

TRABAJO FINAL

CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

DOLOR NOCIPLÁSTICO Y FIBROMIALGIA EN REUMATOLOGÍA

Autora: Gatica María Agustina, alumna de la Carrera de Postgrado Especialización en Reumatología, Universidad Nacional de Rosario.

Tutor: Dr. Chavero Ignacio, especialista en Clínica Médica y Reumatología. Instructor de residentes, Policlínico PAMI I.

Director de carrera: Profesor Dr. Abdala Marcelo.

Año 2024

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
DEFINICIÓN DE DOLOR.....	3
CLASIFICACIÓN DEL DOLOR.....	4
DOLOR NOCICEPTIVO	4
DOLOR NEUROPÁTICO	4
DOLOR NOCIPLÁSTICO	5
FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR.....	7
DOLOR AGUDO.....	11
DOLOR CRONICO	11
SENSIBILIZACIÓN CENTRAL.....	12
DOLOR Y REUMATOLOGÍA	14
FIBROMIALGIA.....	16
TRATAMIENTO.....	21
TERAPIAS FARMACOLÓGICAS	22
TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	27
CONCLUSIÓN	38
BIBLIOGRAFÍA	39

ABREVIATURAS

AMPA	α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico
AR	Artritis Reumatoide
Ca	Calcio
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la Calcitonina
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
COMT	Catecol-O-Metiltransferasa
CS	Sensibilización Central
EIH	Hipoalgesia Inducida por Ejercicio
EspA	Espondiloartritis
IASP	Asociación Internacional del Estudio del Dolor
IC	Corteza Insular
K	Potasio
Na	Sodio
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organización Mundial de la Salud
SNC	Sistema Nervioso Central
TNF- α	Factor de Necrosis Tumoral alfa

INTRODUCCIÓN.

El dolor es uno de los síntomas que con más frecuencia nos enfrentamos en la práctica médica y la mitad se debe a casos de dolor musculoesquelético¹, el cuál puede ser clasificado como dolor agudo o crónico.

El dolor crónico es la enfermedad más prevalente en todo el mundo, provoca una gran discapacidad y una enorme carga socioeconómica ², además afecta las relaciones y la autoestima, se asocia con mayores tasas de divorcio y suicidio y un mayor riesgo de abuso de sustancias y uso excesivo de medicamentos ³.

Es también la queja más común en aquellos pacientes con enfermedades reumáticas ¹, pero a pesar de su papel central en el espectro clínico de estas enfermedades muchas veces el dolor no se reconoce como una causa primaria de interés entre los reumatólogos ya que tradicionalmente se aborda el mismo desde la perspectiva de inflamación local y sistémica, y se concentra en buscar terapias que controlen la destrucción del tejido periférico y el proceso inflamatorio¹.

DEFINICIÓN DE DOLOR

Actualmente la IASP (Asociación Internacional para el estudio del Dolor) define al dolor como: “una sensación desagradable y una experiencia emocional asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de tales daños”⁴.

Aquellos estímulos que causan dolor pueden dañar el tejido. En consecuencia, el dolor es esa experiencia que asociamos con daño real o potencial al mismo ⁴ y cumple una función evolutiva fundamental para advertir que se ha producido o es inminente un daño corporal. Esta señal de advertencia ocurre en paralelo con sensaciones táctiles y propioceptivas⁵. La percepción del dolor es el resultado de la integración neuronal y el procesamiento de información sensorial que generalmente es iniciado en la periferia y transferido centralmente a la corteza ⁵.

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Al dolor se lo puede clasificar según su tiempo de evolución en agudo o crónico y según su mecanismo fisiopatológico en nociceptivo, neuropático o nociplástico. A su vez los tres tipos de dolor pueden coexistir ⁶.

DOLOR NOCICEPTIVO

El dolor nociceptivo se define como una sensación y percepción aguda de estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos que actúan como alerta ante un peligro inminente ⁵. Este surge por daño real o amenaza al tejido no neural y se debe a la activación de los nociceptores ⁴.

Para que la percepción del dolor cumpla su función es necesario reconocer que los estímulos son potencialmente peligrosos ⁵.

Generalmente este tipo de dolor está bien localizado. Algunos ejemplos incluyen el dolor de las articulaciones inflamadas en la artritis reumatoide, isquemia tisular en el fenómeno de Raynaud, o inflamación pericárdica en la pericarditis lúpica ⁷.

DOLOR NEUROPÁTICO

La definición de dolor neuropático sufrió varias modificaciones a lo largo del tiempo. La primera definición fue establecida en 1994 por el Consejo de la IASP como "Dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso". Actualmente el dolor neuropático queda definido como "dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial" ⁴, e incluye por ejemplo el síndrome del túnel carpiano ⁷.

Antes el dolor se describía como nociceptivo o neuropático; sin embargo, esta visión dicotómica excluía a muchos pacientes con otras patologías como

fibromialgia o dolor lumbar inespecífico que no tienen una relación obvia con la activación de nociceptores ni una lesión o enfermedad comprobada del sistema nervioso somatosensorial ⁴.

Debido a que se necesitaba un descriptor para clasificar mejor a estos pacientes surgió la denominación de dolor nociplástico ⁴.

DOLOR NOCIPLÁSTICO

El dolor nociplástico se define como dolor que surge de una alteración de la nocicepción (proceso mediante el cual los nociceptores detectan estímulos) a pesar de no existir evidencia clara de daño tisular real o amenaza que cause la activación de nociceptores periféricos o evidencia de lesión del sistema somatosensorial ⁶. Ocurre también como una alteración del procesamiento del dolor en el sistema nervioso central ⁷.

El término fue introducido por la IASP en 2017 como tercer descriptor mecanicista del dolor además del dolor nociceptivo y neuropático ⁶ debido a que numerosos pacientes presentan dolor sin activación de los nociceptores ni lesión o enfermedad del sistema nervioso, como aquellos pacientes con dolor lumbar o articular periférico inespecífico, fibromialgia y síndrome de dolor regional complejo ⁴, entre otros.

El mismo no debe considerarse sinónimo de “sensibilización central” ya que no se puede excluir la contribución también de la sensibilización periférica⁶. Además el término dolor nociplástico está destinado al uso clínico y la sensibilización central es un concepto meramente neurofisiológico que se debe a un aumento en la actividad sináptica de las neuronas somatosensoriales del asta posterior de la medula espinal ⁸.

La afectación del SNC es especialmente prominente en el dolor nociplástico, ya que las manifestaciones clínicas asociadas se caracterizan comúnmente por dolor generalizado en lugar de dolor local, así como otros síntomas típicamente basados en el SNC, como fatiga, alteración del sueño, problemas de memoria y mayor capacidad de respuesta a los estímulos sensoriales distintos del dolor como mayor sensibilidad a la luz, los olores y el ruido ⁹.

Muchas veces es difícil discernir entre los diferentes fenotipos de dolor por lo que en el año 2021 se planteó la necesidad de criterios clínicos para el diagnóstico de dolor nociplástico reconocidos por la IASP ^{6,2}.

Los criterios clínicos de la IASP para el dolor nociplástico implican que, para clasificar clínicamente como tal, los pacientes deben:

- (1) Informar dolor de al menos 3 meses de duración;
- (2) Informar una distribución del dolor difusa en lugar de localizada;
- (3) Informar dolor que no puede explicarse enteramente por mecanismos nociceptivos o neuropáticos;
- (4) Mostrar signos clínicos de hipersensibilidad al dolor (es decir, fenómenos de hipersensibilidad al dolor evocado, como alodinia al calor o al frío, y/o sensaciones dolorosas después de cualquiera de las evaluaciones de hipersensibilidad al dolor) que están al menos presentes en el región del dolor.

Si se cumplen estos cuatro requisitos, los pacientes pueden clasificarse como con "posible dolor nociplástico". En los casos en los que se cumplen los cuatro requisitos y además el paciente presente al menos una de las comorbilidades definidas como aumento de la sensibilidad al sonido, la luz y/o los olores, alteraciones del sueño con frecuentes despertares nocturnos, fatiga o problemas cognitivos, el dolor se clasifica como "probable dolor nociplástico" ² .

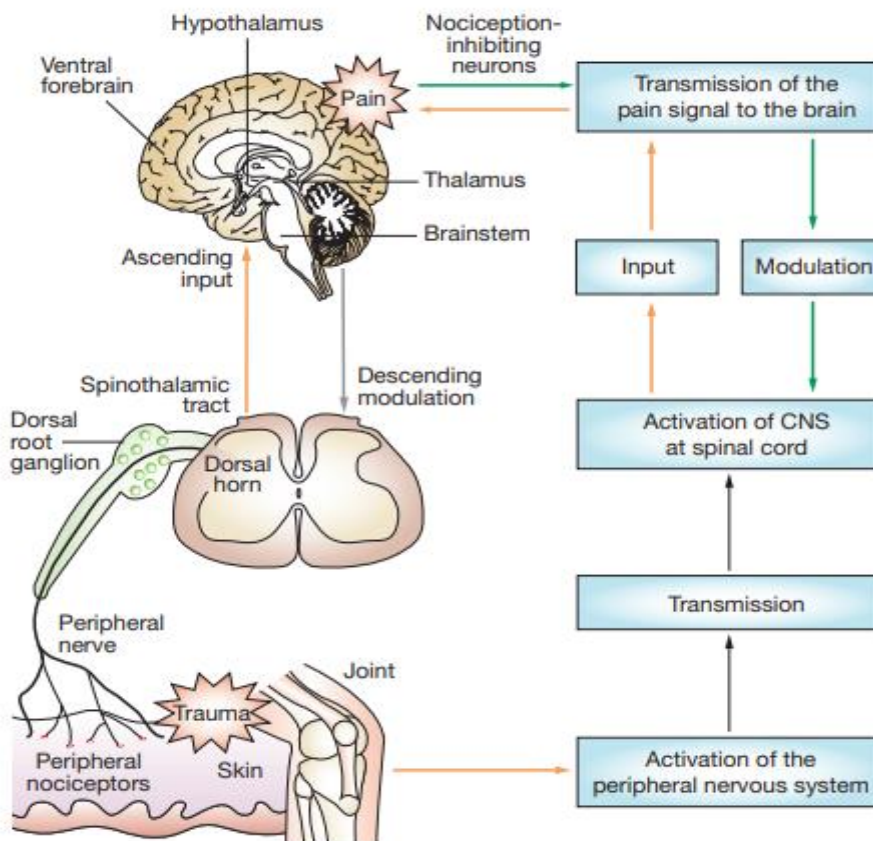
FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

El sistema nervioso detecta e interpreta una amplia gama de estímulos térmicos y mecánicos, así como irritantes químicos ambientales y endógenos. Cuando son intensos, estos estímulos generan dolor agudo y, en el contexto de una lesión persistente, los componentes del sistema nervioso periférico y central de la vía de transmisión del dolor exhiben una tremenda plasticidad, mejorando las señales de dolor y produciendo hipersensibilidad. Cuando la plasticidad aumenta los reflejos protectores, puede ser beneficioso, pero cuando los cambios persisten, puede producirse una condición de dolor crónico ¹⁰.

La nocicepción es el proceso mediante el cual intensas sensaciones térmicas, mecánicas, o los estímulos químicos son detectados por nociceptores ¹⁰, un grupo de receptores sensoriales capaces de diferenciar entre estímulos inocuos y nocivos, son terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias que reciben y transforman los estímulos locales en potenciales de acción que luego son transmitidos hacia el SNC ¹¹. Estas fibras se dividen en fibras A β de conducción rápida (>30 m/s) que tienen un umbral de respuesta bajo, generalmente conducen estímulos táctiles inocuos (p. ej., leves señales mecánicas y térmicas) y están involucradas en respuestas reflejas. Los otros dos tipos, fibras A δ y fibras C, son principalmente nociceptores y tienen un umbral de activación más alto; responden principalmente a estímulos de suficiente intensidad con la que podría producirse daño tisular ⁵.

Las fibras aferentes de los nociceptores tienen sus cuerpos celulares en los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal y terminan en la sustancia gris del asta posterior medular. Este recorrido es el correspondiente a las neuronas de primer orden y en la transmisión sensitiva, se denomina primera neurona sensorial ¹¹. Una gran proporción de estas neuronas envían sus señales a centros supraespinales bulbares y talámicos.

La mayor parte de esta información se envía por vías cruzadas ascendentes situadas en la región anterolateral de la medula espinal aunque también hay fibras que ascienden homolateralmente.



Las terminaciones centrales de las fibras A y C liberan neurotransmisores excitatorios postsinápticos (Sustancia P, glutamato, y péptido relacionado con el gen de la calcitonina o CGRP), que actúan sobre receptores específicos e inducen la despolarización de las neuronas de segundo orden, transmitiendo la información hacia los centros superiores ¹¹: cerebro, tálamo, corteza, hipotálamo y sistema límbico. La transmisión de la señal dolorosa es modulada en todos los niveles del SNC por señales interneuronales inhibitorias y excitatorias ⁵. Los mecanismos inhibitorios mejor identificados son los que se encuentran en el asta dorsal medular ¹¹.

Los sistemas inhibitorios mejor conocidos son: el serotoninérgico, el opioide, el adrenérgico, el colinérgico y el gabérgico. Estos sistemas se activan a la vez por el estímulo doloroso y parecen actuar sinérgicamente con el sistema

excitatorio. Luego, esta información ya procesada, alcanza centros superiores donde induce respuestas vegetativas, motoras y emocionales, y además se hace consciente, aparece el dolor ¹¹.

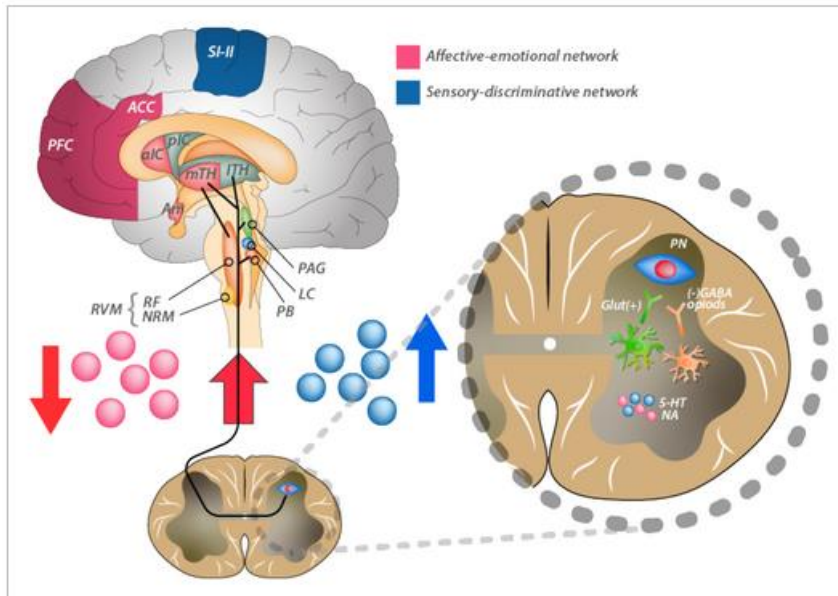
El estímulo doloroso libera sustancias que estimulan las fibras sensoriales periféricas, entre ellas: iones (H⁺ y K⁺), aminas (serotonina, noradrenalina e histamina) citocinas, eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos) cininas, péptidos (sustancia P, CGRP) ¹¹. Cuando la estimulación nociceptiva ocurre en presencia de una lesión inflamatoria que induce la liberación de mediadores químicos característicos de procesos lesivos más duraderos aparecen fenómenos de sensibilización e hiperalgesia periférica que modifican el estado basal del nociceptor, alterando la respuesta habitual frente al estímulo ¹¹.

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio más abundante y más implicado en la transmisión central nociceptiva. Actúa como agonista de 2 tipos de receptores: el NMDA y el AMPA que están en las neuronas del asta dorsal. En condiciones normales solo se activan los receptores AMPA porque los NMDA tienen un bloqueo dependiente de magnesio. En condiciones patológicas se activan ambos tipos de receptores ¹¹.

Las áreas del cerebro que “procesan el dolor” se pueden agrupar en 2 redes. La red sensorial-discriminativa incluye la corteza somatosensorial primaria (SI) y la corteza somatosensorial secundaria (SII), la corteza insular (IC) posterior y los núcleos laterales del tálamo. Por el contrario, los componentes afectivos y emocionales del dolor se procesan dentro de la red medial; esto incluye los núcleos talámicos mediales, la IC anterior y la corteza cingulada anterior dorsal (dACC), con la adición de la amígdala.

Las regiones que forman la red medial participan en la modulación del grado de malestar y la posible coexistencia de síntomas de depresión y ansiedad. Otras regiones del cerebro que participan en el procesamiento del dolor crónico incluyen las áreas límbicas, que elaboran fisiológicamente información asociada con el estrés y las emociones. Además, el hipocampo (papel en la memoria y la recompensa) y el núcleo accumbens son parte de las áreas límbicas. Estas

regiones límbicas están más activadas en pacientes con dolor crónico que tienen problemas psicológicos comórbidos y también son más activas en el procesamiento del dolor crónico que en los estados de dolor agudo ⁹.



DOLOR AGUDO

El dolor agudo es la consecuencia inmediata de la activación de los nociceptores por una noxa ¹¹. Se genera en señal de advertencia de una lesión aguda ¹ y generalmente es de carácter nociceptivo ¹¹.

DOLOR CRÓNICO

El dolor crónico más que un síntoma se considera una enfermedad. Es un dolor persistente que puede perpetuarse por un tiempo prolongado después de una lesión, e incluso, en ausencia de ella. Suele ser refractario a los tratamientos y se asocia a importantes síntomas psicológicos ¹¹.

La plasticidad del sistema nervioso en respuesta al dolor crónico se manifiesta por cambios en la anatomía y fisiología del sistema nervioso sensorial ¹.

La IASP desarrolló conjuntamente con la OMS una nueva clasificación de dolor crónico para la 11ª edición de la CIE (Clasificación Internacional de Enfermedades). En esta propuesta, se distinguen 2 grupos de síndromes dolorosos: síndromes dolorosos crónicos primarios y secundarios.

El dolor crónico primario debería calificar como una enfermedad por sí misma, en él se incluyen: La fibromialgia, el síndrome de dolor regional complejo y el dolor lumbar inespecífico.

El dolor crónico secundario ocurre por persistencia de inflamación y presencia de estructuras dañadas ⁴.

Las vías sensoriales que codifican el dolor y el estado de ánimo involucran las mismas estructuras cerebrales, como la corteza insular, corteza prefrontal, corteza cingulada anterior, talamo, hipocampo y Amígdala ¹².

Estudios de neuroimagen han demostrado que el dolor persistente se asocia con cambios morfológicos en las regiones corticolímbicas, los pacientes con dolor persistente muestran una reducción del volumen de materia gris en el hipocampo y la amígdala. Esto sugiere que el dolor crónico está relacionado con cambios emocionales y cognitivos. Por tanto, los cambios en la conectividad entre la

corteza prefrontal medial (mPFC) y el núcleo acumbens (NA) influyen en la percepción del dolor ¹².

Muchos estudios indican que el estrés crónico induce hiperactividad y una mayor excitación en las neuronas de la amígdala basolateral, lo que potencia la eficiencia sináptica entre la amígdala basolateral (BLA) y el núcleo central de la amígdala (CeA) activando los receptores GluN2B-NMDA y sensibilizando las neuronas del núcleo central de la amígdala ¹².

La modulación de los estímulos nociceptivos ocurre en todos los niveles del sistema nervioso central, la cual es modificada por factores genéticos y ambientales ¹. Ante una estimulación nociceptiva mantenida se produce una hiperexpresión de ciertos genes que determinan un incremento de la síntesis de receptores y canales en las neuronas nociceptivas, en especial de neuronas Na⁺ dependientes que disminuyen el umbral de neuroexcitación. Estas neuronas se encuentran en mayor medida en los ganglios de la raíz dorsal medular y en menor medida en las fibras periféricas y en las terminales nerviosas de las fibras aferentes ¹¹.

Las fibras gruesas A β , comienzan a expresar neuropéptidos excitadores (sustancia P y CGPR). De esta manera, los estímulos de baja intensidad que activan estas fibras pueden favorecer la liberación de estos neuropéptidos en el asta dorsal medular y producir una hiperexcitabilidad ante estímulos nociceptivos ¹¹.

Estas alteraciones en las neuronas sensoriales primarias provocan un fenómeno denominado sensibilización periférica ⁵. La misma produce un aumento de la excitabilidad de la membrana sináptica en el asta dorsal, denominada sensibilización central ⁵.

SENSIBILIZACIÓN CENTRAL

La sensibilización central (CS) es un concepto meramente neurofisiológico ⁸ que abarca varias disfunciones relacionadas dentro del sistema nervioso central ¹³ incluido el procesamiento sensorial alterado, aumento de la actividad cerebral en áreas que se sabe que están involucradas en el procesamiento del dolor (ínsula,

corteza cingulada anterior y corteza prefrontal), así como en otras regiones (varios núcleos del tronco encefálico, corteza frontal dorsolateral y corteza parietal asociada). La CS también implica un funcionamiento deficiente de la analgesia endógena que se refiere a vías originadas en el tronco del encéfalo que liberan neurotransmisores para inhibir el procesamiento nociceptivo espinal. En conjunto, estas disfunciones del sistema nervioso central no sólo contribuyen a una mayor capacidad de respuesta a una variedad de estímulos sensoriales, como los estímulos táctiles, sino que también pueden provocar hipersensibilidad a estímulos no musculoesqueléticos, como sustancias químicas, luz, sonido, calor, frío, estrés y electricidad ².

La CS es un mecanismo subyacente clave del dolor nociplástico ².

Es importante destacar que la sensibilización central proporciona un mecanismo común que potencialmente explica las condiciones complejas de dolor persistente y sus diversas presentaciones clínicas, incluidos los síntomas comórbidos comunes ¹³.

Hay algunas diferencias entre dolor nociplástico y sensibilización central. Si bien la sensibilización central es el principal mecanismo subyacente del dolor nociplástico, también es común en el dolor neuropático ¹³ ya que se debe, a veces, a un aumento de la actividad sináptica en las neuronas somatosensoriales del asta posterior de la médula espinal como consecuencia de un estímulo nocivo periférico mantenido, es decir, un daño tisular o del nervio ⁸.

En muchas personas con dolor crónico inespecífico, la sensibilización del sistema nervioso puede explicar por qué sufren dolor en ausencia de un origen claro del estímulo nociceptivo o en la ausencia de suficiente daño tisular ².

La IASP describe la sensibilización central como una mayor capacidad de respuesta de las neuronas nociceptivas en el sistema nervioso central ¹⁴.

Esta no sólo es secundaria a la sensibilización periférica sino que, a su vez, puede regular la misma ¹⁴.

DOLOR Y REUMATOLOGÍA

El dolor crónico es un síntoma prevalente en individuos con enfermedades reumáticas e incluso muchos pacientes que son derivados al reumatólogo presentan dolor como síntoma principal ⁷.

Muchas de estas enfermedades reumáticas presentan como fenotipo al dolor nociplástico, siendo el prototipo de este dolor la fibromialgia ¹⁵.

En la artritis reumatoide el dolor es la característica distintiva y es la principal fuente del mal pronóstico y calidad de vida de los pacientes ⁹. Estudios resaltan el hecho de que incluso cuando la enfermedad parece estar controlada, más del 75% de los pacientes todavía reportan síntomas de dolor moderado a severo ¹⁶. Inicialmente, la mayoría de estos pacientes que presentaban dolor persistente fueron clasificados con fibromialgia. Lo mismo paso en pacientes con Espondilitis axial, Esclerosis Sistémica y Lupus eritematoso Sistémico ¹⁶.

En algunos pacientes con AR las evaluaciones mediante clinimetría, los recuentos de articulaciones dolorosas (TJC) y las puntuaciones de dolor siguen siendo altos incluso cuando los niveles de inflamación se han reducido ¹⁷.

Sucedo, que el dolor inflamatorio en la AR está mediado por citoquinas que activan los nociceptores periféricos y si éstos se estimulan repetidamente se puede reducir el umbral del dolor provocando sensibilización y dolor nociplástico. Afortunadamente hoy en día contamos con estudios como la ecografía con Power Doppler para poder determinar la presencia o ausencia de inflamación articular activa ¹⁷, aun así debido a que el dolor no inflamatorio puede confundir la evaluación de la actividad de la enfermedad el tratamiento debe estar dirigido a aliviar los síntomas dolorosos así como también a combatir la enfermedad inflamatoria ¹⁶.

En la EspAax, el dolor, se ha considerado durante mucho tiempo un ejemplo clásico de dolor nociceptivo relacionado con la inflamación. Sin embargo, contrasta con la persistencia del dolor en una proporción elevada de pacientes a pesar de una reducción significativa de la inflamación ¹⁸.

Por lo tanto en aquellos pacientes con EspAax que reciben tratamiento antiinflamatorio eficaz durante al menos 3 meses, no muestran signos objetivos de enfermedad inflamatoria, y no se encuentran en baja actividad/remisión de la enfermedad, vale la pena evaluar la presencia de dolor nociplástico para ajustar el tratamiento en consecuencia ¹⁸.

FIBROMIALGIA

La Fibromialgia es el prototipo del dolor nociplástico y está causada por una alteración en el procesamiento del dolor y por sensibilización del sistema nervioso central ¹⁹. Su diagnóstico se basa en distintos criterios que se han ido modificando a lo largo de los años.

En el año 2016 el Colegio Americano de Reumatología propuso nuevos criterios para su diagnóstico ¹⁵ los cuales se basan en dolor crónico generalizado, asociado a una variedad de trastornos somáticos y psicológicos que incluyen fatiga, alteraciones del sueño, rigidez articular y muscular, ansiedad y disfunción cognitiva ^{20,21}. Estas asociaciones se atribuyen a la interferencia entre el procesamiento nociceptivo y cognitivo²².

Generalmente estos elementos que son parte de la fibromialgia no suelen estar presentes en otros tipos de dolor como el dolor neuropático ¹⁵.

Esta enfermedad es más prevalente en mujeres que en hombres, y aparece con mayor frecuencia durante la edad adulta media aunque puede aparecer también en adolescentes o ancianos ¹⁹. Su prevalencia en la población general es de aproximadamente el 2% mientras que en aquellos pacientes con enfermedades reumáticas concomitantes aumenta de un 10 a un 48%⁷.

La fibromialgia puede ser interpretada como una enfermedad independiente (fibromialgia primaria) o estar asociada a otras enfermedades, entre ellas las enfermedades autoinmunes (fibromialgia secundaria). Su etiología es multifactorial e incluye la predisposición genética, el estrés y mecanismos inflamatorios cognitivo-emocionales que conducen a modificaciones neuromorfológicas y dispercepción del dolor ²¹. Dos procesos principales podrían estar implicados en el mecanismo fisiopatológico del dolor crónico en la FM: sensibilización central y la sensibilización periférica ²¹.

En la fibromialgia primaria el dolor está asociado generalmente a una mayor desregulación de las vías descendentes del dolor, implicadas en la inhibición del mismo. Mientras que la fibromialgia secundaria ocurre mayormente por una desregulación de las vías ascendente del dolor, implicadas en la amplificación del estímulo doloroso ⁷.

Entonces, la fibromialgia se relaciona con una hiperexcitabilidad central y periférica del sistema nociceptor que se manifiesta como múltiples puntos dolorosos osteotendinosos, hiperalgesia y alodinia ²³.

Hay una relación importante entre esta enfermedad y los trastornos depresivos y ansiosos. También hay evidencia de que el insomnio incrementa de manera importante la intensidad del dolor ²³.

Se ha encontrado que la mala calidad del sueño es un factor importante que contribuye a la deficiencia de la modulación inhibitoria del dolor condicionado en la fibromialgia ²³. Esto ocurre porque en la fibromialgia hay disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal que afecta a la respuesta adaptativa, con alteraciones en los niveles de la hormona liberadora de corticotropina, sobreproducción de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y caída del nivel de cortisol. La secreción de melatonina disminuye durante la noche y esto puede contribuir a la mala calidad del sueño, fatiga diurna y una mayor percepción del dolor ²².

Los trastornos depresivos y ansiosos comparten aspectos biológicos y ambientales con los trastornos dolorosos crónicos y el insomnio. Entre los factores biológicos se han encontrado determinantes genéticos que incluyen genes que regulan la señalización de neurotransmisores y citocinas neurotróficas e inflamatorias ²³, Estos genes candidatos incluyen el transportador de serotonina (5-HTT), el receptor de serotonina 2A (5-HT2A), la enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT) y el receptor de dopamina ²⁴. La enzima COMT tiene como papel principal metabolizar catecolaminas (epinefrina y norepinefrina) que aumentan en respuesta al estrés ¹⁴.

Entre los factores ambientales de riesgo, se encuentran el estrés psicosocial especialmente cuando es continuo y en edades tempranas, y la enfermedad en general, los cuales promueven, en individuos vulnerables aumento en la producción y la liberación de citocinas proinflamatorias ²³, también se observaron reducciones en los niveles de serotonina (5-HT) y ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en las regiones supraespinales ²⁴ lo cual confluye en variaciones estructurales y funcionales del sistema nervioso ²³.

Se ha observado que el maltrato infantil puede tener un impacto directo en los sistemas que transmiten información sensorial y alterar fundamentalmente las propiedades morfológicas de los centros de procesamiento sensorial. Por ejemplo alteraciones en el volumen de materia gris (GMV), alteraciones en la amígdala y el hipocampo. La hipervigilancia y la ansiedad que surgen del maltrato infantil, especialmente el abuso, lleva al paciente a desarrollar dolor crónico, especialmente por reducción de la inhibición de las vías descendentes²⁵.

La vía fisiopatológica común entre la ansiedad, la depresión y el dolor tiene que ver con alteraciones en el soporte neurotrófico y de la interacción glia-neuronal, que ocasionan un fenómeno de sensibilización central al dolor, asociada por la misma vía a las manifestaciones depresivas y ansiosas y las alteraciones del sueño ²³.

Otro contribuyente a la fisiopatología de la fibromialgia es el estrés oxidativo. La disfunción mitocondrial, evidente en el aumento de la producción de ROS, se ha asociado con la fibromialgia, lo que sugiere un papel en la alteración del metabolismo energético. Además, el estrés oxidativo puede contribuir a la mayor sensibilidad al dolor característica de la fibromialgia al activar las neuronas nociceptivas e impactar en las vías del dolor. Las defensas antioxidantes en pacientes con fibromialgia pueden verse comprometidas, como lo demuestran los niveles más bajos de antioxidantes, lo que exacerba aún más el estrés oxidativo ¹⁹.

Las imágenes por resonancia magnética han demostrado claramente que, en comparación con los controles sanos, los pacientes con fibromialgia tienen una mayor activación neuronal en las áreas de procesamiento del dolor cerebral, incluida la ínsula. Además El líquido cefalorraquídeo de las personas con fibromialgia contiene altos niveles de neurotransmisores excitadores, incluida la sustancia P y el glutamato ^{26,27} así como también bajos niveles de serotonina y noradrenalina ²⁴ sustancias importantes en la antinocicepción. Otras anomalías observadas son la desregulación de la dopamina y la actividad alterada de los opioides cerebrales endógenos ²⁴.

Hay nuevas hipótesis sobre la etiopatogenia de la fibromialgia la cual hasta el día de hoy todavía es tema de debate.

Una de ellas sugiere la presencia de “neuroinflamación”, que provoca la activación del sistema inmunológico capaz de modular la excitabilidad de las vías nociceptivas ²⁸. Se ha demostrado que estos pacientes tienen citocinas inflamatorias circulantes; IL 1B, IL 6, IL 8 ²⁴, que conducen a una inflamación crónica de bajo grado y sensibilizan a las neuronas en todos los niveles de la cadena de transmisión del dolor, haciéndolos más excitables, esto genera activación del sistema inmunológicos innato y adaptativo, dando lugar a la secreción de citoquinas, moléculas inflamatorias y neurosensibilizantes, que pueden desregular el complejo sistema nociceptivo ²⁸. Otra posible fuente de estas citoquinas es el tejido adiposo, muchos estudios coinciden en que el dolor difuso o multifocal es más común en individuos obesos ²⁹.

Algunas publicaciones sugieren la posible existencia de autoanticuerpos como la IgG anti células Gliales satélite pero los datos disponibles aún son escasos ²⁸. Un estudio reciente describió un subgrupo de pacientes con fibromialgia caracterizados por positividad de ANA (anticuerpos antinucleares), predominando claramente el patrón moteado ²⁹.

Otra de las hipótesis es la neuropatía de fibras pequeñas; trastorno de los nervios periféricos que afecta principalmente a las fibras Aδ mielinizadas pequeñas o a las fibras C amielínicas, lo que resulta en una nocicepción alterada y disfunción autonómica ³⁰. Esta patología puede ser el resultado de factores metabólicos, tóxicos, inmunomediados y/o genéticos. La neuropatía de fibras pequeñas puede ser la enfermedad primaria o puede ser un proceso secundario de una enfermedad subyacente ³¹. Esta generalmente no se detecta mediante pruebas de diagnóstico para la neuropatía de fibras grandes. Por lo tanto, las biopsias de piel son la prueba objetiva universalmente recomendada para la misma en primera instancia³¹.

Las causas típicas de esta entidad incluyen diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes (p. ej., enfermedad celíaca, sarcoidosis, síndrome de Sjögren), infecciosas (p. ej., virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis C), dependencia del alcohol y exposición a toxinas, deficiencias nutricionales (p. ej., deficiencia de vitamina B12), amiloidosis y síndromes paraneoplásicos y causas hereditarias ³¹.

Los elementos que pueden estar implicados en daños a las pequeñas fibras son: neurotransmisores, citoquinas inflamatorias, hormonas sexuales, factor de crecimiento nervioso (NGF) y radicales libres ³¹.

TRATAMIENTO

Es importante diferenciar entre aquellos pacientes que presentan dolor nociceptivo y aquellos con dolor neuropático o dolor nociplástico, porque los tratamientos habituales para el dolor nociceptivo (analgésicos, antiinflamatorios) son menos eficaces para los otros tipos de dolor ¹⁵. Se ha observado que en pacientes con dolor nociplástico tratados solo con farmacoterapia, una reducción del 50% en la intensidad del dolor generalmente se logra solo entre un 10% y un 25% ³². Por lo que en estos casos se va a requerir de un tratamiento multi o interdisciplinario ³³.

El cambio de paradigma en el tratamiento del dolor crónico incluye un alejamiento de las intervenciones dirigidas a los tejidos y un enfoque renovado y dirigido a estrategias e intervenciones de tratamiento que apuntan a un estilo de vida más saludable y la normalización del funcionamiento del sistema nervioso central ¹³.

Es fundamental centrarse en factores que perpetúan la situación, como el dolor catastrófico, las percepciones de enfermedad, el miedo, la ansiedad, la depresión, las estrategias de afrontamiento des-adaptativas, la percepción de injusticia y los factores del estilo de vida como la falta de sueño, el estrés, la dieta, el tabaquismo y la inactividad física ¹³.

Según la última revisión del año 2016 de las recomendaciones EULAR para el manejo de la fibromialgia el tratamiento inicial debe implicar la educación del paciente y centrarse en terapias no farmacológicas. En caso de falta de respuesta, las terapias adicionales deben adaptarse a las necesidades específicas del individuo y pueden incluir terapias psicológicas (para trastornos del estado de ánimo y estrategias de afrontamiento inútiles), farmacoterapia (para dolor intenso o alteraciones del sueño) y/o un programa de rehabilitación multimodal (para discapacidad grave) ³⁴.

El manejo óptimo requiere un diagnóstico rápido y proporcionar al paciente información sobre la afección.

Así como también es necesaria una evaluación integral del dolor, la función y el contexto psicosocial del paciente ³⁴.

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS

En el dolor nociplástico la terapia farmacológica exclusiva solo reduce el dolor entre un 25% y un 50% y sólo se produce un alivio significativo entre un 40% y un 60%, en parte debido a los efectos adversos que limitan la dosis y a la eficacia incompleta de los fármacos ³².

Los AINE no son apropiados para el manejo del dolor crónico por lo cual una alternativa sería la utilización de opioides. Se ha demostrado que la combinación de dosis fijas de tramadol y paracetamol produce efectos sinérgicos ¹⁶, pero se ha observado que existe el riesgo de hiperalgesia inducida por opioides que conduce a una mayor sensibilidad al dolor y a un aumento de la intensidad del mismo por lo que generalmente se recomienda minimizar las prescripciones de opioides a largo plazo y, cuando los opioides son necesarios, controlar periódicamente su uso ².

La capsaicina tópica podría considerarse como tratamiento adyuvante para el dolor. Otros posibles tratamientos adyuvantes recomendados son la gabapentina y la pregabalina, estas recomendaciones se basan principalmente en su eficacia en estudios de dolor en FM ².

La FDA ha aprobado sólo tres medicamentos para el tratamiento de la fibromialgia: pregabalina, duloxetina y milnaciprán. Sin embargo frecuentemente se utilizan otros tipos de antidepresivos para el tratamiento de diversos síndromes de dolor crónico ²⁰.

. ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS:

La mayor cantidad de evidencia sobre la utilidad terapéutica en la FM existe con respecto a la amitriptilina. Este fármaco está recomendado por todas las guías de práctica clínica ya que genera una mejora en el dolor, la fatiga, el sueño y la calidad de vida ²⁰ Su principal mecanismo de acción consiste en aumentar la inhibición de las vías aferentes hacia las regiones supraespinales y aumentar las cantidades de noradrenalina y serotonina del botón sináptico. Además ejercen efectos sobre el sistema opioidérgico, los receptores de adenosina y los canales de sodio, aumentando el número de receptores y el nivel de opioides en algunas estructuras cerebrales ¹². Se utilizan también para tratar la depresión y la ansiedad concomitantes ³⁵.

. INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRSNS)

Dentro de este grupo de fármacos se encuentran la duloxetina y el milnaciprán. La duloxetina tiene como ventajas un menor tiempo de inicio del efecto analgésico y menor incidencia de efectos indeseables comparada con la amitriptilina, sobretodo comenzando con dosis de 30 mg ya que no bloquea los receptores muscarínicos, histaminérgicos ni adrenérgicos ³⁶.

La duloxetina al igual que la amitriptilina actúa aumentando la transmisión de NE y 5HT, en el cerebro y la médula espinal, mediante el bloqueo de su recaptación ³⁶. También se utilizan para tratar la depresión y ansiedad ³⁵.

. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS)

Los fármacos que forman parte de este grupo de antidepresivos son el citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina.

Aunque el uso de esta clase de medicamentos es recomendado en algunas guías de práctica clínica, se encontró que mejoran tanto el dolor como la

depresión y la calidad de vida pero en pequeña medida ³⁷ por lo cual no se recomiendan como tratamiento de primera línea para la FM o el dolor crónico.

GABAPENTINOIDES

Los dos miembros principales de esta familia de fármacos son: la pregabalina y la gabapentina, ambos actúan uniéndose a la subunidad alfa2delta de los canales de calcio dependientes de voltaje en el SNC ²⁰ modulando la liberación de neurotransmisores ³⁵. Se observó que la pregabalina mejora tanto el dolor como los trastornos del sueño, pero, en comparación con el placebo, no se encontró mejoría significativa de la fatiga ni los síntomas depresivos ²⁹.

OPIOIDES

No hay evidencia de ensayos clínicos de que los opioides sean efectivos en el tratamiento de la fibromialgia, y las pautas EULAR desaconsejan su uso. Sólo el tramadol (un opioide débil con actividad leve de IRSN), administrado solo o junto con paracetamol, está actualmente respaldado por las recomendaciones de EULAR y se encontró que reduce el dolor en un 30%. En general, se cree que sólo el uso de opioides a corto plazo puede ser apropiado en pacientes cuidadosamente seleccionados, en particular aquellos con fibromialgia grave ²⁰. El uso prolongado de opioides en pacientes con dolor crónico, puede generar diversos efectos farmacológicos que incluyen dependencia, tolerancia e hiperalgesia inducida por opioides. La hiperalgesia inducida por opioides se define como un estado de sensibilización nociceptiva originado tras la exposición a opioides que conlleva a un aumento de la percepción del dolor en ausencia de una progresión de la enfermedad de base. Los mecanismos fisiopatológicos no han sido de todo dilucidados pero se cree que se deben a una supresión en la recaptación o un incremento en la liberación de los neurotransmisores glutamato y aspartato que involucran además a su receptor (NMDA), también activación de la microglía con la posterior liberación de mediadores inflamatorios e incremento de la excitabilidad neuronal y aumento de nociceptores ³⁸.

Aunque parece ser más común en pacientes que reciben opioides de manera crónica, este efecto también ha sido observado con dosis muy bajas y con la administración aguda de opioides a dosis elevadas. Tampoco se puede concluir que determinados opioides estén más asociados que otros ya que son pocos los ensayos clínicos con humanos y difieren en el modo de empleo y cantidad de opioide administrado ³⁹.

Su manejo aún no está totalmente dilucidado pero la combinación con otros fármacos que modulen las complejas vías nociceptivas involucradas, podría ser una de las alternativas para su tratamiento ³⁸.

. CANNABINOIDES

El cannabis se está legalizando y/o despenalizando en todo el mundo y actualmente el manejo del dolor crónico es una de las razones más comunes para su uso ⁴⁰.

Hay dos componentes activos principales en los cannabinoides: tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) ²⁰. El primero tiene propiedades psicoactivas y analgésicas (30), afecta al dolor así como a las emociones y actúa a través de los receptores CB1 y CB2 ²⁰. El cannabidiol muestra un agonismo inverso del receptor CBD y tiene propiedades antiinflamatorias ³². Por lo tanto, la relación THC:CBD determina el efecto general del producto ²⁰.

Los receptores CB1 pueden ubicarse en el SNC, terminales presinápticas de los receptores periféricos del dolor, neuronas en el ganglio de la raíz dorsal, músculo liso, adipocitos, médula espinal y miocardio. Por el contrario, los receptores CB2 están presentes en las células no neuronales del SNC (macrófagos, microglia y astrocitos) y en órganos con función inmune y hematopoyética (leucocitos, bazo, amígdalas, pulmones, testículos y cerebro) ⁴¹.

Se plantea la hipótesis de que los receptores CB1 inhiben el exceso de excitación y actividad neuronal. Al unirse al receptor presináptico CB1, los cannabinoides inhiben la entrada de calcio, disminuyendo la liberación de neurotransmisores y, por lo tanto, disminuyendo/modulando el dolor ⁴¹.

Los principales neurotransmisores inhibidos por la activación del receptor CB1 son el ácido γ -aminobutírico (GABA) y el glutamato ⁴¹.

Los receptores CB1 también tienen un papel en los niveles espinal y supraespinal al suprimir la nocicepción en el asta dorsal de la médula espinal y activar vías inhibitoras descendentes ⁴¹.

Es importante tener en cuenta que cada paciente es diferente y que el tratamiento con cannabis medicinal, como la mayoría de las otras terapias, debe individualizarse para cada uno ⁴⁰.

Se recomienda el protocolo de rutina para la mayoría de los pacientes comenzando con 5 mg dos veces al día de una cepa predominantemente de CBD hasta 40 mg por día. Pacientes que pueden ser más sensibles a los efectos de los medicamentos, pacientes clínicamente frágiles, aquellos con comorbilidades complejas, polifarmacia y/o trastornos de salud mental, comenzar con una dosis de 5 mg una vez al día. Una razón clave para elegir comenzar con una variedad predominante de CBD fue priorizar la seguridad, ya que el CBD es altamente tolerable, no induce euforia y tiene un riesgo bajo de efectos adversos aunque muchas preparaciones con predominio de CBD contienen THC es un porcentaje pequeño ⁴⁰.

La interrupción del tratamiento con cannabis medicinal debe ocurrir si el paciente experimenta efectos adversos intolerables, se alcanza la dosis máxima acordada y no beneficia al paciente, y/o el paciente tiene un uso indebido o un desvío asociado con el cannabis ⁴⁰.

Las personas con trastornos psicóticos, trastornos cardiovasculares inestables, que están embarazadas, que planean quedar embarazadas y/o que están amamantando, deben evitar su uso.

Los fracasos del tratamiento con un único fármaco sugieren que los pacientes pueden beneficiarse más si la atención estratificada se basa en una evaluación combinada de inflamación, daño articular y sensibilización central, y que la naturaleza multifactorial de las enfermedades autoinmunes como la AR, EspA, entre otras y la mayoría de los otros dolores crónicos requiere una combinación de analgesia ¹⁶.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Las recomendaciones de las guías EULAR 2016 para el manejo de la fibromialgia recomiendan el ejercicio físico particularmente dado su efecto sobre el dolor, la función física y el bienestar, la disponibilidad, el costo relativamente bajo y la falta de preocupaciones de seguridad. La evidencia disponible no permitió distinguir entre los beneficios del entrenamiento aeróbico o de fuerza. Estas guías no recomiendan la realización de quiropraxia por cuestiones de seguridad ³⁴.

Además el uso integrado de la medicina tradicional con la medicina occidental puede proporcionar un alivio efectivo para distintas condiciones de dolor crónico ⁴². La medicina tradicional incluye principalmente hierbas, acupuntura, moxibustión, masajes, naprapatía, terapia con ventosas, diversas formas de fisioterapia, ayurveda, yoga, meditación, mindfulness, naturopatía, homeopatía entre otras ⁴².

Las intervenciones psicológicas como la terapia cognitivo-conductual (TCC) también puede ser de gran ayuda. Una mejor comprensión de los mecanismos del dolor puede limitar los pensamientos catastróficos relacionados con el mismo y los tratamientos psicológicos y farmacológicos combinados pueden facilitar el control del dolor ¹⁶. La terapia cognitivo conductual se puede realizar tanto de forma individual como grupal ⁴³.

Aquellas personas que viven con dolor persistente a menudo presentan conductas relacionadas con el dolor que suelen ser des-adaptativas, por ejemplo, movimientos más lentos y cautelosos, pensamientos abrumadores o catastróficos sobre el mismo ⁴³.

Algunos metaanálisis han concluido que el ejercicio físico, la TCC y la atención integral no han mostrado buenos resultados a largo plazo en la disminución del dolor y mayor calidad de vida. Aunque esto probablemente esté relacionado en parte con la falta de adherencia a la intervención y en parte por el comportamiento del paciente después de la misma ⁴³.

TERAPIA COGNITIVO – CONDUCTUAL (TCC)

Los factores cognitivos reflejan los pensamientos que tienen las personas sobre su dolor u otros aspectos de su vida. Estos pueden incluir creencias negativas sobre la desactivación del dolor, su significado y sus consecuencias futuras. Para algunos, el dolor incapacitante se asocia con pensamientos catastróficos, caracterizados por una fijación en el dolor que puede tomar la forma de hipervigilancia, magnificación de su amenaza y adopción de una perspectiva de impotencia. La falta de confianza para realizar actividades que provocan dolor a menudo está relacionada con estas cogniciones negativas ⁴⁴.

El miedo es una respuesta emocional común al dolor cuando está vinculado a creencias sobre el daño tisular y/o el miedo al dolor y al sufrimiento. Los factores emocionales negativos también pueden incluir altos niveles de estrés y ansiedad por el dolor; estado de ánimo deprimido vinculado a la pérdida de capacidad funcional y calidad de vida; y mayores niveles de frustración, ira e injusticia percibida ⁴⁴.

Las cogniciones negativas y la angustia emocional a menudo se asocian con la amplificación del dolor y respuestas de afrontamiento inútiles que conducen a la discapacidad. Para algunos, las respuestas de afrontamiento están asociadas con la evitación del trabajo, situaciones sociales, recreación, posturas específicas, movimientos y actividades valoradas ⁴⁴.

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es un conjunto de intervenciones que involucran 4 componentes amplios: el conocimiento y la comprensión del paciente sobre el dolor y su percepción del dolor, el aprendizaje de estrategias de afrontamiento activas, el mantenimiento de las estrategias de afrontamiento y los planes de resolución de problemas ⁴⁵.

Esta utiliza un enfoque biopsicosocial que puede intervenir directamente en ideas, preocupaciones, emociones y comportamientos excesivos relacionados con síntomas físicos, es el tratamiento psicológico más común para el dolor

crónico, también puede mejorar la cognición catastrófica, la discapacidad en la vida diaria, la depresión y la ansiedad ⁴⁶.

Las técnicas de neuroimagen, se han utilizado cada vez más para realizar estudios sobre los mecanismos de la TCC para el manejo del dolor y se ha demostrado que la misma puede aliviar el dolor crónico mixto y la fibromialgia al provocar cambios estructurales o funcionales en múltiples regiones cerebrales ⁴⁷.

ACUPUNTURA

La acupuntura es una terapia no farmacológica y un componente de la Medicina Tradicional de Asia Oriental que ha demostrado ser beneficiosa para controlar el dolor y reducir la inflamación. Se realiza insertando agujas finas y estériles a través de la piel en puntos específicos, seguidos de estimulación manual, eléctrica (electroacupuntura) o térmica aplicada a la aguja ⁴⁸.

Las complicaciones de la acupuntura se han atribuido a un entrenamiento inadecuado e incluyen infección debido al uso de agujas no esterilizadas y lesiones en la piel debido a una técnica de punción inadecuada. Se debe tener precaución en pacientes con trastornos hemorrágicos, marcapasos o en las pacientes que estén embarazadas ⁴⁸.

Algunos estudios clínicos sobre acupuntura han demostrado que el alivio del dolor puede persistir durante meses, e incluso un año completo después de la terapia. Aunque la acupuntura por sí sola ha sido eficaz para algunas afecciones dolorosas, la evidencia demuestra que combinar la acupuntura con otras terapias, como analgesia farmacológica, entrenamiento, moxibustión y ventosas puede dar lugar a mejores resultados y mejorar el alivio del dolor crónico ⁴⁸.

Técnicas de ultrasonido y de imagen óptica han descubierto que el flujo sanguíneo se eleva localmente donde se coloca la aguja.

Además la estimulación con agujas puede afectar la actividad en muchas áreas cerebrales de procesamiento cognitivo, emocional y en áreas que responden al tacto, contribuyendo potencialmente al alivio del dolor ⁴⁸.

Los estudios de imágenes por tomografía por emisión de positrones (PET) han observado cómo la acupuntura aumenta la actividad en los receptores de endorfinas en las áreas del cerebro que procesan las emociones ⁴⁸.

Actualmente, varios estudios han incorporado imágenes cerebrales en ensayos clínicos longitudinales de acupuntura, lo que refuerza el papel de la plasticidad cerebral en la reducción del dolor mediante esta técnica y el vínculo con los

neurotransmisores inhibidores en el cerebro. Estos estudios sugieren que la acupuntura es una clase de terapia de neuromodulación.

La acupuntura puede producir una reducción del dolor local mediante la liberación de moléculas como la adenosina, mientras que otros mecanismos incluyen: activación de circuitos inhibidores espinales locales, circuitos supraespinales que producen inhibición descendente, y liberación central y/o periférica de péptidos opioides endógenos y otras sustancias químicas mediadoras que pueden suprimir la transmisión del dolor ⁴⁸.

La estimulación de baja intensidad en la acupuntura activa el sistema nervioso parasimpático, que regula funciones fisiológicas que ocurren durante el descanso ⁴⁹.

KINESIOTERAPIA

Otra de las terapias que ha resultado beneficiosas a la hora de tratar el dolor tanto agudo como crónico es la terapia manual. La evidencia reportada refiere que 30 minutos de terapia de masaje retornaron niveles séricos de varias citoquinas proinflamatorias a niveles basales. Además la terapia manual se recomienda en la mayoría de las guías clínicas para manejo del dolor musculoesquelético inespecífico ⁵⁰.

EJERCICIO FÍSICO

Existe un conjunto sustancial y creciente de evidencia de que el entrenamiento físico a largo plazo puede proporcionar alivio del dolor en muchas afecciones de dolor crónico diferentes, incluida la fibromialgia y el dolor crónico generalizado⁵¹. Se ha postulado como una de las estrategias más efectivas para distraer la atención del dolor y reducir los pensamientos negativos sobre el mismo, especialmente la rumiación ⁵², por lo cual se recomienda aumentar la actividad física a través del ejercicio como tratamiento de primera línea para reducir el dolor y mejorar la función y calidad de vida en personas que viven con dolor crónico como osteoartritis, dolor lumbar, y fibromialgia ⁵³.

Se ha demostrado que el entrenamiento crónico reduce la sensibilidad al dolor en pacientes con dolor persistente ⁵⁴, tal fenómeno es ampliamente reconocido como hipoalgesia inducida por el ejercicio (EIH) y está estrechamente asociado con la eficiencia de las vías endógenas inhibitoras del dolor. Actualmente la EIH ha sido frecuentemente observada en el ejercicio aeróbico, ejercicios de resistencia y ejercicio isométrico ⁵⁵.

La estimulación de la corteza motora por el ejercicio puede activar las regiones supraespinales implicadas en la modulación del dolor, incluidos el tálamo, la corteza cingulada anterior, la ínsula anterior y la sustancia gris periacueductal.

La activación de la corteza motora también conduce a una inhibición relativamente duradera del sistema nociceptivo. Según la teoría de la compuerta, la activación de fibras $A\beta$ de gran diámetro podría dar como resultado una inhibición segmentaria de la transmisión de información nociceptiva a través de fibras $A\delta$ y C de pequeño diámetro en el nivel del asta dorsal de la médula espinal⁵⁵. Además el ejercicio físico produce aumento de opioides endógenos, cannabinoides y hormonas del estrés ^{54,56}. A su vez disminuye los niveles de sustancia P, neurotransmisor implicado en la transmisión del dolor en el ganglio de la raíz dorsal ⁵⁷.

Es importante recalcar que muchos pacientes con dolor crónico tienen una alteración de la hipoalgesia inducida por ejercicio y presentan un aumento del dolor al exponerse al mismo y es probable que la exacerbación del dolor en respuesta al ejercicio sea una barrera importante para la adherencia.

Esto podría estar relacionado con factores psicosociales, el entorno familiar, los antecedentes familiares de dolor crónico y algunos trastornos del estado de ánimo ⁵¹.

FOTOBIMODULACIÓN

Algunas revisiones sistemáticas han observado la eficacia analgésica de la terapia de fotobimodulación (PBM) en varias afecciones dolorosas, como dolor cervical agudo y crónico, trastornos de la articulación temporomandibular, tendinopatía de hombro y osteoartritis de rodilla. En condiciones dolorosas crónicas, la adición de PBM a los ejercicios puede promover mejoras adicionales del dolor y de la capacidad funcional.

Esta terapia utiliza formas no ionizantes de fuentes de luz, incluidos láseres, LED y luz de banda ancha, en el espectro visible e infrarrojo. Su mecanismo consiste en la disminución de marcadores inflamatorios como la prostaglandina E2, interleucina 1 β y factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que disminuye el estrés oxidativo ⁵⁸, además genera una supresión de la actividad sináptica en las neuronas de segundo orden, bloqueando la liberación de sustancia P y de glutamato de modo que las áreas corticales de la matriz del dolor no se activarían. ⁵⁹, inhibe de forma selectiva las fibras A δ y C responsables de transmitir la información nociceptiva ^{58,59}. También produce modulación de neurotransmisores aumentando los niveles de serotonina y endorfinas ^{58,59}.

Tanto la superficie de cobertura como el tiempo de irradiación y la dosificación deben ser óptimos y suficientes para desencadenar efectos positivos ⁶⁰.

Esta terapia puede ser estimuladora (reparador) o inhibidora (alivio del dolor) dependiendo de la dosis administrada.

La terapia PBM de cuerpo entero es un modo novedoso de tratamiento con el potencial de abordar múltiples mecanismos etiológicos en pacientes que experimentan dolor crónico y difuso. Las características coexistentes comúnmente incluyen deterioro cognitivo y emocional y está surgiendo evidencia de que la terapia PBM puede ayudar en el tratamiento de estas dolencias también ⁶¹.

Aunque hay algunos resultados negativos con el uso de PBMT para tratar la fibromialgia estos resultados se deben principalmente a la falta de optimización previa de los parámetros PBMT utilizados ⁶⁰.

ALIMENTACIÓN

Se ha observado que las personas con FM tienen un estado oxidante significativamente más alto en muestras de sangre en ayunas comparado con gente sana, los cuales se correlacionan positivamente con el dolor y la fatiga. El estrés oxidativo conduce a la activación de las células microgliales espinales que conducen a la sobreexpresión de TNF- α , IL-1 β e IL-6. Tales cambios inflamatorios podrían hipotéticamente conducir a una mayor fosforilación de los receptores NMDA en los cuernos dorsales de la médula espinal, desempeñando así un papel importante en la sensibilización central ⁶².

La dieta occidental basada en carnes, alimentos procesados, azucarados, cereales refinados y un bajo consumo de frutas y verduras provoca también una producción excesiva de mediadores proinflamatorios que sensibilizan las neuronas aferentes periféricas, entre ellos interleucinas, histamina, TNF- α , 5-hidroxitriptamina, bradiquinina, radicales libres y eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos y tromboxano). También produce menos mediadores antiinflamatorios, incluidos los antioxidantes ^{63,64}.

La ingesta baja de micronutrientes, especialmente ácidos grasos omega-3, vitaminas B1, B3, B6, B12 y D, magnesio, zinc y β -caroteno se asocia con dolor crónico ⁶³.

Ante esto, la OMS y otras instituciones científicas recomiendan ahora la dieta mediterránea como el estilo de alimentación más saludable caracterizada por un alto consumo de frutas y verduras, aceite de oliva virgen extra (AOVE), frutos secos, legumbres, cereales no procesados y pescado; consumo moderado de productos lácteos, carnes rojas y alimentos ultraprocesados. Además, el consumo de alimentos antiinflamatorios pareció disminuir los niveles de estrés, ansiedad, depresión y alteraciones cognitivas y del sueño lo que se logra al reducir la inflamación y el estrés oxidativo ⁶⁴.

El consumo de frutas y verduras ricas en polifenoles se correlaciona inversamente con los marcadores de inflamación (PCR, IL-6, TNF- α y metabolito

15-ceto-dihidro-PGF₂α) y de estrés oxidativo (8-iso PG F₂α urinario, un F₂-isoprostano) mientras que el consumo de alimentos con alto índice glucémico contribuyen a su aumento. Los cereales integrales tienen un índice glucémico bajo, reducen los radicales libres y activan antioxidantes.

Las legumbres, las nueces y los pistachos reducen significativa la PCR, IL-6 y TNF-α. La soja reduce la expresión de IL-1β, COX y NO, lo que indica un claro efecto antiinflamatorio.

La cúrcuma y el jengibre son potentes agentes hipoalgésicos, útiles en el tratamiento del dolor crónico. Específicamente, la curcumina tiene efectos antinociceptivos y antiinflamatorios ⁶⁵.

El β-cariofileno presente en muchas especias como el orégano, la canela, el romero, el tomillo y la pimienta negra, es un agonista selectivo del receptor cannabinoide periférico tipo 2 (CB₂), implicado en la modulación del dolor.⁶⁵

El vino tinto es rico en numerosas moléculas activas contra la inflamación y el estrés oxidativo, en particular los flavonoides, que son capaces de inhibir la producción de citocinas y quimiocinas, modulan los canales de Na y K en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal y en el hipocampo, además suprimen significativamente las corrientes inducidas por glutamato en las neuronas postsinápticas piramidales ⁶⁵.

Los niveles bajos de vitamina D están asociados con una mayor hipersensibilidad central, mala calidad del sueño y cambios en el estado de ánimo. La Vit. B12 genera inhibición indirecta de los receptores NMDA y, en consecuencia, la inhibición de la síntesis de NO ⁶⁵.

El Mg es un antagonista fisiológico del canal iónico del receptor NMDA. Produce analgesia bloqueando dicho receptor en la médula espinal. Además, bloquea los canales de Ca y modula los canales de K ⁶⁵.

La melatonina es una hormona que mejora la calidad del sueño y aumenta el umbral del dolor y actividad antiinflamatoria, reduciendo el estrés oxidativo. Los pacientes con FM tienen una menor secreción de melatonina durante las horas de oscuridad que los sujetos sanos ⁶⁶.

Otras terapias alternativas que están siendo estudiadas en la actualidad con buenos resultados son: estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, terapias termales con calentamiento corporal o crioterapia y oxígeno terapia hiperbárica pero todavía se necesitan más estudios para determinar los protocolos de tratamiento óptimos y dilucidar los mecanismos involucrados ⁶⁷.

CONCLUSIÓN

El dolor crónico es una de las principales consultas en los servicios de reumatología pero a pesar de los avances en la comprensión del proceso patológico del dolor nociplástico y la fibromialgia, muchos pacientes con estas afecciones aún continúan sin diagnosticarse, esto se debe a que su diagnóstico se basa en características y criterios clínicos que aún carecen de un estándar de oro o al menos de hallazgos de laboratorio que lo respalden.

Es importante que el paciente comprenda el origen de su enfermedad para no generar falsas creencias acerca de la misma que exacerben el dolor, a su vez es importante que tanto el paciente como los médicos conozcamos el abanico de opciones terapéuticas con el que contamos a la hora de afrontar esta patología ya que esto permitirá mejores resultados a la hora de establecer un tratamiento definitivo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Borentein, D. (2010) The role of the rheumatologist in managing pain therapy. *Nature Reviews Rheumatology*. 6(4):227-31. doi: 10.1038/nrrheum.2010.27
- (2) Nijs, J. Lahousse, A. Kapreli, E. Bilika, P. Saracoglu, I. Malfliet, A. Coppieters, I. De Baets, L. Leysen, L. Roose, E. Clark, J. Voogt, L. Huysmans, E. (2021) Nociplastic Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. *Journal of Clinical Medicine*. 10(15):3203. doi: 10.3390/jcm10153203.
- (3) Galli, F. (2023) Understanding Nociplastic Pain: Building a Bridge between Clinical Psychology and Medicine. *Journal of Personalized Medicine*. 13(2):310. <http://www.jpmm13020310>.
- (4) Trouvin, A. Perrot, S. (2019). New concepts of pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 33(3):101415. doi: 10.1016/j.berh.2019.04.007.
- (5) Bringham, B. K Ajit, S. Blake, D. Samad, T. (2009) The molecular basis of pain and its clinical implications in rheumatology. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 5 (1) doi:10.1038/ncprheum0972
- (6) Kosek, E. Claw, D. Nijs, J. Baron, R. Gilron, I. Harris, R. Mico, J. Rice, A. Sterling, M. (2021) Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain* 162 (11) 2629–2634. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002324.
- (7) Murphy, A. Minhas, D. Clauw, D. Lee, Y. (2023) Identifying and managing Nociplastic Pain in individuals with Rheumatic diseases: A narrative review. *Arthritis Care and Research*. 75(10):2215-2222. doi: 10.1002/acr.25104.
- (8) Alcántara Montero A, Pacheco de Vasconcelos SR, Castro Arias A. (2024) Nociplastic pain and central sensitization in patients with chronic pain: updating concepts and terminology. *Atención Primaria*. 56(4):102898. doi: 10.1016/j.aprim.2024.102898.
- (9) Sunzini, F. Schrepf, A. Clauw, D. Basu, N. (2023) The Biology of Pain: Through the Rheumatology Lens. *American College of Rheumatology*. 5(5):650-660. doi:10.1002/art.42429.

- (10) Basbaum, A. Bautista, D. Scherrer, G. Julius, D. (2009) Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 139 (2) 267-284. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.028
- (11) Ferrandiz Mach, M. Fisiopatología del dolor. *Unidad de dolor. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau Barcelona*.
- (12) Bonilla-Jaime H, Sánchez-Salcedo JA, Estevez-Cabrera MM, Molina-Jiménez T, Cortes-Altamirano JL, Alfaro-Rodríguez A. (2022) Depression and Pain: Use of Antidepressants. *Current Neuropharmacology*. 20(2):384-402. doi: 10.2174/1570159X19666210609161447.
- (13) Nijs, J. Malfliet, A. Nishigami, T. (2023) Nociplastic pain and central sensitization in patients with chronic pain conditions: a terminology update for clinicians. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 27(3):100518. doi: 10.1016/j.bjpt.2023.100518.
- (14) Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. (2018) Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*. 129(2):343-366. doi: 10.1097/ALN.0000000000002130.
- (15) Bailly, F. Cantagrel, A. Bertin, P. Perrot, S. Thomas, T. Lansaman, T. Grange, L. Wendling, D. Dovico, C. Trouvin, A. (2020) Part of pain labelled neuropathic in rheumatic disease might be rather nociplastic. *Rheumatic and Musculoskeletal Diseases*. 6 (2) doi:10.1136/rmdopen-2020-001326.
- (16) Atzeni, F. Masala, I. Salaffi, F. Di Franco, M. Casale, R. Sarzi-Puttini, P. (2015) Pain in systemic inflammatory rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 29(1):42-52. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.016.
- (17) Chaabo K, Chan E, Garrood T, Rutter-Locher Z, Vincent A, Galloway J, Norton S, Kirkham BW. (2024) Pain sensitisation and joint inflammation in patients with active rheumatoid arthritis. *Rheumatic and Musculoskeletal Diseases*. 19;10(1):e003784. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003784.
- (18) Al Mohamad F, Rios Rodriguez V, Haibel H, Protopopov M, Rademacher J, Sieper J, Torgutalp M, Käding H, Proft F, Poddubnyy D. (2024) Association of nociplastic and neuropathic pain components with the presence of residual symptoms in patients with axial spondyloarthritis receiving biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatic and musculoskeletal diseases*. 10(1):e004009. doi: 10.1136/rmdopen-2023-004009.

- (19) Al Sharie S, Varga SJ, Al-Husinat L, Sarzi-Puttini P, Araydah M, Bal'awi BR, Varrassi G. (2024) Unraveling the Complex Web of Fibromyalgia: A Narrative Review. *Medicina*. 60(2):272. doi: 10.3390/medicina60020272.
- (20) Tzadok, R. Ablin, J. (2020) Current and Emerging Pharmacotherapy for Fibromyalgia. *Pain Research and Management*. doi: 10.1155/2020/6541798.
- (21) Dizner-Golab A, Lisowska B, Kosson D. (2023) Fibromyalgia - etiology, diagnosis and treatment including perioperative management in patients with fibromyalgia. *Rheumatology*. 61(2):137-148. doi: 10.5114/reum/163094.
- (22) García Rodríguez DF, Abud Mendoza C. (2020) Physiopathology of fibromyalgia. *Reumatología Clínica (Engl Ed)*. 16(3):191-194. doi: 10.1016/j.reuma.2020.02.003.
- (23) Arango-Dávila, C. Rincón-Hoyos H. (2016). Trastorno depresivo, trastorno de ansiedad y dolor crónico: múltiples manifestaciones de un núcleo fisiopatológico y clínico común. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 47(1):46–55 doi:10.1016/j.rcp.2016.10.007.
- (24) Siracusa, R. Di Paola, R. Cuzzocrea, S. Impellizzeri, D. (2021) Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(8):3891. doi: 10.3390/ijms22083891.
- (25) Cay M, Gonzalez-Heydrich J, Teicher MH, van der Heijden H, Ongur D, Shinn AK, Upadhyay J. (2022) Childhood maltreatment and its role in the development of pain and psychopathology. *Lancet Child Adolesc Health*. 6(3):195-206. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00339-4.
- (26) Martínez Lvin, M. (2022) Centralized nociplastic pain causing fibromyalgia: an emperor with no cloths? *Clinical Rheumatology*. 41(12):3915-3917. doi: 10.1007/s10067-022-06407-5.
- (27) Buldy, K. Górnicki, T. Kalka, D. Szuster, E. Biernikiewicz, M. Marcuszewski, L. Sobieszczanska, M. (2023) What Do We Know about Nociplastic Pain? *Healthcare*. 11(12): 1794. doi: 10.3390/healthcare11121794
- (28) Clauw D, Sarzi-Puttini P, Pellegrino G, Shoenfeld Y. (2024) Is fibromyalgia an autoimmune disorder? *Autoimmunity Reviews*. 23(1):103424. doi:10.1016/j.autrev.2023.103424.
- (29) Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. (2021) Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update.

International Journal of Molecular Sciences. 22(8):3891. doi: 10.3390/ijms22083891.

(30) Bourke SL, Schlag AK, O'Sullivan SE, Nutt DJ, Finn DP. (2022) Cannabinoids and the endocannabinoid system in fibromyalgia: A review of preclinical and clinical research. *Pharmacology & Therapeutics*. 240:108216. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108216.

(31) Kelley MA, Hackshaw KV. (2021) Intraepidermal Nerve Fiber Density as Measured by Skin Punch Biopsy as a Marker for Small Fiber Neuropathy: Application in Patients with Fibromyalgia. *Diagnostics (Basel)* 11(3):536. doi: 10.3390/diagnostics11030536.

(32) Maffei, M. (2020) Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(21):7877. doi: 10.3390/ijms21217877.

(33) Nijs, J. De Baets, L. Hodges, P. (2023) Phenotyping nociceptive, neuropathic, and nociplastic pain: who, how, & why? *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 27(4):100537. doi: 10.1016/j.bjpt.2023.100537.

(34) Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 76(2):318-328. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209724.

(35) Wasti AZ, Mackawy AMH, Hussain A, Huq M, Ahmed H, Memon AG. (2023) Fibromyalgia interventions, obstacles and prospects: narrative review. *Acta Myologica*. 42(2-3):71-81. doi: 10.36185/2532-1900-334.

(36) Canovas, L. (2007) Efectos de duloxetina y amitriptilina en el dolor neuropático: estudio en 180 casos. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 14 (8) 568-573.

(37) Tzadok R, Ablin JN. (2020) Current and Emerging Pharmacotherapy for Fibromyalgia. *Pain Research and Management*. doi: 10.1155/2020/6541798.

(38) Carullo V, Fitz-James I, Delphin E. (2015) Opioid-Induced Hyperalgesia: A therapeutic dilemma. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 29(4):378-84. doi: 10.3109/15360288.2015.1082006.

(39) Gil Martín, A. Moreno García, M. Sánchez-rubio Fernández, J. Molina García, T. (2014) Hiperalgesia asociada al tratamiento con opioides. *Revista de*

la Sociedad Española de Dolor. 21 (5) <https://dx.doi.org/10.4321/S1134-80462014000500005>.

(40) Bhaskar, A. Bell, A. Boivin, M. Briques, W. Brown, M. Clarke, H. Cyr, C. Eisenberg, E. Ferreira de Oliveira Silva, R. Frohlich, E. Georgius, P. Hogg, M. Horsted, T. MacCallum, C. Müller-Vahl, K. O'Connell, C. Sealey, R. Seibolt, M. Sihota, A. Smith, B. Sulak, D. Vigano, A. Moulin, D. (2021) Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *Journal of Cannabis Research.* 3(1):22. doi: 10.1186/s42238-021-00073-1.

(41) Hameed M, Prasad S, Jain E, Dogrul BN, Al-Oleimat A, Pokhrel B, Chowdhury S, Co EL, Mitra S, Quinonez J, Ruxmohan S, Stein J. (2023) Medical Cannabis for Chronic Nonmalignant Pain Management. *Springer Nature.* 27(4):57-63. doi: 10.1007/s11916-023-01101-w.

(42) Zinboonyahgoon, N. Sharma, S. Song, X. (2023) Traditional Medicine Practice Across Asia, Examples of Non-Western Approaches. *IASP 2023. Global Year for Integrative Pain Care.* <https://www.iasp-pain.org/advocacy/global-year/integrative-pain-care>.

(43) Miro, j. Parker, r. Draper-Rodi, J. Soderlund, A. Sterling, M. (2023) Behaviour Change Principals for Persistent Pain. *IASP 2023. Global Year for Integrative pain Care.* <https://www.iasp-pain.org/advocacy/global-year/integrative-pain-care>.

(44) O'Sullivan PB, Caneiro JP, O'Keeffe M, Smith A, Dankaerts W, Fersum K, O'Sullivan K. (2018) Cognitive Functional Therapy: An Integrated Behavioral Approach for the Targeted Management of Disabling Low Back Pain. *Journal of the American Physical Therapy Association.* 98(5):408-423. doi: 10.1093/ptj/pzy022.

(45) Yang, J. Lo, W. Zheng, F. Cheng, X. Yu, Q. Wang, C. (2022) Evaluation of Cognitive Behavioral Therapy on Improving Pain, Fear Avoidance, and Self-Efficacy in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Research and Management.* doi: 10.1155/2022/4276175.

(46) Taguchi K, Numata N, Takanashi R, Takemura R, Yoshida T, Kutsuzawa K, Yoshimura K, Shimizu E. Integrated cognitive behavioral therapy for chronic pain: An open-labeled prospective single-arm trial. *Medicine (Baltimore).* 2021 Feb 12;

100 (6):e23859. doi: 10.1097/MD.00000000000023859. PMID: 33578513; PMCID: PMC7886449.

(47) Bao S, Qiao M, Lu Y, Jiang Y. (2022) Neuroimaging Mechanism of Cognitive Behavioral Therapy in Pain Management. *Pain Research and Management*. doi: 10.1155/2022/6266619.

(48) Niruthisard, S. Ma, Q. Napadow, V. (2023) Acupuncture for Pain Relief. *IASP 2023. Global Year for Integrative Pain Care*. <https://www.iasp-pain.org/advocacy/global-year/integrative-pain-care>.

(49) Ulloa, L. (2021) Electroacupuncture activates neurons to switch off inflammation. *Nature*. 598(7882):573-574. doi: 10.1038/d41586-021-02714-0

(50) Barbe, M. Draper-Rodi, J. Newell, D. (2023) Integrated Manual Therapies. *IASP 2023. Global Year for Integrative Pain Care*. <https://www.iasp-pain.org/advocacy/global-year/integrative-pain-care>.

(51) Rice, D. Nijs, J. Kosek, E. Wideman, T. Hasenbring, M. Koltyng, K. Graven-Nielsen, T. Polli, A. Exercise-Induced Hypoalgesia in Pain-Free and Chronic Pain Populations: State of the Art and Future Directions. *The Journal of Pain*. 20(11):1249-1266. doi: 10.1016/j.jpain.2019.03.005.

(52) Izquierdo-Alventosa, R. Inglés, M. Cortés-Amador, S. Gimeno-Mallenech, L. Chirivella-Garrido, J. Kropotov, Y. Serra-Añó, P. (2020) Low-Intensity Physical Exercise Improves Pain Catastrophizing and Other Psychological and Physical Aspects in Women with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 17(10):3634. doi: 10.3390/ijerph17103634.

(53) Berardi, G. Stone, L. De Santana, j. (2023) Integrative Physical Activity and Exercise to Address Acute and Chronic Pain. *IASP 2023. Global Year for Integrative Pain Care*. <https://www.iasp-pain.org/advocacy/global-year/integrative-pain-care>.

(54) Jones, M. Booth, J. Taylor, j. Batty, B. (2014) Aerobic Training Increases Pain Tolerance in Healthy Individuals. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 46 (8) 1640-1647. doi: 10.1249/MSS.0000000000000273.

(55) Wu, B. Zhou, L. Changcheng, C. Wang, J. Hu, L. Xueqiang, R. (2022) Effects of Exercise-induced Hypoalgesia and Its Neural Mechanisms. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 54 (2): 220-231. doi: 10.1249/MSS.00000000000002781.

- (56) Matei, D. Trofin, D. Jordán, D. Onu, I. Condurache, J. Catalina, L. Buculei, J. (2023) The Endocannabinoid System and Physical Exercise. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(3):1989. doi: 10.3390/ijms24031989.
- (57) Chen, Y. Tzeng, j. Fei, L. Hung, C. Wang, J. (2014) Forced Treadmill Running Suppresses Postincisional Pain and Inhibits Upregulation of Substance P and Cytokines in Rat Dorsal Root Ganglion. *Journal of Pain*. 15(8):827-34. doi: 10.1016/j.jpain.2014.04.010.
- (58) Rampazo, G. De la Barra Ortiz, H. Liebaro, R. Photobiomodulation and Thermal Therapies. *IASP 2023. Global Year for Integrative Pain Care*. <https://www.iasp-pain.org/advocacy/global-year/integrative-pain-care>.
- (59) Cotler HB, Chow RT, Hamblin MR, Carroll J. (2015) The Use of Low Level Laser Therapy (LLLT) For Musculoskeletal Pain. *MedCrave Online Journal of Orthopedics & Rheumatology*. 2(5):00068. doi: 10.15406/mojor.2015.02.00068
- (60) DE Oliveira MF, Johnson DS, Demchak T, Tomazoni SS, Leal-Junior EC. (2022) Low-intensity LASER and LED (photobiomodulation therapy) for pain control of the most common musculoskeletal conditions. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 58(2):282-289. doi: 10.23736/S1973-9087.21.07236-1.
- (61) Fitzmaurice B, Heneghan NR, Rayen A, Soundy A. (2022) Whole-body photobiomodulation therapy for chronic pain: a protocol for a feasibility trial. *BMJ*. 12(6):e060058. doi: 10.1136/bmjopen-2021-060058.
- (62) Lowry E, Marley J, McVeigh JG, McSorley E, Allsopp P, Kerr D. (2020) Dietary Interventions in the Management of Fibromyalgia: A Systematic Review and Best-Evidence Synthesis. *Nutrients*. 12(9):2664. doi: 10.3390/nu12092664.
- (63) Dragan, S. Servan, M. Damian, G. Buleu, F. Valcovici, M. Christoderescu, R. (2020) Dietary Patterns and Interventions to Alleviate Chronic Pain. *Nutrients*. 12(9):2510. doi: 10.3390/nu12092510.
- (64) Climent, M. López de Coca, T. Guerrero, M. Muñoz, F. López-Ruíz, M. Moreno, L. Alacreu, M. Dea Ayuela, M. (2023) The effect of an anti-inflammatory diet on chronic pain: a pilot study. *Frontier in Nutrition*. doi: 10.3389/fnut.2023.1205526.
- (65) Rondanelli, M. Faliva, M. Miccono, A. Naso, M. Nichetti, M. Riva, A. Guerreiro, F. De Gregori, M. Peroni, G. Perna, S. (2018) Food pyramid for subjects with chronic pain: foods and dietary constituents as anti-inflammatory

and antioxidant agents. *Nutrition Research Reviews*. 31(1):131-151. doi: 10.1017/S0954422417000270.

(66) Assavaritryong, C. Samborski, W. Grygiel-Górniak, B. (2022) Oxidative Stress in Fibromyalgia: From Pathology to Treatment. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. doi: 10.1155/2022/1582432.

(67) Maffei ME. (2020) Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. *International Journal of Molecular Science*. 21(21):7877. doi: 10.3390/ijms21217877.