limitada y no concluyente sobre las CAM, especialmente para la homeopatía, myelophil (extracto de *Astragali Radix* y *Salviae Radix*) y masaje inteligente. Por el contrario, no hubo evidencia a favor de las intervenciones a base de dietas o curación a distancia.

## **Otras terapias adicionales identificadas en la actualización**

▶ **Actualización:** Una RS (Meeus 2015) con 3 ECA evaluó técnicas de relajación en pacientes con SFC. En manejo multimodal (terapia cognitivo conductual, estimulación (*pacing*), atención plena (*mindfulness*), etc.) parece ser mejor que la relajación).

Una RS (Wang 2014) con 23 ECA de baja calidad evaluó medicina tradicional china en el SFC. Los estudios incluyeron: hierbas chinas (n=9), acupuntura (n=6), electroacupuntura (n=1), moxibustión (n=3), acupuntos (n=1) y Qigong (n=1). Los resultados del metanálisis y estudios individuales mostraron que la MTC sola o en combinación con otras intervenciones alivia de forma significativa la fatiga. No obstante, debido a la baja calidad de la evidencia, los autores aconsejan realizar nuevos estudios de mayor calidad.

---

# DISCUSIÓN

Este informe ha identificado la evidencia más actual sobre la FM y el SFC y la ha contrastado con las recomendaciones formuladas en la guía ICAM 2009 y el informe AQuAS 2011. Esto ha permitido identificar aquellas recomendaciones que siguen vigentes, y aquellas que serían susceptibles de ser modificadas a la luz de la nueva evidencia.

Para la elaboración del informe se ha aplicado una metodología de revisión rápida de la literatura, siguiendo una metodología simplificada para el desarrollo de revisiones sistemáticas, pero de alta validez y rigor (Tricco 2015, Harting 2012). Las búsquedas dirigidas y jerárquicas a partir de guías de práctica clínica, informes de evaluación y fuentes secundarias como UpToDate y Clinical Evidence garantizan la identificación de la evidencia más reciente y relevante en relación a los criterios diagnósticos y las pruebas complementarias de la FM y el SFC. Para una identificación exhaustiva de la evidencia más completa y reciente sobre tratamiento, se han realizado búsquedas exhaustivas de la literatura mediante estrategias de búsqueda bibliográfica altamente sensibles para identificar revisiones sistemáticas de intervenciones para la FM y el SFC.

La evidencia identificada a fecha de Mayo de 2016 es de calidad metodológica variable, siendo la evidencia en FM de mayor calidad que la evidencia en SFC. El volumen de evidencia también es limitado, especialmente para el SFC.

Cabe destacar que este informe no tiene por objetivo formular recomendaciones, sino tan sólo proporcionar la base de evidencia que permita realizar este proceso de formulación a un conjunto multidisciplinar de expertos.

El proceso de identificación de recomendaciones vigentes y recomendaciones susceptibles de ser modificadas se basa en el contraste de la evidencia que sirvió originalmente para formular las recomendaciones, y la nueva evidencia identificada. En la medida que la nueva evidencia es consistente en dirección y magnitud con la evidencia anterior, la recomendación se considera como vigente. Hay distintas situaciones en que se llega a esta conclusión. Por ejemplo, si no hay ningún tipo de nueva evidencia sobre la intervención considerada, claramente la recomendación no es cuestionada, por ejemplo en el caso de la pregabalina o el reiki para la FM (Ver apartado siguiente de conclusiones). Otra situación serían aquellos casos en que la recomendación era sólida (Grado A y algunos casos de Grado B) y la nueva evidencia tiene las mismas características que la ya existente (es decir, que corrobora un efecto demostrado, o corrobora la falta de efecto demostrado). Este sería el caso de la recomendación favorable a la amitriptilina para la FM o la recomendación en contra de la fluoxetina como tratamiento único para la FM. Finalmente, la situación más frecuente se producía cuando no había posibilidad de formular una recomendación o ésta no era sólida (Grado B, C o D) porque la evidencia previa no era concluyente sobre el efecto de la intervención considerada, y la nueva evidencia identificada no era suficiente como para alcanzar una conclusión indiscutible. Un ejemplo sería la situación del tramadol, en la que los nuevos estudios identificados suponían un volumen pequeño de evidencia de baja

calidad, que no parecía suficiente para establecer sin ninguna duda un beneficio del tramadol en la FM y, por tanto, no cuestionaban la recomendación previa.

Sin embargo, también ha sido posible identificar recomendaciones que pueden ser modificadas debido a la nueva evidencia identificada, como puede ser la recomendación sobre la fluoxetina, la cual se sugiere que sea modificada para considerar la evidencia favorable al tratamiento combinado de fluoxetina y amitriptilina en pacientes con FM que no responden al tratamiento con amitriptilina.

Como reflexión final, cabe destacar la incertidumbre existente alrededor de estas patologías, derivada de su controvertida definición y clasificación. Esta incertidumbre se manifiesta por la falta de consensos internacionales y guías de práctica clínica actuales que integren la evidencia existente con el criterio experto de los profesionales que atienden a las personas con FM o SFC. Igualmente, se manifiesta por la falta de estudios de calidad que proporcionen evidencia robusta sobre las limitadas opciones terapéuticas disponibles, particularmente en el SFC. Todos estos factores dificultan el establecimiento de pautas de valoración de las patologías, y hacen necesario el llamamiento a una mayor investigación y un mayor nivel de discusión y consenso en el área.

---

# CONCLUSIONES: EVIDENCIAS PARA LA ACTUALIZACIÓN DE LOS DOCUMENTOS PREVIOS (GUÍA ICAM Y AQUAS 2011) EN FIBROMIALGIA

En las tablas siguientes (Tabla 20 a 23) se presentan las recomendaciones previas junto con la actualización de la evidencia, y se indica en cada caso si la nueva evidencia se alinea con la evidencia previa y, por tanto, se mantiene la recomendación; o si la nueva evidencia modifica el cuerpo de evidencia existente y puede llevar a una modificación de la recomendación previa.

**Tabla 20. Comparación de las recomendaciones de criterios diagnósticos y pruebas complementarias**

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS GUÍA ICAM 2009 / AQUAS 2011 / MSPSI 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUDA / UPTODATE	¿Se mantiene la recomendación previa?
Se recomienda utilizar los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de 1990 para la FM.	Se han identificado nuevos criterios diagnósticos, siendo los más ampliamente recomendados los de la ACR 2010. Estos criterios han sido validados al español. No obstante, en el contexto de la práctica clínica, los autores de las escalas recomiendan utilizar los criterios ACR 2010 (o ACR 2010 modificados) conjuntamente con los ACR 1990 ya que existen discrepancias entre la autoevaluación por parte de pacientes y médicos de aspectos que son importantes para guiar las decisiones terapéuticas.	<b>No</b>
Existen los criterios de Yunus (1985) para el diagnóstico clínico de la FM juvenil. No obstante, desde el punto de vista práctico, se recomienda utilizar los criterios de la ACR de 1990. Son necesarios estudios realizados en niños y adolescentes para valorar estos nuevos criterios.	No se han identificado nuevos criterios validados específicos para la población de adolescentes y niños. En consecuencia, los mismos criterios en adultos aplicarían a esta población.	<b>Sí</b>
Se proponen determinadas pruebas complementarias para casos específicos, aunque sin aplicación rutinaria (RM funcional, análisis químicos, prueba de consumo de oxígeno).	No se han identificado biomarcadores específicos de FM ni otras evidencias a favor del uso de pruebas de laboratorio o imagen útiles para el diagnóstico, más allá de las de rutina y las que se precisen en cada caso para el diagnóstico diferencial.	<b>No</b>
No se menciona la determinación del nivel de gravedad de la patología.	Sería aconsejable clasificar el nivel de gravedad de los pacientes, de modo que se facilitara la toma de decisiones terapéuticas individualizadas, tal como recomiendan los expertos. No obstante, aunque se han desarrollado escalas específicas para este fin (alguna de ellas en España, como el ICAF), su uso no parece muy extendido.	<b>Sí</b>

**ICAF:** Índice Combinado de Afectación en Fibromialgia

**Tabla 21. Comparación de las recomendaciones para intervenciones con recomendación previa fuerte**

INTERVENCIÓN	EVIDENCIA GUÍA ICAM /AQuAS 2011 / MSPSI 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA / UPTODATE	¿Se mantiene la recomendación previa?
<b>Tratamiento multidisciplinar</b>	Se recomienda la combinación de ejercicio físico, estrategias de intervención cognitivo-conductual y fármacos en el tratamiento de pacientes con FM, ya que se ha demostrado eficaz en el manejo del dolor y en la mejora de la calidad de vida y la capacidad física. Grado A	La evidencia adicional no modifica el cuerpo de evidencia anterior.	<b>Sí</b>
<b>Educación del paciente</b>	Se aconseja incluir un programa educativo sobre la enfermedad en todos los pacientes afectados de FM. Consenso	Se recomienda la educación del paciente como parte del tratamiento de la FM, en combinación con otras intervenciones basadas en el ejercicio terapéutico.	<b>Sí</b>
<b>Terapia cognitivo conductual (TCC)</b>	Hay fuerte evidencia sobre el efecto beneficioso de la TCC sobre el control del dolor, malestar físico y el estado de ánimo en pacientes con la FM. Grado A	Existe evidencia suficiente para recomendar las intervenciones psicológicas para la FM a corto y largo plazo. Su eficacia es comparable al efecto a corto plazo del tratamiento farmacológico. Los efectos de los tratamientos psicológicos para la FM son pequeños, pero robustos comparado con otros tipos de tratamientos.	<b>Sí</b>
<b>Ejercicio físico</b>	Se recomiendan programas de ejercicio físico aeróbico (o cardiovascular) de bajo impacto o programas mixtos (combinando ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento muscular), con una intensidad inicial baja y adaptados a las características de los pacientes y la evolución de la enfermedad. Grado A  Una alternativa serían los programas de ejercicios de fortalecimiento muscular. Grado B	La evidencia adicional no modifica el cuerpo de evidencia anterior.	<b>Sí</b>
<b>Ejercicio físico en piscina de agua caliente y otras modalidades</b>	Hay suficiente evidencia para recomendar los ejercicios físicos de intensidad moderada en una piscina de agua caliente de forma regular ya que son eficaces para mejorar el dolor y la capacidad funcional del paciente con FM. Grado B  Se aconseja que el ejercicio físico en una piscina de agua caliente esté inicialmente supervisado. Consenso	No existe suficiente evidencia para recomendar la balneoterapia como tratamiento de rutina de la FM.	<b>No</b>

INTERVENCIÓN	EVIDENCIA GUÍA ICAM /AQuAS 2011 / MSPSI 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA / UPTODATE	¿Se mantiene la recomendación previa?
<b>Antidepresivos</b>	Apoyan la utilidad de los ATD para tratar el dolor en la FM, a partir de varias RS con metanálisis publicados. Los más eficaces serían la amitriptilina (también para el sueño y fatiga) y los IRNS (duloxetina también el sueño).	UpToDate En pacientes con enfermedad moderada-grave que no responden a ejercicio y medidas educacionales, se recomienda añadir tratamiento con ATD (especialmente, amitriptilina, duloxetina, milnaciprán o pregabalina) para tratar los síntomas, comenzando con dosis bajas (Grado 1A).	<b>Sí</b>
<b>Amitriptilina</b>	La amitriptilina a dosis de 25 a 50 mg/día reduce el dolor, la fatiga, mejora el sueño y produce una sensación global de mejoría desde la perspectiva del médico y del propio paciente, por lo tanto, puede recomendarse para el tratamiento de estos síntomas en pacientes con FM. Grado A  Los efectos adversos de la amitriptilina limitan su uso, especialmente en mayores de 65 años. Consenso	La revisión Cochrane es más conservadora en sus conclusiones, remarca las limitaciones en la calidad de la evidencia en apoyo de su eficacia, con riesgo de sobrestimar los beneficios, aunque tiene a su favor los muchos años de experiencia en su uso con resultados satisfactorios.	<b>Sí</b>
<b>Duloxetina</b>	La duloxetina reduce el dolor, mejora el sueño, el estado de ánimo, la calidad de vida y la capacidad funcional, por lo tanto, puede recomendarse para el tratamiento de estos síntomas en pacientes con FM. Grado A.  Se ha de supervisar la posibilidad de efectos adversos al iniciar el tratamiento con duloxetina. Consenso	La evidencia adicional no modifica el cuerpo de evidencia anterior.	<b>Sí</b>
<b>Pregabalina</b>	La pregabalina reduce el dolor y mejora el sueño y la calidad de vida, por lo tanto, puede recomendarse para el tratamiento de estos síntomas en pacientes con FM. Grado A  Los mareos y vértigos son frecuentes hasta que se alcanza la dosis terapéutica de pregabalina. Se recomienda iniciar el tratamiento a dosis bajas y aumentar progresivamente hasta alcanzar la dosis terapéutica. Consenso	No existe evidencia adicional.	<b>Sí</b>
<b>Ciclobenzaprina</b>	La ciclobenzaprina reduce el dolor a corto plazo y mejora el sueño, por lo tanto, puede recomendarse para el tratamiento de estos síntomas en pacientes con FM. Grado A	La evidencia adicional no modifica el cuerpo de evidencia anterior.	<b>Sí</b>



INTERVENCIÓN	EVIDENCIA GUÍA ICAM /AQuAS 2011 / MSPSI 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA / UPTODATE	¿Se mantiene la recomendación previa?
<b>Fluoxetina</b>	La evidencia sobre el efecto de la fluoxetina sobre el dolor, el sueño y la fatiga en pacientes con FM es controvertida cuando se utiliza como único fármaco. Grado A	No se recomienda el uso de fluoxetina como único fármaco. En pacientes con FM y depresión no respondedores a antidepresivos tricíclicos, se sugiere la terapia combinada con un ISRS (como fluoxetina) o un SNRI (inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina) junto con dosis bajas de amitriptilina.	<b>No</b>

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

**Tabla 22. Comparación de las recomendaciones para intervenciones sin recomendación previa fuerte**

Intervención	EVIDENCIA GUÍA ICAM / AQUAS 2011 / MSPSI 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA / UPTODATE	¿Se mantiene la recomendación previa?
<b>Milnaciprán</b>	Se presenta evidencia limitada de beneficio, pero no se formula ninguna recomendación.	Existe evidencia limitada de baja calidad de que el milnaciprán (100-200 mg) reduce el dolor. La evidencia es muy limitada y no permite alcanzar ninguna conclusión firme acerca del uso del milnaciprán en FM.	<b>Sí</b>
<b>Otros ISRS (paroxetina, citalopram, venlafaxina)</b>	Existe evidencia limitada de beneficio mínimo o nulo de paroxetina y citalopram. No se hace ninguna recomendación específica.	En pacientes con FM y depresión no respondedores a antidepresivos tricíclicos, se sugiere la terapia combinada con un ISRS (como fluoxetina) o un SNRI (inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina) junto con dosis bajas de amitriptilina. Existe evidencia limitada de que la venlafaxina parece ser moderadamente efectiva para el tratamiento de la FM, con buena tolerabilidad. Por su bajo coste, podrían ser una alternativa a otros antidepresivos más caros, pero se necesitan más estudios de calidad.	<b>No</b>
<b>Gabapentina</b>	No hay suficiente evidencia para recomendar la gabapentina en el tratamiento del dolor en FM. Grado C	La nueva evidencia identificada se basa en el único ECA en que se basa la recomendación anterior.	<b>Sí</b>
<b>Tramadol</b>	Hay moderada evidencia sobre el efecto beneficioso del tramadol para el manejo del dolor como fármaco único o combinado con el paracetamol. Grado B  El tramadol a dosis terapéuticas, como todos los opioides, puede provocar estreñimiento y efectos adversos en el sistema nervioso central. Consenso	La nueva evidencia identificada no modifica la evidencia en que se basa la recomendación anterior.	<b>Sí</b>
<b>Paracetamol</b>	Aunque no hay ningún ECA comparado con placebo que analice la eficacia del paracetamol en FM, parece razonable la utilización de este fármaco por razones de tolerancia y seguridad. Grado D	No hay evidencia adicional.	<b>Sí</b>

Intervención	EVIDENCIA GUÍA ICAM / AQUAS 2011 / MSPSI 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA / UPTODATE	¿Se mantiene la recomendación previa?
<b>Ibuprofeno/ naproxeno</b>	<p>No se recomiendan los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) administrados en solitario para el tratamiento de los síntomas de la FM por falta de evidencia sobre su efecto beneficioso. Grado D en contra</p> <p>Los AINE (naproxeno e ibuprofeno) pueden ser útiles como adyuvantes analgésicos cuando se combinan con antidepresivos tricíclicos, ciclobenzaprina o benzodiazepinas. Grado D</p>	No hay evidencia adicional.	<b>Sí</b>
<b>Prednisona</b>	No se recomiendan los glucocorticoides para el tratamiento de los síntomas de la FM por falta de evidencia sobre su efecto beneficioso, y se alerta que, en tratamientos continuados la aparición de efectos secundarios es frecuente. Grado D	No hay evidencia adicional.	<b>Sí</b>
<b>Lidocaína inyectable</b>	No hay suficiente evidencia para recomendar la lidocaína inyectable para el tratamiento de los síntomas de FM. Grado C	No hay evidencia adicional.	<b>Sí</b>
<b>Opioides mayores, ketamina y ozonoterapia</b>	<p>No hay suficiente evidencia para recomendar los opioides mayores, la ketamina, la lidocaína y el cannabis para el tratamiento de los síntomas de la FM. Grado D en contra</p> <p>No hay evidencia para recomendar la ozonoterapia para el tratamiento de los síntomas la FM. Grado D en contra</p>	La evidencia adicional no modifica el cuerpo de evidencia anterior.	<b>Sí</b>
<b>Hormona del crecimiento</b>	Son necesarios más estudios para corroborar el beneficio de gabapentina, pramipexol, oxibato sódico, hormona del crecimiento o nabilona y no se recomienda su uso en la práctica clínica habitual para el tratamiento de los síntomas de la FM. Grado C en contra	La evidencia adicional no modifica el cuerpo de evidencia anterior.	<b>Sí</b>
<b>Oxibato gamma- hidroxi-butirato (GHB)</b>	No recomienda su uso en la práctica clínica habitual. Grado C	Aunque hay evidencia limitada adicional de un efecto beneficioso del GHB en los síntomas de FM, el tratamiento se considera investigacional.	<b>Sí</b>
<b>Nabilona (cannabinoide) oral</b>	No se recomienda su uso en la práctica clínica habitual para el tratamiento de los síntomas de la FM. Grado C	La evidencia adicional no modifica el cuerpo de evidencia anterior.	<b>Sí</b>

Intervención	EVIDENCIA GUÍA ICAM / AQUAS 2011 / MSPSI 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUDA / UPTODATE	¿Se mantiene la recomendación previa?
<b>Otros tratamientos psicológicos</b>	Los métodos de relajación utilizados de forma aislada con el único objetivo de controlar el dolor no han demostrado eficacia. Grado B  A pesar de algunos resultados positivos no hay todavía suficiente evidencia científica para recomendar la hipnosis, la imaginería guiada o la intervención mediante escritura. Grado D	La evidencia adicional no modifica el cuerpo de evidencia anterior.	<b>Sí</b>
<b>Terapia vibratoria</b>	Hay evidencia de que incorporar la terapia vibratoria puede mejorar los programas de ejercicio físico.	No existe suficiente evidencia para recomendar la incorporación rutinaria de la vibroterapia como parte de un programa de ejercicios.	<b>No</b>
<b>Acupuntura</b>	No hay suficiente evidencia para recomendar la acupuntura como tratamiento en pacientes con FM, ya que la evidencia sobre su posible efecto beneficioso sobre el dolor no es concluyente. Grado C	La evidencia adicional obtenida presenta resultados no concluyentes, y es de calidad muy variable.	<b>Sí</b>
<b>Quiropraxia</b>	No hay suficiente evidencia para recomendar el tratamiento quiropráctico y el masaje en el tratamiento de la FM. Grado C	La evidencia adicional no modifica el cuerpo de evidencia anterior.	<b>Sí</b>
<b>Masaje</b>	No hay suficiente evidencia para recomendar el tratamiento quiropráctico y el masaje en el tratamiento de la FM. Grado C	La evidencia obtenida indica que el masaje por más de 5 semanas puede tener un efecto beneficioso inmediato. Sin embargo, la evidencia es limitada y no hay evidencia de efectos a largo plazo.	<b>Sí</b>
<b>Reiki</b>	No hay suficiente evidencia para recomendar el reiki en el tratamiento de la FM. Grado C	No hay evidencia adicional.	<b>Sí</b>
<b>Qigong</b>	No hay suficiente evidencia para recomendar el Qigong en el tratamiento de la FM. Grado C	No hay evidencia adicional.	<b>Sí</b>
<b>Homeopatía</b>	No hay suficiente evidencia para recomendar la homeopatía como tratamiento en pacientes con FM. Grado C	La evidencia adicional no modifica el cuerpo de evidencia anterior.	<b>Sí</b>
<b>Suplementos dietéticos y nutricionales</b>	No se ha demostrado la eficacia de otras terapias naturales en el tratamiento de la FM (incluye los suplementos dietéticos y nutricionales). Grado C	No hay evidencia adicional.	<b>Sí</b>
<b>Taichi</b>	Aunque este primer estudio sugiere que el Taichi puede presentar beneficios en pacientes con FM, no se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la FM. Grado D	La evidencia adicional no modifica el cuerpo de evidencia anterior.	<b>Sí</b>

Intervención	EVIDENCIA GUÍA ICAM / AQUAS 2011 / MSPSI 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA / UPTODATE	¿Se mantiene la recomendación previa?
<b>Estimulación magnética transcraneal</b> <b>Estimulación transcraneal de corriente directa (ETD)</b> <b>Estimulación por terapia de campos electromagnéticos de baja frecuencia</b>	No hay suficiente evidencia para recomendar los tratamientos bioeléctricos en pacientes con FM. Grado C	No hay suficiente evidencia para recomendar el <i>neurofeedback</i> en el tratamiento de FM. Existe evidencia de que la corriente directa transcraneal y la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS/tDCS) tiene un efecto en el dolor y otros síntomas de la FM, con buena tolerabilidad. Podría considerarse su uso en pacientes resistentes a los tratamientos habituales o que no los toleran.	<b>Sí</b>
<b>Técnicas de cinesiterapia dirigida (ejercicio terapéutico)</b>	No hay suficiente evidencia para recomendar las técnicas de cinesiterapia dirigida en el tratamiento de pacientes con FM.	La evidencia adicional no modifica el cuerpo de evidencia anterior.	<b>Sí</b>
<b>Láser,</b> <b>Termoterapia,</b> <b>Estimulación nerviosa transcutánea (TENS),</b> <b>Ultrasonido,</b> <b>Magnetoterapia</b>	Varios estudios sugieren un efecto positivo a corto plazo del láser, la termoterapia superficial, los campos magnéticos y la corriente directa transcraneal, aunque no se recomienda su uso habitual. Grado C	No hay suficiente evidencia para recomendar estas terapias en el tratamiento de FM.	<b>Sí</b>

**Tabla 23. Actualización de la evidencia para las intervenciones no mencionadas en los informes previos**

INTERVENCIÓN	EVIDENCIA GUÍA ICAM /AQuAS 2011 / MSPSI 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA / UPTODATE
<b>IMAO</b>	NP	Existe evidencia limitada sujeta a riesgo de sesgo que no permite recomendar los IMAOs
<b>Suplementos de creatina</b>	NP	No hay evidencia que sugiera un efecto de los suplementos de creatina en el tratamiento de FM, y no es posible recomendar su uso
<b>Lacosamida</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar la lacosamida en el tratamiento de FM
<b>Modafinilo</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar el modafinilo en el tratamiento de FM
<b>Memantina</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar la memantina en el tratamiento de FM
<b>Melatonina</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar la melatonina en el tratamiento de FM
<b>Pramipexol</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar el pramipexol melatonina en el tratamiento de FM
<b>Esreboxetina</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar la esrebotexina en el tratamiento de FM
<b>Quetiapina</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar la quetiapina en el tratamiento de FM
<b>Naltrexona</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar la naltrexona en el tratamiento de FM
<b>Suplementos de vit. D</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar los suplementos de vitamina D en el tratamiento de FM
<b>Yoga</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar el yoga en el tratamiento de FM
<b>Medicina tradicional china</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar la MTC en el tratamiento de FM
<b>Hidroterapia</b>	NP	No existe suficiente evidencia para recomendar la hidroterapia como tratamiento de rutina de la FM

NP: No hay publicaciones.

---

# CONCLUSIONES: EVIDENCIAS PARA LA ACTUALIZACIÓN DE LOS DOCUMENTOS PREVIOS (GUÍA ICAM Y AQUAS 2011) EN SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

En las tablas siguientes (Tabla 24 a 27) se presentan las recomendaciones previas junto con la actualización de la evidencia, y se indica en cada caso si la nueva evidencia se alinea con la evidencia previa y, por tanto, se mantiene la recomendación; o si la nueva evidencia modifica el cuerpo de evidencia existente y puede llevar a una modificación de la recomendación previa.



**Tabla 24. Comparación de las recomendaciones de criterios diagnósticos y pruebas complementarias**

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS GUÍA ICAM 2009 / AQUAS 2011 / MSPSI 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA / IACFS/ME 2012 / UPTODATE	¿Se mantiene la recomendación previa?
Para diagnosticar el SFC en adultos se recomienda utilizar los criterios diagnósticos internacionales o de Fukuda, 1994. Estos criterios hacen referencia a la no-presencia de otras entidades para diagnosticar SFC.	Se han propuesto unos nuevos criterios por el IOM que establecen el diagnóstico en base a 3 síntomas: Una reducción sustancial o deterioro de la habilidad para realizar actividades personales, sociales, educacionales y laborales; enfermedad post-esfuerzo; y sueño (descanso) no reparador. Adicionalmente, se requieren al menos una de las dos manifestaciones: Deterioro cognitivo o intolerancia ortostática. Sin embargo, estos criterios son todavía una propuesta pendiente de aceptación y uso extenso, por lo que no sustituyen a Fukuda 1994.	<b>Sí</b>
Existen los criterios de Jason, 2007, para el diagnóstico clínico del SFC en niños y adolescentes. No obstante, desde el punto de vista práctico, se recomienda utilizar los criterios de Fukuda, 1994. Se necesitan estudios realizados en niños y adolescentes para valorar estos nuevos criterios.		<b>Sí</b>
	Como pruebas complementarias a realizar de rutina se recomiendan los siguientes tests de laboratorio: Hemograma VSG Electrolitos: sodio, potasio, cloruro, bicarbonato Calcio Fosfato Glucosa PCR Función hepática: bilirrubina, FAL, GGT, ALT, AST, tasa albúmina/globulina Función renal: urea, creatinina, tasa de filtrado glomerular (FGR) Función tiroidea: TSH, T4 libre. Estudios de hierro: hierro sérico, capacidad de unión hierro, ferritina, vitamina B12 y folatos CPK Vitamina D (25-hidroxi-colecalciferol) Análisis de orina	<b>No</b>

**Tabla 25. Comparación de las recomendaciones para intervenciones con recomendación previa fuerte**

INTERVENCIÓN	EVIDENCIA GUÍA ICAM /AQuAS 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA / IACFS/ME 2012 / UPTODATE	¿Se mantiene la recomendación previa?
<b>Ejercicio físico gradual</b>	<p>Hay suficiente evidencia sobre el efecto beneficioso de la terapia cognitivo-conductual (TCC) en la reducción de los síntomas, la mejora de la función y de la calidad de vida de los pacientes con SFC. Se recomienda esta intervención en la práctica clínica habitual. Sin embargo, no hay evidencia de que el efecto se mantenga a largo plazo. Grado A</p> <p>Hay suficiente evidencia para recomendar la realización regular de ejercicio físico gradual aeróbico adaptado a las características de los pacientes y a la evolución de su enfermedad. Grado A</p> <p>Se alerta que la realización de un sobre-esfuerzo excesivo puede empeorar la evolución del SFC. Consenso</p>	La evidencia adicional no modifica el cuerpo de evidencia anterior	<b>Sí</b>
<b>Ejercicio físico combinado con otras estrategias</b>	<p>Se recomienda considerar la combinación de tratamiento farmacológico sintomático, educación, ejercicio físico gradual y terapia cognitivo conductual (TCC) Consenso</p>	La evidencia adicional no modifica el cuerpo de evidencia anterior	<b>Sí</b>
<b>Descanso prolongado</b>	<p>Se recomienda no realizar descanso prolongado, sobre todo cuando se presenta una agudización de la sintomatología del SFC. Consenso</p>	No hay evidencia adicional	<b>Sí</b>
<b>Antidepresivos</b>	<p>No se recomienda el tratamiento farmacológico con fluoxetina (antidepresivo) en pacientes con SFC porque no mejora la fatiga física ni mental. Grado A</p> <p>No se puede recomendar el uso de otros antidepresivos como la sertralina, galantamina o moclobemida en pacientes con SFC porque no mejoran la fatiga física ni mental. Grado C</p>	No hay evidencia adicional	<b>Sí</b>

**Tabla 26. Comparación de las recomendaciones para intervenciones sin recomendación previa fuerte**

INTERVENCIÓN	EVIDENCIA GUÍA ICAM / AQUAS 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA / IACFS/ME 2012 / UPTODATE	¿Se mantiene la recomendación previa?
<b>Corticosteroides</b>	No se puede recomendar el uso de corticosteroides en pacientes con SFC ya que no mejoran la fatiga física ni la mental. Se alerta que su uso continuado provoca con frecuencia efectos adversos secundarios. Grado C	No hay evidencia adicional	<b>Sí</b>
<b>Suplementos dietéticos</b>	No se pueden recomendar el aceite de onagra o los suplementos alimentarios para el tratamiento del SFC porque no está demostrado su efecto beneficioso en estos pacientes. Se necesitan más estudios para poder recomendar el uso de la nicotinamida adenina dinucleótida oral (NAD) y el magnesio intramuscular en la práctica clínica habitual de pacientes con SFC. Grado C	No hay evidencia adicional	<b>Sí</b>
<b>Inmunoterapia</b>	No se puede recomendar el uso de los tratamientos con IgG endovenosa, interferón alfa o toxoide de estafilococos en pacientes con SFC porque no mejoran la fatiga física ni mental. Grado C	La evidencia adicional no modifica el cuerpo de evidencia anterior. Rintatolimod ha sido aprobado para el tratamiento del SFC en Canadá y en Europa, ya que existe evidencia de baja calidad de que induce mejoría en la tolerancia, duración y trabajo de ejercicio cardiopulmonar. Sin embargo, las implicaciones clínicas de estos resultados no son claras, y se considera todavía un tratamiento investigacional.	<b>Sí</b>
<b>Terapias alternativas y/o complementarias</b>	No se pueden recomendar la acupuntura ni la fitoterapia en pacientes con SFC porque la evidencia sobre su eficacia es de baja calidad metodológica. Grado C No se puede recomendar la homeopatía en pacientes con SFC porque la evidencia de su efecto es insuficiente. Grado C	No hay evidencia adicional	<b>Sí</b>

**Tabla 27. Actualización de la evidencia para las intervenciones sin recomendación en los informes previos**

INTERVENCIÓN	EVIDENCIA GUÍA ICAM /AQuAS 2011	ACTUALIZACIÓN NUEVA BÚSQUEDA / IACFS/ME 2012 / UPTODATE
<b>Qigong</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar el Qigong en el tratamiento de SFC
<b>Ejercicio ortostático en casa</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar el entrenamiento ortostático en el tratamiento de SFC
<b>Ginseng</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar el ginseng en el tratamiento de SFC
<b>Masaje inteligente</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar el masaje inteligente en el tratamiento de SFC
<b>Masaje</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar el masaje en el tratamiento de SFC
<b>Tuina y Taichi</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar la tuina y el taichi en el tratamiento de SFC
<b>Distant healing</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar el distant healing en el tratamiento de SFC
<b>Melatonina vs. fototerapia</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar la melatonina en el tratamiento de SFC
<b>Relajación Ost</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar la relajación Ost en el tratamiento de SFC
<b>Terapia mente-cuerpo y medicina energética</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar la terapia mente-cuerpo y medicina energética en el tratamiento de SFC
<b>Intervenciones de conciencia plena (body awareness)</b>	NP	No hay suficiente evidencia para recomendar las intervenciones de conciencia plena en el tratamiento de SFC

NP: No hay publicaciones.

---

# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## 0. Justificación y objetivos

1. ICAM 2009. Guia per a l'avaluació de la fibromiàlgia i de la síndrome de fatiga crònica. Institut Català d'Avaluacions Mèdiques. 2009. Documento de uso interno.
2. AQuAS 2001. Fibromialgia y síndrome de fatiga crónica: recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento/Grupo de trabajo sobre fibromialgia y síndrome de fatiga crónica. Estrada MD, Rodríguez MG, Alegre C, Alegre J, Carbonell J, Casademont J, Collado A, et al. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Ciencia e Innovación. Barcelona: Agencia de Información, Evaluación y Calidad en Salud, 2010, 120 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Ciencia e Innovación/Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; AIAQS 2010/ 02)
3. MSPSI 2011. Fibromialgia. Ministerio de Sanidad, Política Social Igualdad 2011. Depósito Legal: M-44759-2011.  
<https://www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/fibromialgia.pdf>

## 1. Fibromialgia

### 1.2 Datos epidemiológicos

1. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Jun;39(6): 448-53.
2. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001 Nov;60(11): 1040-5.
3. Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B; EPISER Study Group. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jul-Aug;26(4): 519-26.
4. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013 Aug;17(8): 356.
5. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33: 160-172.

### 1.3 Diagnóstico

6. Alegre de Miquel C, García Campayo J, Tomás Flórez M, Gómez Arguelles JM, Blanco Tarrío E, Gobbo Montoya M, et al. Documento de Consenso interdisciplinar para el tratamiento de la fibromialgia. *Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(2): 108-120.

7. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Sep;66(9): 1364-73.
8. Casanueva B, García-Fructuoso F, Belenguer R, Alegre C, Moreno-Muelas JV, Hernández JL, et al. The Spanish version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for fibromyalgia: reliability and validity assessment. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 May-Jun;34(2 Suppl 96): 55-8.
9. Fitzcharles MA, Shir Y, Ablin JN, Buskila D, Amital H, Henningsen P, Häuser W. Classification and clinical diagnosis of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013: 528952.
10. Monterde S, Salvat I, Montull S, Fernández-Ballart J. Validación de la versión española del Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rev Esp Reumatol* 2004;31(9): 507-13.
11. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of Fibromyalgia Patients on the Basis of Pressure-Pain Thresholds and Psychological Factors. *Arthritis & Rheumatism*. 2003 October;48(10): 2916–22.
12. Kashikar-Zuck S, Ting TV. Juvenile fibromyalgia: current status of research and future developments. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Feb;10(2): 89-96.
13. Moyano S, Guillermo Kilstein J, Alegre de Miguel C. Nuevos criterios diagnósticos de fibromialgia: ¿vinieron para quedarse? *Reumatol Clin*. 2015;11(4): 210–214.
14. Rivera J, Vallejo MA, Offenbächer M. Classifying fibromyalgia patients according to severity: the combined index of severity in fibromialgia. *Rheumatol Int* (2014) 34: 1683–1689.
15. Segura-Jiménez V, Aparicio VA, Álvarez-Gallardo IC, Soriano-Maldonado A, Estévez-López F, Delgado-Fernández M, Carbonell-Baeza A. Validation of the modified 2010 American College of Rheumatology diagnostic criteria for fibromyalgia in a Spanish population. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Oct;53(10): 1803-11.
16. Ting TV, Barnett K, Lynch-Jordan A, Whitacre C, Henrickson M, Kashikar-Zuck S. 2010 American College of Rheumatology Adult Fibromyalgia Criteria for Use in an Adolescent Female Population with Juvenile Fibromyalgia. *J Pediatr*. 2016 Feb;169: 181-7.
17. Vallejo MA, Rivera J, Esteve-Vives J, Grupo ICAF (2010) Development of a self-reporting tool to obtain a Combined Index of Severity of Fibromyalgia (ICAF). *Health Qual Life Outcomes* 8:2
18. Vallejo MA, Rivera J, Esteve-Vives J, Rejas J, Grupo ICAF (2011) A confirmatory study of the Combined Index of Severity of Fibromyalgia (ICAF): factorial structure, reliability and sensitivity to change. *Health Qual Life Outcomes* 9:39
19. Wolfe F, Smythe H, Yunus M, Bombardier C, Goldenberg D, Tugwell P, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arth Rheumat*. 1990;33(2): 160-73.

20. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62: 600-10.
21. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011;38: 1113-22.
22. Wolfe F, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, Mease PJ, et al. Comparison of Physician-Based and Patient-Based Criteria for the Diagnosis of Fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 May;68(5): 652-9.
23. Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum*. 1985;28(2): 138-45.
24. Zernikow B, Gerhold K, Bürk G, Häuser W, Hinze CH, Hospach T, et al. [Definition, diagnosis and therapy of chronic widespread pain and so-called fibromyalgia syndrome in children and adolescents. Systematic literature review and guideline]. *Schmerz*. 2012 Jun;26(3): 318-30.

#### **1.4 Tratamiento: Estudios incluidos**

25. Consejería de Salud. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Tratamiento de la Fibromialgia mediante Ozonoterapia. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es>
26. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EHS, Häuser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 9. Art. No.: CD009796. DOI: 10.1002/14651858.CD009796.pub2
27. Bidonde J, Busch AJ, Bath B, Milosavljevic S. Exercise for adults with fibromyalgia: an umbrella systematic review with synthesis of best evidence. *Curr Rheumatol Rev*. 2014;10(1): 45-79.
28. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 Oct 28;10: CD011336.
29. Boehm K, Raak C, Cramer H, Lauche R, Ostermann T. Homeopathy in the treatment of fibromialgia. A comprehensive literature-review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*, 2014; 22(4): 731-742.
30. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, Danyliw A, Sawant A, Dal Bello-Haas V, Rader T, Overend TJ. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD010884. DOI: 10.1002/14651858.CD010884.
31. Cao H, Li X, Han M, Liu J. Acupoint stimulation for fibromyalgia: A systematic review of randomized controlled trials. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2013 Dec 17.
32. Cao H, Liu J, Lewith GT. Traditional Chinese medicine for treatment of fibromyalgia: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2010; 16(4): 397-409. BBDD 2009

33. Collado-Mateo D, Adsuar JC, Olivares PR, Del Pozo-Cruz B, Parraca JA, Del Pozo-Cruz J, Gusi N. Effects of Whole-Body Vibration Therapy in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Literature Review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015 Aug 17.
34. Cording M, Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD008244. DOI: 10.1002/14651858.CD008244.pub3.
35. Courtois I, Cools F, Calsius J. Effectiveness of body awareness interventions in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 2015; 19(1): 35-56.
36. Cramer H, Lauche R, Langhorst J, Dobos G. Yoga for rheumatic diseases: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Nov;52(11): 2025-30.
37. De Lorena SB, Lima Mdo C, Ranzolin A, Duarte ÂL. Effects of muscle stretching exercises in the treatment of fibromyalgia: A systematic review. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2015; 55(2): 167-173.
38. Deare JC, Zheng Z, Xue CCL, Liu JP, Shang J, Scott SW, Littlejohn G. Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD007070. DOI: 10.1002/14651858.CD007070.pub2.
39. Elizagaray-Garcia I, Muriente-Gonzalez J, Gil-Martinez A. Education for patients with fibromyalgia. A systematic review of randomised clinical trials. *Revista de Neurologia*, 2016; 62(2): 49-60.
40. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz*, 2016; 30(1): 47-61.
41. Garcia-Hermoso A, Saavedra JM, Escalante Y. Effects of exercise on functional aerobic capacity in adults with fibromyalgia syndrome: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 2015; 28(4): 609-619.
42. Glombiewski JA, Sawyer AT, Gutermann J, Koenig K, Rief W, Hofmann SG. Psychological treatments for fibromyalgia: A meta-analysis. *Pain*, 2010; 151(2): 280-295.
43. Häuser W, Urrútia G, Tort S, Üçeyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD010292. DOI: 10.1002/14651858.CD010292.
44. Hauser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Rheumatology*, 2011; 50(3): 532-543.
45. Knijnik LM, Dussán-Sarria JA, Rozisky JR, Torres IL, Brunoni AR, Fregni F, Caumo W. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Pract.* 2016 Mar;16(3): 294-304.



46. Lauche R, Cramer H, Häuser W, Dobos G, Langhorst J. A Systematic Overview of Reviews for Complementary and Alternative Therapies in the Treatment of the Fibromyalgia Syndrome. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2015 Jul 13. \*
47. Li YH, Wang FY, Feng CQ, Yang XF, Sun YH. Massage therapy for fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*, 2014; 9(2): e89304.
48. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD007115. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
49. Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treating Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review. *Pain Practice*, 2013; 13(2): 131-145.
50. Meeus M, Nijs J, Vanderheiden T, Baert I, Descheemaeker F, Struyf F. The effect of relaxation therapy on autonomic functioning, symptoms and daily functioning, in patients with chronic fatigue syndrome or fibromyalgia: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2015 Mar;29(3): 221-33.
51. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD011824. DOI: 10.1002/14651858.CD011824.
52. Naumann J, Sadaghiani C. Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: A qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Research and Therapy*, 2014; 16(4): R141.
53. Santoro M, Cronan T. A systematic review of neurofeedback as a treatment for fibromyalgia syndrome symptoms. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 2014; 22(3): 286-300.
54. Theadom A, Cropley M, Smith HE, Feigin VL, McPherson K. Mind and body therapy for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD001980. DOI: 10.1002/14651858.CD001980.pub3.
55. Tort S, Urrútia G, Nishishinya MB, Walitt B. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 4. Art. No.: CD009807. DOI: 10.1002/14651858.CD009807.
56. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD010782. DOI: 10.1002/14651858.CD010782.
57. VanderWeide LA, Smith SM, Trinkley KE. A systematic review of the efficacy of venlafaxine for the treatment of fibromyalgia. *J Clin Pharm Ther*. 2015 Feb;40(1): 1-6.
58. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD011735. DOI: 10.1002/14651858.CD011735.

59. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice ASC, Lunn MPT, Hamunen K, Haanpaa M, Kalso EA. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD010567. DOI: 10.1002/14651858.CD010567.pub2.
60. Yang B, Yi G, Hong W, Bo C, Wang Z, Liu Y, Xue Z, Li Y. Efficacy of acupuncture on fibromyalgia syndrome: a meta-analysis. *J Tradit Chin Med*. 2014 Aug;34(4): 381-91.
61. Yuan SLK, Matsutani LA, Marques AP. Effectiveness of different styles of massage therapy in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Manual Therapy*, 2015; 20(2): 257-264.

### **1.5 Tratamiento: Referencias excluidas**

62. Ablin J, Fitzcharles MA, Buskila D, Shir Y, Sommer C, Häuser W. Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013 Nov 21.
63. Ablin JN, Amital H, Ehrenfeld M, Aloush V, Elkayam O, Langevitz P, Mevorach D, Mader R, Sachar T, Amital D, Buskila D; Israeli Rheumatology Association. [Guidelines for the diagnosis and treatment of the fibromyalgia syndrome]. *Harefuah*. 2013 Dec;152(12): 742-7.
64. Ángel García D, Martínez Nicolás I, Saturno Hernández PJ. Clinical approach to fibromyalgia: Synthesis of Evidence-based recommendations, a systematic review. *Reumatol Clin*. 2016 Mar-Apr;12(2): 65-71.
65. Anonymous. Management of fibromyalgia. *Drug and Therapeutics Bulletin*, 2010; 48(8): 89-93.
66. Arnold B, Häuser W, Arnold M, Bernateck M, Bernardy K, Brückle W, et al. Multicomponent therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline. *Schmerz*, 2012; 26(3): 287-290.
67. Arnold LM, Gebke KB, Choy EH. Fibromyalgia: Management strategies for primary care providers. *International Journal of Clinical Practice*, 2016; 70(2): 99-112.
68. Baranowsky J, Klose P, Musial F, Häuser W, Dobos G, Langhorst J. Qualitative systemic review of randomized controlled trials on complementary and alternative medicine treatments in fibromyalgia. *Rheumatology International*, 2009; 30(1): 1-21.
69. Belenguer R, Ramos-Casals M, Siso A, Rivera J. Classification of fibromyalgia. A systematic review of the literature. *Reumatologia Clinica*, 2009; 5(2): 55-62.
70. Bernardy K, Füber N, Köllner V, Häuser W. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome - A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Journal of Rheumatology*, 2010; 37(10): 1991-2005.
71. Bernardy K, Füber N, Klose P, Häuser W. Efficacy of hypnosis/guided imagery in fibromyalgia syndrome - A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2011,12(1):133.

72. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, Richards RS, Rader T. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD011336. DOI: 10.1002/14651858.CD011336.
73. Birse F, Derry S, Moore RA. Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD009485. DOI: 10.1002/14651858.CD009485.pub2.
74. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schaafer LA, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia: A systematic review. *Arthritis and Rheumatism*, 2012; 64: S677.
75. Chan CLW, Wang CW, Ho RT, Ng SM, Ziea ET, Wong VT. Qigong exercise for the treatment of fibromyalgia: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2012; 18(7): 641-646.
76. Choy EH. Clinical domains of fibromyalgia syndrome: Determination through the OMERACT process. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 2010; 18(4): 380-386.
77. Choy EH, Arnold LM, Clauw DJ, Crofford LJ, Glass JM, Simon LS, et al. Content and criterion validity of the preliminary core dataset for clinical trials in fibromyalgia syndrome. *Journal of Rheumatology*, 2009; 36(10): 2330-2334.
78. Choy E, Marshall D, Gabriel ZL, Mitchell SA, Gylee E, Dakin HA. A systematic review and mixed treatment comparison (MTC) of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia. *Value in Health*, 2009; 12(7): A434.
79. Choy E, Marshall D, Gabriel ZL, Mitchell SA, Gylee E, Dakin HA. A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison of the Efficacy of Pharmacological Treatments for Fibromyalgia. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2011; 41(3): 335.
80. Clark P, Gentile MJ, Helfenstein M, Jannaut MJ, Liendo V, Ríos C, et al. Diagnosis and pharmacological and nonpharmacological treatment of fibromyalgia. *Compendium of the best evidence. Drugs of Today*, 2011; 47(SUPPL. A): 1-28.
81. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014 Apr 16;311(15): 1547-55.
82. Corrigan R, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Clonazepam for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD009486. DOI: 10.1002/14651858.CD009486.pub2.
83. Courtois I, Cools F, Calsius J.. Effectiveness of body awareness interventions in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Pain Practice*, 2014; 14: 45.
84. De Miquel CA, Campayo J, Flórez MT, Arguelles JM, Tarrio EB, Montoya MG, et al. Interdisciplinary consensus document for the treatment of fibromyalgia. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010 Mar-Apr;38(2): 108-20.
85. De Rooij A, Roorda D, Otten RH, Van der Leeden M, Dekker M, Steultjens MP. Predictors of multidisciplinary rehabilitation outcome in fibromyalgia: A systematic review. *Physiotherapy (United Kingdom)* , 2011; 97: eS269-eS270.

86. De Silva V, El-Metwally A, Ernst E, Lewith G, Macfarlane GJ. Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of fibromyalgia: A systematic review. *Rheumatology*, 2010; 49(6): 1063-1068.
87. De Souza Nascimento S, Desantana JM, Nampo FK, Ribeiro EA, da Silva DL, Araújo-Júnior JX, et al. Efficacy and safety of medicinal plants or related natural products for fibromyalgia: A systematic review. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2013 Jun 4.
88. Eich W, Häuser W, Arnold B, Bernardy K, Brückle W, Eidmann U, et al. Fibromyalgia syndrome. General principles and coordination of clinical care and patient education. *Schmerz*, 2012; 26(3): 268-275.
89. Ernst E. Chiropractic treatment for fibromyalgia: a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2009 Oct;28(10): 1175-8.
90. Fitzcharles MA, Shir Y, Ablin JN, Buskila D, Amital H, Henningsen P, et al. Classification and clinical diagnosis of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013 Nov 26.
91. Fraioli A, Grassi M, Mennuni G, Geraci A, Petraccia L, Fontana M, et al. Clinical researches on the efficacy of spa therapy in fibromyalgia. A systematic review. *Ann Ist Super Sanita*. 2013;49(2): 219-29.
92. Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C. Oxycodone for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD012329. DOI: 10.1002/14651858.CD012329.
93. Gill D, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Valproic acid and sodium valproate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD009183. DOI: 10.1002/14651858.CD009183.pub2.
94. Glombiewski JA, Bernardy K, Häuser W. Efficacy of EMG- and EEG-biofeedback in fibromyalgia syndrome: A meta-analysis and a systematic review of randomized controlled trials. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2013 Sep 3.
95. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. National Fibromyalgia Guideline Advisory Panel. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*. 2013 May-Jun;18(3): 119-26.
96. Halliday N, Treanor C, Galvin R, Books J. "Effectiveness of multidisciplinary pain rehabilitation programs for patients with fibromyalgia syndrome: A systematic review." *Arthritis and Rheumatology*, 2015; 67 (suppl 10).
97. Harvie D, Hillier S, Meulders A, Moseley L. Classical conditioning and chronic pain: A systematic review. *Anaesthesia and Intensive Care*, 2013; 41(3): 415-416.
98. Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2010 Jun;11(6): 505-21.

99. Häuser W, Wolfe F. Diagnosis and diagnostic tests for fibromyalgia (syndrome). *Reumatismo*. 2012 Sep 28;64(4): 194-205.
100. Häuser W, Thieme K, Denis T. "A comparison of the US-American and German guideline with EULAR recommendations for the management of fibromyalgia." *European Journal of Pain*, 2009; 13: S52.
101. Häuser W, Bernardy K, Barth J, Jüni P. "Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia." *Annals of the Rheumatic Disease*, 2013; 71: 119-120.
102. Häuser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenswolf M, et al. "Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials." *Arthritis Research and Therapy*, 2010; 12(3): R79.
103. Häuser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbächer M, Schiltenswolf M. "Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials." *Arthritis Care and Research*, 2009; 61(2): 216-224.
104. Häuser W, Thieme K, Turk DC. "Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - A systematic review." *European Journal of Pain*, 2010; 14(1): 5-10.
105. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Uçeyler N, Sommer C. "The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis." *CNS Drugs*, 2012; 26(4): 297-307.
106. Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. "Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: A meta-analysis." *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2009; 301(2): 198-209.
107. Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. "Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin - A meta-analysis of randomized controlled trials." *Pain*, 2009; 145(1-2): 69-81.
108. Hearn L, Derry S, Moore RA. Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD009318. DOI: 10.1002/14651858.CD009318.pub2.
109. Heymann RE, Paiva Edos S, Helfenstein M Jr, Pollak DF, Martinez JE, Provenza JR, et al. Brazilian consensus on the treatment of fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol*. 2010 Jan-Feb;50(1):56-66.
110. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. "Candidate gene studies of fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis." *Arthritis and Rheumatism*, 2010; 62: 92.
111. International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (IACFS/ME). *Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. A primer for clinical practitioners*. Chicago (IL): International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (IACFS/ME); 2012.
112. Hooten WM, Timming R, Belgrade M, Gaul J, Goertz M, Haake B, Myers C ,et al. *Assessment and management of chronic pain*. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2013.

113. Jones GT, Paudyal P, Macfarlane GJ. A systematic review of evidence for the effectiveness of practitioner-based complementary and alternative therapies in the management of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 2012; 64: S418.
114. Kelley GA, Kelley KS, Hootman JM, Jones DL. Exercise and global well-being in community-dwelling adults with fibromyalgia: a systematic review with meta-analysis. *BMC Public Health*. 2010 Apr 20;10: 198.
115. Kelley, G A, Kelley S. "Effects of exercise on depressive symptoms in adults with arthritis and other rheumatic disease: A systematic review of meta-analyses." *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2014; 15(1): 121.
116. Kelley GA, Kelley KS, Hootman J. "Effects of exercise on depressive symptoms in adults with arthritis: A systematic review with meta-analysis." *Arthritis and Rheumatology*, 2014; 66: S28.
117. Kelley GA, Kelley KS, Jones D. "Efficacy and effectiveness of exercise on tender points in adults with fibromyalgia: A meta-analysis of randomized controlled trials." *Arthritis*, 2011;2011:125485.
118. Keshavarz K, Hashemi Meshkini A, Gharib Naser Z, Nikfar S. Cost-effectiveness analysis of pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Value in Health*, 2012; 15(7): A680.
119. Köllner V, Häuser W, Klimczyk K, Kühn-Becker H, Settan M, Weigl M et al. "Psychotherapy for patients with fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline." *Schmerz*, 2012; 26(3): 291-296.
120. Kong L, Bannuru RR, Yuan W, Cheng Y, Fang M, et al. "Therapeutic massage on pain relief for fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis." *Arthritis and Rheumatism*, 2011; 63 (10 suppl).
121. Kung T, Hochman J, Sun Y, Bessette L, Haraoui B, Pope J, et al. "Efficacy and safety of cannabinoids for pain in musculoskeletal diseases: A systematic review and meta-analysis." *Reumatologia Clinica Suplementos*, 2011; 7: 166.
122. Lami MJ, Martínez MP, Sánchez AI. "Systematic review of psychological treatment in fibromyalgia." *Current Pain and Headache Reports*, 2013; 17(7): 345.
123. Lange M, Petermann F. "Current therapy for fibromyalgia with physical activities and psychosocial interventions. A systematic review." *Aktuelle Rheumatologie*, 2011; 36(1): 54-60.
124. Lange M, Petermann F. "Influence of depression on fibromyalgia. A systematic review." *Schmerz*, 2010; 24(4): 326-333.
125. Langhorst J, Häuser W, Bernardy K, Lucius H, Settan M, Winkelmann A, et al. "Complementary and alternative therapies for fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline." *Schmerz*, 2012; 26(3): 311-317.
126. Langhorst J, Klose P, Dobos GJ, Bernardy K, Häuser W. "Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Rheumatology International*, 2013; 33(1): 193-207.



127. Langhorst J, Musial F, Klose P, Häuser W. "Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome-a meta-analysis of randomized controlled clinical trials." *Rheumatology*, 2009; 48(9): 1155-1159.
128. Lauche R, Cramer H, Dobos G, Langhorst J, Schmidt S. "A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based stress reduction for the fibromyalgia syndrome." *Journal of Psychosomatic Research*, 2013; 75(6): 500-510.
129. Lauche R, Cramer H, Häuser W, Dobos G, Langhorst J. "A systematic review and meta-analysis of qigong for the fibromyalgia syndrome." *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2013 Oct 31.
130. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. "Candidate gene studies of fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis." *Rheumatology International*, 2012; 32(2): 417-426.
131. Lloyd A, Boomershine C, Chandran A, Castelnuovo E, Choy E, Zlateva G. "The cost-effectiveness of pregabalin (lyrica) in the treatment of severe fibromyalgia in the United States." *Value in Health*, 2010; 13(3): A126.
132. Lunn MPT, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD007115. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.pub3.
133. Martin-Sanchez E, Torralba E, Díaz-Domínguez E, Barriga A, Martin JL. "Efficacy of acupuncture for the treatment of fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis of randomized trials." *Open Rheumatology Journal*, 2009; 3: 25-29.
134. Mease P, Arnold LM, Choy EH, Clauw DJ, Crofford LJ, Glass JM, et al. OMERACT Fibromyalgia Working Group. Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. *J Rheumatol*. 2009 Oct;36(10): 2318-29.
135. Mian A, Garrood, T. "Treatment of fibromyalgia with amitriptyline, duloxetine, pregabalin and milnacipran with pain as an outcome measure: A systematic review and meta-analysis." *Rheumatology (United Kingdom)* , 2013; 52: i123-i124.
136. Minelli A, Vaona A. Effectiveness of cognitive behavioral therapy in the treatment of fibromyalgia syndrome: a meta-analytic literature review. *Reumatismo*. 2012;64(3): 151-7.
137. Mist SD, Firestone KA, Jones KD. "Complementary and alternative exercise for fibromyalgia: A meta-analysis." *Journal of Pain Research*, 2013; 6: 247-260.
138. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub2.
139. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice ASC. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.pub3.
140. Nelson NL. "Muscle strengthening activities and fibromyalgia: A review of pain and strength outcomes." *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 2015; 19(2): 370-376.

141. Nüesch E, Häuser W, Bernardy K, Barth J, Jüni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6): 955-62.
142. Papadopoulou D, Fassoulaki A, Tsoulas C, Siafaka I, Vadalouca A. A metaanalysis to determine the effect of pharmacological and nonpharmacological treatments on fibromyalgia symptoms comprising OMERACT-10 response criteria. *Clin Rheumatol.* 2016 Mar;35(3): 573-86.
143. Perraton L, Machotka Z, Kumar S. "Components of effective randomized controlled trials of hydrotherapy programs for fibromyalgia syndrome: A systematic review." *Journal of Pain Research*, 2009; 2: 165-173.
144. Perrot S, Russell IJ. More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: a meta-analysis examining six core symptoms. *Eur J Pain.* 2014 Sep;18(8): 1067-80.
145. Perry R, Terry R, Ernst E. "A systematic review of homoeopathy for the treatment of fibromyalgia." *Clinical Rheumatology*, 2010; 29(5): 457-464.
146. Porter NS, Jason LA, Boulton A, Bothne N, Coleman B. "Alternative medical interventions used in the treatment and management of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fibromyalgia." *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2010; 16(3): 235-249.
147. Puttini PS, Häuser W, Lawson Kim, Sprott H. "Topical seminar summary: Fibromyalgia syndrome." *European Journal of Pain*, 2009; 13: S5-S6.
148. Raman G, Mudedla S, Wang C. "How effective is Taichi mind-body therapy for fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis." *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 2014; 20(5): A66.
149. Ramel J, Bannuru R, Griffith M, Wang C. "Exercise for fibromyalgia pain: A meta-analysis of randomized controlled trials." *Current Rheumatology Reviews*, 2009; 5(4): 188-193.
150. Reid KJ, Harker J, Bala MM, Truyers C, Kellen E, Bekkering GE, et al. "Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: Narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact." *Current Medical Research and Opinion*, 2011; 27(2): 449-462.
151. Ricci NA, Dias CN, Driusso P. [The use of electrothermal and phototherapeutic methods for the treatment of fibromyalgia syndrome: a systematic review]. *Rev Bras Fisioter.* 2010 Jan-Feb;14(1): 1-9.
152. Rico-Villademoros F, Slim M, Calandre EP. Amitriptyline for the treatment of fibromyalgia: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother.* 2015 Oct;15(10):1123-50.
153. Russell D, Álvarez-Gallardo I, Hughes CM, Davison GW, Sañudo Corrales, B, McVeigh, JG. "The effectiveness of exercise in the management of fatigue and sleep dysfunction in fibromyalgia syndrome: A systematic review." *Rheumatology (United Kingdom)*, 2014; 53: i146.



154. Sanada K, Alda Díez M, Salas Valero, M, Cruz Pérez-Yus M, Demarzo M, García-Toro M, et al. "Effects of non-pharmacological interventions on inflammatory biomarker expression in patients with fibromyalgia: A systematic review." *Arthritis Research and Therapy*, 2015; 17(1):272.
155. Schneider M, Vernon H, Ko G, Lawson G, Perera J. Chiropractic management of fibromyalgia syndrome: a systematic review of the literature. *J Manipulative Physiol Ther.* 2009 Jan;32(1):25-40.
156. Siler AC, Gardner H, Yanit K, Cushman T, McDonagh M. "Systematic review of the comparative effectiveness of antiepileptic drugs for fibromyalgia." *Journal of Pain*, 2011; 12(4): 407-415.
157. Smith B, Peterson K, Fu R, McDonagh M, Thakurta S. Drug Class Review: Drugs for Fibromyalgia: Final Original Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2011 Apr.
158. Sommer C, Häuser W, Alten R, Petzke F, Späth M, Tölle T, et al. "Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline." *Schmerz*, 2012; 26(3): 297-310.
159. Terhorst L, Schneider M. "Complementary and alternative medicine in the treatment of pain in fibromyalgia: A systematic review of randomized controlled trials." *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2012; 12: no pagination.
160. Terhorst L, Schneider MJ, Kim KH, Goozdich LM, Stillely CS. "Complementary and alternative medicine in the treatment of pain in fibromyalgia: A systematic review of randomized controlled trials." *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 2011; 34(7): 483-496.
161. Terry R, Perry R, Ernst E. An overview of systematic reviews of complementary and alternative medicine for fibromyalgia. *Clin Rheumatol.* 2012 Jan;31(1): 55-66.
162. Theadom A, Cropley M, Smith HE, Feigin VL, McPherson K. Mind and body therapy for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 4. Art. No.: CD001980. DOI: 10.1002/14651858.CD001980.pub3.
163. Tzellos TG, Toulis KA, Goulis DG, Papazisis G, Zampeli VA, Vakfari A, et al. "Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: A systematic review and a meta-analysis." *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2010; 35(6): 639-656.
164. Tzellos T, Toulis K, Papazisis G, Zampeli V, Kouvelas D. Efficacy and Safety/Tolerability of Gabapentin and Pregabalin in the Treatment of Fibromyalgia: An Evidence-Based Evaluation. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 2009; 104(6): 493-494.
165. Wiffen PJ, Derry S, Lunn MPT, Moore RA. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD008314. DOI: 10.1002/14651858.CD008314.pub3.
166. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD005451.

167. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD006044. DOI: 10.1002/14651858.CD006044.pub4.
168. Winkelmann A, Häuser W, Friedel E, Moog-Egan M, Seeger D, Settan M, et al. "Physiotherapy and physical therapies for fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline." *Schmerz*, 2012; 26(3): 276-286.
169. Wong JB, Wang C. "Cost-effectiveness of Taichi mind-body exercise for the treatment of fibromyalgia." *Arthritis and Rheumatism*, 2012; 64: S1121.
170. Zao A, Barros, P, Camelo A. "Fibromyalgia syndrome: The efficacy of aerobic exercise." *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 2014; 57: e261.

## 2. Síndrome fatiga crónica

### 2.1 Datos epidemiológicos

1. (AHRQ 2014) Agency for Healthcare Research and Quality. *Diagnosis and Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. 2014
2. Alijotas J, Alegre J, Fernández-Solà J, Cots J, Panisello J, Peri Josep, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de fatiga crónica en Catalunya. *Med Clin (Barc)* 2002;118(2): 73-6.
3. (AMF 2012) American Family Physician. *Chronic Fatigue Syndrome: Diagnosis and Treatment*. 2012
4. (AQuAS 2011) Grup de treball sobre fibromiàlgia i síndrome de fatiga crònica. *Fibromiàlgia i síndrome de fatiga crònica: recomanacions sobre el diagnòstic i tractament*. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.
5. Bakken I, Tveito K, Gunnes N, Ghaderi S, Stoltenberg C, Trogstad L, et al. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012. *BMC Medicine* 2014, 12:167.
6. Buchwald D, Umali P, Umali J, Kith P, Pearlman T, Komaroff AL. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. *Ann Intern Med*. 1995 Jul 15;123(2): 81-8.
7. Devanur LD, Kerr JR. Chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Virology* 37 (2006) 139–150.
8. (GC 2006) Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. *Nou model d'atenció a la fibromiàlgia i la síndrome de fatiga crònica*. Catalunya, 2006.
9. Johnston S, Breen E, Staines D, Marshall-Gradisnik S. The prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a meta-analysis. *Clinical Epidemiology* 2013;5, 105-110.
10. Maquet D, Demoulin C, Crielaard JM. Chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Annales de réadaptation et de médecine physique* 49 (2006) 418–427.

11. NICE Guidelines. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management. Agosto 2007.
12. (NLA 2004) The National Library of Australia. Myalgic encephalopathy (ME) and chronic fatigue syndrome (CFS): management guidelines for general practitioners. 2004
13. Ranjith G. Epidemiology of chronic fatigue syndrome. *Occupational Medicina* 2005;55: 13-19.
14. Ruiz E, Alegre J, García Quintana AM, Aliste L, Blázquez A, Fernández de Sevilla T, et al. Síndrome de fatiga crónica: estudio de una serie consecutiva de 824 casos evaluados en dos unidades especializadas. *Revista Clínica Española* 2011.
15. Vincent A, Brimmer DJ, Whipple MO, Jones JF, Boneva R, Lahr BD, et al. Prevalence, Incidence and Classification of Chronic Fatigue Syndrome in Olmsted County, Minnesota, as Estimated Using the Rochester Epidemiology Project. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(12): 1145-1152.

## **2.2 Diagnóstico**

16. (AHRQ 2014) Smith MEB, Nelson HD, Haney E, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Diagnosis and Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Evidence Report/Technology Assessment No. 219. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00014-I.) AHRQ Publication No. 15-E001-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; December 2014. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
17. Brurberg KG, Fønhus MS, Larun L, Flottorp S, Malterud K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ Open.* 2014 Feb 7;4(2): e003973.
18. Carruthers BM, Jain AK, DeMeirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr.* 2003;11(1): 7-115.
19. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med.* 2011;270: 327-38.
20. Cleare AJ, Reid S, Chalder T, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ Clin Evid.* 2015 Sep 28;2015. pii: 1101.
21. Dowsett E, Goudsmit E, Macintyre A, Shepherd C. London Criteria for myalgic encephalomyelitis. In: Report from The National Task Force on Chronic Fatigue Syndrome (CFS), Post Viral Fatigue Syndrome (PVFS), Myalgic Encephalomyelitis (ME). Westcare. 1994. 96-98. Accessed at: [www.actionforme.org.uk/Resources/Action%20for%20ME/Documents/get-informed/national%20task%20force.pdf](http://www.actionforme.org.uk/Resources/Action%20for%20ME/Documents/get-informed/national%20task%20force.pdf)
22. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med.* 1994;121(12): 953-9.

23. Haney E, Smith ME, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Diagnostic Methods for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med.* 2015 Jun 16;162(12): 834-40.
24. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med.* 1988;108: 387-9.
25. International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (IAC FS/ME). Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. A primer for clinical practitioners. Chicago (IL): International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (IAC FS/ME); 2012. 41 p. [121 references]
26. IOM (Institute of Medicine). Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington, DC: The National Academies Press; 2015 <http://www.iom.edu/mecfs> (Accessed on February 12, 2015).
27. Jason LA, Jordan K, Miike T, Bell D, Lapp C, Torres-Harding S, et al. A pediatric case definition for myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr.* 2006;13(2-3): 13-44
28. Jason L, Evans M, Porter N, Brown M, Brown A, Hunnell J, et al. The development of a revised Canadian myalgic encephalomyelitis chronic fatigue syndrome case definition. *Am J Biochem Biotechnol.* 2010;6: 120-35.
29. Jason LA, Sunnquist M, Brown A, Evans M, Vernon SD, Furst J, et al. Examining case definition criteria for chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis. *Fatigue.* 2014 Jan 1;2(1): 40-56.
30. Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust.* 1990;153(9): 522-8
31. Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, Jones JF, Gurbaxani B, Solomon L, et al. Chronic fatigue syndrome—a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med.* 2005;3: 19.
32. Schluederberg A, Straus SE, Peterson P, Blumenthal S, Komaroff AL, Spring SB, et al. NIH conference. Chronic fatigue syndrome research. Definition and medical outcome assessment. *Ann Intern Med.* 1992;117(4): 325-31.
33. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al. A report—chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med.* 1991;84: 118-21.
34. Twisk FN. The status of and future research into Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome: the need of accurate diagnosis, objective assessment, and acknowledging biological and clinical subgroups. *Front Physiol.* 2014 Mar 27;5: 109.

### **2.3 Tratamiento: Estudios incluidos**

35. Alraek T, Lee MS, Choi TY, Cao H, Liu J. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *BMC Complement Altern Med.* 2011 Oct 7;11:87. doi: 10.1186/1472-6882-11-87. Review.
36. Cleare AJ, Reid S, Chalder T, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ Clin Evid.* 2015 Sep 28;2015. pii: 1101.

37. International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (IAC FS/ME). Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. A primer for clinical practitioners. Chicago (IL): International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (IAC FS/ME); 2012. 41 p. [121 references]
38. Kim KW, Chung WS, Song MY, Chung SH. Complementary and alternative medicine treatments in the management of chronic fatigue syndrome: a systematic review of randomized controlled trial. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*. 2013; 13; 2: 85-93
39. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 7;2:CD003200. doi: 10.1002/14651858.CD003200.pub4. Review.
40. Marques MM, De Gucht V, Gouveia MJ, Leal I, Maes S. Differential effects of behavioral interventions with a graded physical activity component in patients suffering from Chronic Fatigue (Syndrome): An updated systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2015 Aug;40: 123-37. doi: 10.1016/j.cpr.2015.05.009. Epub 2015 Jun 4.
41. Meeus M, Nijs J, Vanderheiden T, Baert I, Descheemaeker F, Struyf F. The effect of relaxation therapy on autonomic functioning, symptoms and daily functioning, in patients with chronic fatigue syndrome or fibromyalgia: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2015 Mar;29(3): 221-33. doi: 10.1177/0269215514542635.
42. Smith MEB, Nelson HD, Haney E, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Diagnosis and Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Evidence Report/Technology Assessment No. 219. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00014-I.) AHRQ Publication No. 15-E001-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; December 2014. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).
43. Smith ME, Haney E, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med*. 2015 Jun 16;162(12): 841-50. doi: 10.7326/M15-0114.
44. Van Cauwenbergh D, De Koning M, Ickmans K, Nijs J. How to exercise people with chronic fatigue syndrome: evidence-based practice guidelines. *Eur J Clin Invest*. 2012 Oct;42(10):1136-44. doi: 10.1111/j.1365-2362.2012.02701.x. Epub 2012 Jun 23.
45. Wang YY, Li XX, Liu JP, Luo H, Ma LX, Alraek T. Traditional Chinese medicine for chronic fatigue syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Complement Ther Med*. 2014 Aug;22(4): 826-33. doi: 10.1016/j.ctim.2014.06.004. Epub 2014 Jun 30. Review.

#### **2.4 Tratamiento: Referencias excluidas**

46. Adamowicz JL, Caikauskaite I, Friedberg F. Defining recovery in chronic fatigue syndrome: a critical review. *Qual Life Res*. 2014 Nov;23(9): 2407-16. doi: 10.1007/s11136-014-0705-9. Epub 2014 May 3.
47. Adams D, Wu T, Yang X, Tai S, Vohra S. Traditional Chinese medicinal herbs for the treatment of idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4): CD006348. doi: 10.1002/14651858.CD006348.pub2. Review.



48. Anderson VR, Jason LA, Hlavaty LE, Porter N, Cudia J. A review and meta-synthesis of qualitative studies on myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Patient Educ Couns*. 2012 Feb;86(2): 147-55. doi: 10.1016/j.pec.2011.04.016. Epub 2011 May 14.
49. Band R, Wearden A, Barrowclough C. Patient Outcomes in Association With Significant Other Responses to Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Clin Psychol (New York)*. 2015 Mar;22(1): 29-46. Epub 2015 Mar 14.
50. Bayliss K, Goodall M, Chisholm A, Fordham B, Chew-Graham C, Riste L, et al. Overcoming the barriers to the diagnosis and management of chronic fatigue syndrome/ME in primary care: a meta synthesis of qualitative studies. *BMC Fam Pract*. 2014 Mar 7;15:44. doi: 10.1186/1471-2296-15-44.
51. Blundell S, Ray KK, Buckland M, White PD. Chronic fatigue syndrome and circulating cytokines: A systematic review. *Brain Behav Immun*. 2015 Nov;50: 186-95. doi: 10.1016/j.bbi.2015.07.004. Epub 2015 Jul 3.
52. Brurberg KG, Fønhus MS, Larun L, Flottorp S, Malterud K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ Open*. 2014 Feb 7;4(2): e003973. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003973.
53. Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2010 Aug;40(8): 1253-67. doi: 10.1017/S0033291709992054. Epub 2010 Jan 5.
54. Courtois I, Cools F, Calsius J. Effectiveness of body awareness interventions in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Bodyw Mov Ther*. 2015 Jan;19(1): 35-56. doi: 10.1016/j.jbmt.2014.04.003. Epub 2014 Apr 18.
55. Drachler M de L, Leite JC, Hooper L, Hong CS, Pheby D, Nacul L, et al. Campion P, Killett A, McArthur M, Poland F. The expressed needs of people with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review. *BMC Public Health*. 2009 Dec 11;9: 458. doi: 10.1186/1471-2458-9-458. Review.
56. Evering RM, van Weering MG, Groothuis-Oudshoorn KC, Vollenbroek-Hutten MM. Daily physical activity of patients with the chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2011 Feb;25(2):112-33. doi: 10.1177/0269215510380831. Epub 2010 Oct 13. Review.
57. Green CR, Cowan P, Elk R, O'Neil KM, Rasmussen AL. National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop: Advancing the Research on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Ann Intern Med*. 2015 Jun 16;162(12): 860-5. doi: 10.7326/M15-0338.
58. Haywood KL, Staniszevska S, Chapman S. Quality and acceptability of patient-reported outcome measures used in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *Qual Life Res*. 2012 Feb;21(1): 35-52. doi: 10.1007/s11136-011-9921-8. Epub 2011 May 18. Review.
59. Hooten WM, Timming R, Belgrade M, Gaul J, Goertz M, Haake B, et al. Assessment and management of chronic pain. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (IC SI); 2013 Nov. 105 p. [168 references]

60. Jason LA, Zinn ML, Zinn MA. Myalgic Encephalomyelitis: Symptoms and Biomarkers. *Curr Neuropharmacol*. 2015;13(5): 701-34.
61. Johnston S, Brenu EW, Staines DR, Marshall-Gradisnik S. The adoption of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis case definitions to assess prevalence: a systematic review. *Ann Epidemiol*. 2013 Jun;23(6): 371-6. doi: 10.1016/j.annepidem.2013.04.003.
62. Johnston S, Brenu EW, Staines D, Marshall-Gradisnik S. Interpreting chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis prevalence: Differences in clinical definitions. *European Journal of Epidemiology*. 2013. 28 (1 SUPPL 1): S146.
63. Larun L, Odgaard-Jensen J, Price JR, Brurberg KG. An abridged version of the Cochrane review of exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015 Sep 16.
64. Morris G, Maes M. Case definitions and diagnostic criteria for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic fatigue Syndrome: from clinical-consensus to evidence-based case definitions. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013;34(3): 185-99.
65. Nijs J, Nees A, Paul L, De Koning M, Ickmans K, Meeus M, et al. Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic literature review. *Exerc Immunol Rev*. 2014;20: 94-116. Review.
66. Nijs J, Aelbrecht S, Meeus M, Van Oosterwijck J, Zinzen E, Clarys P. Tired of being inactive: a systematic literature review of physical activity, physiological exercise capacity and muscle strength in patients with chronic fatigue syndrome. *Disabil Rehabil*. 2011;33(17-18): 1493-500. doi: 10.3109/09638288.2010.541543. Epub 2010 Dec 20
67. Pihur V, Datta S, Datta S. Meta analysis of Chronic Fatigue Syndrome through integration of clinical, gene expression, SNP and proteomic data. *Bioinformatics*. 2011 Apr 22;6(3): 120-4.
68. Porter NS, Jason LA, Boulton A, Bothne N, Coleman B. Alternative medical interventions used in the treatment and management of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *J Altern Complement Med*. 2010 Mar;16(3): 235-49. doi: 10.1089/acm.2008.0376.
69. Powell DJ, Lioffi C, Moss-Morris R, Schlotz W. Unstimulated cortisol secretory activity in everyday life and its relationship with fatigue and chronic fatiguesyndrome: a systematic review and subset meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Nov;38(11): 2405-22. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.07.004. Epub 2013 Aug 2.
70. Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ Clin Evid*. 2011 May 26; 2011. pii: 1101.
71. Rouleau G, Ceppi U, Hjelholt Pedersen V, Dagenais P. Le syndrome de fatigue chronique. Etat des connaissances et evaluation des modes d'intervention au Quebec. [Chronic fatigue syndrome: state of the evidence and assessment of intervention modalities in Quebec] Montreal: Agence d'evaluation des technologies et des modes d'intervention en sante (AETMIS). Volume 6(2). 2010

72. Smith C, Wessely S. Unity of opposites? Chronic fatigue syndrome and the challenge of divergent perspectives in guideline development. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Feb;85(2): 214-9. doi: 10.1136/jnnp-2012-303208. Epub 2012 Nov 17.
73. Twisk FN. A critical analysis of the proposal of the Institute of Medicine to replace myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome by a new diagnostic entity called systemic exertion intolerance disease. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(7): 1333-47. doi: 10.1185/03007995.2015.1045472. Epub 2015 May 29.
74. Vergauwen K, Huijnen IP, Kos D, Van de Velde D, van Eupen I, Meeus M. Assessment of activity limitations and participation restrictions with persons with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Disabil Rehabil*. 2015;37(19): 1706-16. doi: 10.3109/09638288.2014.978507. Epub 2014 Nov 3. *Clin Epidemiol*. 2013;5: 105-10. doi: 10.2147/CLEP.S39876. Epub 2013 Mar 26.
75. Wiborg JF, Wensing M, Tummers M, Knoop H, Bleijenberg G. Implementing evidence-based practice for patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Psychol Psychother*. 2014 Mar-Apr;21(2): 108-14. doi: 10.1002/cpp.1827. Epub 2012 Dec 11.

### 3. Discusión

1. Tricco AC, Antony J, Zarin W, Striffler L, Ghassemi M, Ivory J, et al. A scoping review of rapid review methods. *BMC Med*. 2015;13: 224
2. Hartling L, Guise J-M, Kato E, Anderson J, Aronson N, Belinson S, et al. EPC Methods: An Exploration of Methods and Context for the Production of Rapid Reviews. Research White Paper. (Prepared by the Scientific Resource Center under Contract No. 290-2012-00004-C.) AHRQ Publication No. 15-EHC008-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; February 2015. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm).





European Innovation  
Partnership on Active  
and Healthy Ageing  
REFERENCE SITE



**INAHTA**

Membre fundador



Membre corporatiu

*ciberesp*

Membre corporatiu