

TESIS DOCTORAL

EFFECTIVIDAD DE LA EDUCACIÓN EN NEUROCIENCIA DEL  
DOLOR  
FRENTE A LAS TERAPIAS HABITUALES  
PARA EL ABORDAJE DE LA FIBROMIALGIA.  
INTERVENCIÓN GRUPAL ESTRUCTURADA EN ATENCIÓN  
PRIMARIA.

Presentada por:

MARÍA MUÑOA CAPRON-MANIEUX

Directores:

DR GORKA LARRINAGA ENBEITA

DRA EUNATE ARANA ARRI



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

EUSKAL HERRIKO UNIBERTSITATEA-UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO

Facultad de Medicina y Enfermería

Programa de Doctorado de Investigación Biomédica

Leioa, 2021



*A todas nuestras pacientes con  
Fibromialgia: a Conchi, Amaia,  
Arantza, Celia, Lola... A todas ellas.*



## AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es un relato personal de una aventura colectiva. He vivido en grupo una historia apasionante, donde han destacado el entusiasmo, el optimismo, el empuje, el tesón, el trabajo, el apoyo... Me considero enormemente afortunada por haber estado rodeada de cantidad de compañeros excepcionales que me han aportado mucho, muchísimo. Solo mencionaré algunos, aunque todas las personas que no menciono, y el propio el efecto del grupo, han sido importantes.

Arturo Goicoechea es un estudioso inquieto cuya aportación científica es el origen de toda esta aventura. Ha compartido su marco teórico con un grupo heterogéneo de seguidores entusiastas, convirtiéndose en maestro de alumnos aplicados... ¡Gracias! Personalmente tengo mucho, muchísimo que agradecerle, me he sentido privilegiada por el interés y el cariño con que ha compartido y debatido conmigo su saber.

Mariaje Barrenengoa es quien hizo florecer la semilla del saber de Arturo en el terreno de la fibromialgia. Sus cualidades (trabajadora inagotable, promotora de proyectos, entusiasta, exigente, tenaz, detallista, defensora a ultranza de las pacientes) han movido montañas con nosotros sus compañeros sanitarios, y ha echado a volar fuera de la jaula a las pacientes con fibromialgia. Presenciar ese espectáculo ha sido grandioso, sobrecogedor. Gracias por liderar el proyecto, por mantenernos unidos, por reenderezar nuestra dirección cuando nos despistábamos, por saber mantener altísimo el entusiasmo de un grupo grande, durante tanto tiempo.

Marian Fernández-Luco ha sido la compañera de fatigas con quien me he estrenado en el duro terreno de la investigación; juntas hemos sufrido por nuestra ignorancia y torpeza, nos hemos apoyado, agotado, alegrado. Sobre todo, nos hemos complementado, ha sido un apoyo incondicional, qué gusto la manera en que nos relevábamos para no desanimarnos a la vez, para repartirnos la tarea, para ponernos de acuerdo.

Gracias a Gorka Larrinaga por dirigir la tesis de una novata en investigación; gracias por creer en el proyecto, por encaminarme. Sobre todo, gracias por conseguir que algo tan nuevo y duro para mí como es la investigación, no se convierta en una labor ingrata, por darme sosiego y seguridad, hacerme sentir que las dudas se resolverán, que todo coge sentido. Gracias a Eunete Arana por aceptar codirigir la tesis sabiendo que su agenda está más que apretada, y por ser la garantista última de que todo problema tiene solución. Es un lujo trabajar sintiéndose tan arropado.

Finalmente, gracias a Jon. He realizado este trabajo sobre todo en horario de descanso, privándome del mismo. Pero el descanso es necesario en el hogar, aporta distracción, distensión, desvarío, diversión... Mientras yo me dedicaba a lo serio, Jon aseguraba lo imprescindible. Gracias por verlo, por suplirme en esa tarea, por ponerme los pies en la tierra cuando desvariaba, por reconfortarme cuando perdía pie. Gracias 😊.

Qué suerte la mía de haber estado rodeada de todas estas personas. Gracias, compañeros.

## RESUMEN

**Introducción:** La fibromialgia (FM) es una enfermedad que se presenta con un *continuum* de síntomas persistentes, como son el dolor generalizado, el sueño no reparador, astenia, cefalea, dispepsia, dificultad para concentrarse, entre otros. Hace parte de un grupo de enfermedades en las que los síntomas no se correlacionan con alteraciones tisulares, de fisiopatología desconocida. En los últimos años, se plantea una alteración a nivel de SNC, en la que existiría una hipervigilancia y catastrofización, que llevan a un bajo umbral de dolor, descenso de la actividad inhibitoria de las neuronas off, entre otras alteraciones. Las guías clínicas y los estudios publicados durante los últimos años establecen cuáles son las medidas recomendables para atender los pacientes con FM: informar al paciente, aconsejar el movimiento o ejercicio, limitar las pruebas diagnósticas y también el uso de fármacos, ya que ninguno ha demostrado ser claramente efectivo para aliviar los síntomas. Sin embargo, en nuestro entorno, es habitual que no se sigan estas recomendaciones. Se realizan multitud de pruebas, buscando la lesión en el lugar del dolor, se informa poco, se deteriora la relación médico paciente, se emplean numerosos fármacos, y no se recomienda el ejercicio de manera sistemática.

Dada la escasa mejora de los pacientes con FM con las opciones terapéuticas utilizadas habitualmente, se estudian múltiples intervenciones en búsqueda de mejores resultados. La educación en neurociencia del dolor (PNE) se ha utilizado con buenos resultados en dolor de espalda crónico, pero se ha usado poco y con resultados de escasa mejora en la FM.

Aparte del contenido en PNE, esta intervención aporta una hipótesis causal, según la cual, en los casos de aparición de síntomas sin daño tisular correlacionado, el potente mensaje de muchos expertos sanitarios descrito anteriormente, no ajustado al conocimiento científico actual, facilita una valoración de amenaza por parte del SNC de los pacientes. Y esta valoración "errónea" de amenaza llevaría al SNC a una proyección de síntomas supuestamente protectores. Una información basada en PNE podría revertir esta valoración de amenaza y facilitaría la mejora o desaparición de los síntomas.

**Objetivos:** Ante esta situación se propone una intervención de PNE, grupal, desde Atención Primaria, para pacientes con FM, para conocer si es más efectiva que el tratamiento habitual para reducir el impacto de la FM.

**Material y Métodos:** se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado para medir la efectividad de una intervención basada en PNE, estructurada en Atención Primaria, en un grupo de pacientes diagnosticadas de FM. Un total de 139 pacientes fueron incluidas en el estudio y se aleatorizaron en el grupo intervención (7 clases de PNE de dos horas de duración), o en el grupo control, que no recibió la intervención. En ambos grupos las pacientes siguieron con su tratamiento habitual. El resultado principal fue la mejora funcional y del dolor medidos a través del Cuestionario del Impacto de la FM (FIQ), y los resultados secundarios fueron la reducción del dolor, depresión, ansiedad y catastrofización.

**Resultados:** tras un año, la mejora en la escala FIQ en el grupo intervención fue estadísticamente significativa, con un tamaño del efecto moderado o grande, con una reducción en la puntuación de la escala del FIQ  $\geq 20\%$  en 69.1% de los pacientes, una reducción  $\geq 50\%$  en 39.7% de los pacientes, y un 52.9% de los pacientes que llegó a una puntuación  $<39$  puntos. La mejora en el resto de las escalas también fue estadísticamente significativa y con tamaño de efecto moderado o grande.

**Conclusiones:** la mejora de síntomas en un grupo de pacientes con FM, con una intervención grupal basada en PNE, fue mejor que lo publicado hasta la actualidad. Estos resultados son concordantes con los buenos resultados obtenidos en otros dos estudios, realizados con la misma intervención, en pacientes con migraña y con dolor de espalda crónico. Se plantea como una nueva alternativa para abordar el manejo de pacientes con síntomas persistentes sin daño tisular correlacionado, aporta una hipótesis etiológica, y sigue las recomendaciones de las guías para la FM.

## ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS

ACR: American College of Rheumatology

Criterios ACR2010: criterios diagnósticos propuestos por el American College of Rheumatology en 2010

BPI-SF: Brief Pain Inventory- short form

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CWP: chronic widespread pain, dolor generalizado persistente

ECA: ensayo clínico aleatorio

FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire

FM: Fibromialgia

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

HAQ: Health Assessment Questionnaire

IASP: International Association of the Study of Pain

NNT: number needed to treat

PCS: Pain Catastrophizing Score

PNE: Pain Neuroscience Education, Educación en Neurociencia del Dolor

SFC: Síndrome de Fatiga Crónica

SNC: Sistema Nervioso Central

SS-Score: Symptom Severity Score

SFC: Síndrome de Fatiga Crónica

SFHS: Short Form Health Survey

SSQM: Síndrome de Sensibilidad Química Múltiple

SSC: Síndrome de Sensibilización Central

TCC: Terapia Cognitiva Conductual

TH: Terapia Habitual, en inglés usar TAU: Treatment As Usual

WPI: Widespread Pain Index

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

En este trabajo se utilizarán los términos siguiendo el sentido definido en la página web de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP en sus siglas en inglés) (1), revisada por última vez en 2016 (2).

Esto implica que se evitarán términos habitualmente mencionados en los trabajos sobre Fibromialgia y otras entidades relacionadas. Ver más adelante el apartado de terminología a usar.

Término	¿es correcto?	En su lugar //(Corresponde a )
Dolor muscular Dolor musculo-esquelético Dolor miofascial	no	<i>Daño</i> musculoesquelético o Dolor nociceptivo
Dolor somático Dolor periférico	no	Dolor nociceptivo, con daño tisular nociceptivo
Dolor somatizado Dolor psicósomático	no	Dolor sin lesión tisular con disfunción evaluativa
Dolor somatomorfo	Ya no se usa	Dolor sin daño tisular
Dolor reactivo	No se usa	Dolor con daño tisular
Dolor proactivo	No se usa	Dolor por disfunción evaluativa
Dolor nociopático	No se ha aceptado	Nociplástico (sin daño tisular)
Dolor nociceptivo	sí	Daño tisular nociceptivo
Dolor nociplástico	Es el oficial nuevo	
Dolor neuropático	Sí	Daño del tejido nervioso
Hiperalgnesia	sí	
Alodinia	sí	Dolor ante estímulo inofensivo, con o sin daño activo (fisiológica o patológica)
Dolor regional complejo	En su lugar se propone...	Nociplástico
Dolor central(izado)	En su lugar se propone...	Nociplástico
Sensibilización central	En su lugar se propone...	Nociplástico. Disfunción evaluativa

**Alodinia:** dolor en respuesta a estímulos que normalmente no provocan dolor. La alodinia es un término clínico que no implica un mecanismo.

**Hiperalgnesia:** dolor incrementado frente a un estímulo que normalmente provoca dolor.

**Dolor nociceptivo:** dolor que aparece tras un daño tisular consumado o inminente de tejido no neurológico, y que es debido a la activación de los nociceptores.

**Dolor neuropático:** dolor que aparece tras la lesión o enfermedad del sistema nervioso neurosensorial.

**Dolor nociplástico:** dolor que surge de la nocicepción alterada a pesar de que no haya evidencia clara de daño tisular real o potencial que provoque la activación de nociceptores periféricos, ni evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que cause el dolor.

**Alostasis:** es el término para la reacción fisiológica protectora, coordinada y adaptativa al servicio de la homeostasis, y que asegura que los procesos que sostienen la homeostasis permanezcan dentro del rango normal. En esta respuesta contribuyen tres sistemas interdependientes que son el sistema nervioso, el inmune y el endocrino, que comparten sustancias como son hormonas, neurotransmisores, citoquinas, péptidos, endocannabinoides, así como comparten receptores para los mismos (3).



# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	iii
ÍNDICE.....	iii
ABREVIATURAS.....	iii
GLOSARIO DE TÉRMINOS.....	2
RESUMEN.....	iii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
Definición.....	8
Concepto de dolor.....	2
Terminología a usar y a evitar.....	3
Historia.....	5
Prevalencia.....	8
Mecanismos fisiopatológicos de la Fibromialgia.....	9
Diagnóstico y su problemática.....	11
Valoración de la afectación.....	14
Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). Ver Anexo 2.....	15
Inventario Breve de Dolor- forma corta (BPI-SF). Ver Anexo 3.....	15
Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ). Ver Anexo 4.....	15
Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS). Ver Anexo 5.....	15
Escala de catastrofización del dolor (PCS). Ver Anexo 6.....	15
Índice de dolor generalizado (Widespread Pain Index [WPI]) y la Escala de gravedad de síntomas (Symptom Severity Score [SS-Score]). Ver Anexo 1. Escala Polisintomática.....	15
Tratamiento.....	15
Cambio de paradigma.....	16
Cambio de abordaje terapéutico.....	20
2. HIPÓTESIS.....	24
Hipótesis principal.....	24
Hipótesis secundaria.....	24
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
Diseño.....	26
Participantes.....	26
Aleatorización.....	27
Intervención.....	27
Procedimiento de estudio y recogida de datos.....	30
Variables de resultado.....	31
Variable principal : Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). Ver Anexo 2.....	31
Variables secundarias:.....	32
Inventario Breve de Dolor- forma corta (BPI-SF). Ver Anexo 3.....	32
Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ). Ver Anexo 4.....	32
Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS). Ver Anexo 5.....	33

Escala de catastrofización del dolor (PCS). Ver Anexo 6.....	33
Índice de dolor generalizado (Widespread Pain Index [WPI]) y la Escala de gravedad de síntomas (Symptom Severity Score [SS-Score]). Ver Anexo 1.....	33
Mediciones.....	34
Evaluación de eventos adversos (EA).....	35
Análisis estadístico.....	35
4. RESULTADOS.....	38
Características, flujograma y cumplimiento de participantes.....	38
Resultados principales.....	42
Resultados secundarios.....	44
5. DISCUSIÓN.....	51
Relevancia de los resultados.....	51
Fortalezas.....	54
Limitaciones.....	57
Futuras líneas de investigación.....	58
Impacto personal en el ejercicio de la clínica diaria.....	60
Impacto del colectivo.....	63
En tiempos del covid.....	64
6. CONCLUSIONES.....	65
7. BIBLIOGRAFÍA.....	66
8. ANEXOS.....	73
ANEXO 1. Criterios diagnósticos fibromialgia (ACR 2010) = IDG + SS1 + SS2.....	73
ANEXO 2. Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ).....	74
ANEXO 3. Inventario Breve de Dolor (BPI-sf).....	75
ANEXO 4. Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ).....	76
ANEXO 5. Cuestionario Ansiedad y Depresión HAD.....	77
ANEXO 6. Escala de Catastrofismo ante el Dolor (PCS-SP).....	78
ANEXO 7. Acerca del sistema NeuroInmune.....	79

## 1. INTRODUCCIÓN

La fibromialgia (FM) es una entidad clínica crónica, compleja e incapacitante que se define por la presencia de dolor generalizado persistente (en inglés chronic widespread pain, CWP), fatiga, sueño no reparador, disfunción cognitiva y numerosos síntomas sistémicos como mareo, cefalea, alteraciones digestivas o intolerancias sensoriales, durante de más de 3 meses. No se correlaciona con ninguna lesión tisular o celular (4).

Actualmente se considera que la FM y el CWP forman parte de una entidad nosológica más amplia denominada síndrome de sensibilización central (SSC), en los que se da un distrés polisintomático (5).

Se acepta hoy día que el SSC engloba un conjunto de síndromes que comparten una sintomatología y una posible fisiopatología común; y dentro de éstos, la FM es considerada como el prototipo de síndromes de dolor generalizado (6,7). Otros síndromes englobados en el SSC son el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC), el Síndrome de Sensibilidad Química Múltiple (SSQM), que cursa con intolerancia a múltiples sustancias, Síndrome de dolor temporomandibular, Síndrome de dolor pélvico crónico y urogenital crónico, Síndrome de Intestino Irritable, etc (6). Ver **Tabla 1.**

Fibromialgia FM – Dolor Generalizado persistente CWP
Síndrome de Fatiga crónica SFC
Síndrome de Sensibilidad Química Múltiple
Síndrome de dolor temporo-mandibular
Síndrome dolor pélvico crónico y Síndrome de vejiga irritable
Síndrome Intestino (colon) Irritable
Síndrome de las piernas inquietas
Cefalea (de tensión, migraña, mixta)
Lumbalgia inespecífica
Dismenorrea primaria

**Tabla 1.** Patologías englobadas en el SSC. Tomado de (7).

A pesar de la información aportada por las investigaciones de las últimas décadas, la medicina occidental contemporánea tiende a mantener un modelo dualístico, en el que las enfermedades tienen que ser necesariamente de naturaleza unitaria: o física o mental. Este enfoque ha generado confusión a la hora de conceptualizar la FM y otras afecciones similares, con la consiguiente dificultad para entender la fisiopatología del proceso, y para definir el término, los criterios diagnósticos y el abordaje terapéutico (7).

Esta dificultad conceptual, unido a la variabilidad de síntomas que se presentan en estas situaciones, y a la ausencia de pruebas diagnósticas confirmatorias y tratamientos efectivos, explican que, a lo largo de la historia, sean múltiples los términos clínicos, los procesos diagnósticos y los abordajes terapéuticos utilizados para esta entidad clínica; esta ausencia de concreción lleva a la confusión, a perpetuar la visión parcial, a dificultar la investigación (7).

El difícil abordaje de los pacientes, y la escasa mejora sintomática que les aporta la intervención sanitaria, condiciona que sean consultas difíciles tanto para pacientes como para sanitarios, lo que en sí contribuye a cerrar un círculo vicioso de dificultad y malestar. En la práctica clínica, el abordaje de los pacientes con FM necesita adecuarse a la información científica disponible, lo que permitiría mejorar el diagnóstico, ofrecer tratamientos que mejoren los resultados y eviten la iatrogenia, y lograr consultas satisfactorias para pacientes y sanitarios (8–10).

### Concepto de dolor

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP en sus siglas en inglés), el dolor se define como “una experiencia desagradable asociada a un daño *real* o *potencial*, con componentes sensorial y emocional, cognitivo y social” (1).

Sobre esta definición, y partiendo del marco de las neurociencias de la conducta, Arturo Goicoechea nos propone que el dolor sería “una percepción aversiva y protectora que contiene implícitamente una evaluación (*aprendida*) de amenaza de daño necrótico, consumado, inminente o *imaginado*, y que incita una conducta de evitación y una indagación causal” (11).

El dolor siempre se genera en el sistema nervioso central (SNC), con o sin lesión tisular previa, y no siempre guarda relación con el estado de los tejidos. La activación del dolor es un mecanismo complejo y siempre le precede una evaluación cerebral de amenaza de lesión consumada, inminente o imaginada. "Cuando la evidencia creíble de peligro es mayor que la evidencia creíble de seguridad" (12), el SNC proyecta dolor en una parte del cuerpo y en un momento dado, haciendo consciente al individuo para que adopte una conducta de evitación de daño. Es decir, el dolor es una percepción, proyectada por el SNC, modulada por información sensorial, por información cognitiva y emocional, y por los sistemas de regulación interna (Inmune, autonómico, endocrino, autocrino, opioide)(13,14).

### Terminología a usar y a evitar

Siguiendo la clasificación de la IASP (1), revisada en 2017, según el tejido afectado, el dolor resultante se clasificará como:

Nociceptivo o neuropático, si se asocia a lesión de tejidos:

El dolor **nociceptivo** surge por lesión de tejidos no nerviosos y

el dolor **neuropático**, o neuralgia, procede de la lesión o disfunción de células nerviosas.

Sin embargo, el dolor neuropático por lesión nerviosa también es nociceptivo y toda lesión en tejido no nervioso contiene también un componente de lesión nerviosa pues no hay tejidos sin neuronas y esas neuronas se lesionan al igual que las demás células de la zona lesionada; a pesar de ello, la IASP considera estos dos tipos, lo que podría contribuir a cierta confusión.

El término ampliamente utilizado de dolor musculoesquelético, en el sentido que se utiliza como si el origen de ese dolor estuviera en los tejidos (muscular, articular, óseo...), ha desaparecido de la clasificación de términos del IASP. Pero a pesar de ello, en la práctica clínica se utiliza constantemente, incluyendo cuando se define el dolor de la fibromialgia (caso en el que se parte del hecho de que el tejido

muscular o esquelético está razonablemente sanos). En el presente trabajo se evitará tal denominación.

Por otra parte, cuando se presenta dolor, pero no se demuestra afectación de ningún tejido, se denomina dolor **nociplástico**; este término es novedoso (aparece en la revisión de la IASP 2017) (1).

Existen muchos factores que pueden modular esa respuesta cerebral de defensa, amplificando o inhibiendo señales nociceptivas, aumentando o disminuyendo la valoración de amenaza y el estado de alerta y por tanto haciendo que se perciba más o menos dolor.

En este sentido, el dolor puede deberse a la coexistencia de varios mecanismos fisiopatológicos: un dolor nociceptivo primario, por ejemplo, por una destrucción violenta de tejidos, debería desaparecer tras la curación de los tejidos, aunque quede una secuela tisular (todos los tejidos tienen un tiempo limitado de reparación). Si el dolor persiste más allá del tiempo necesario para su curación es debido a una sensibilización del SNC. Así, el dolor por inflamación de la artritis reumatoide se consideraría nociceptivo, pero en este caso podría coexistir con un dolor nociplástico, por sensibilización del SNC, cuando aparece dolor generalizado no articular, no inflamatorio, fuera de brotes.

Lamentablemente, en lugar de atender a los pacientes según el conocimiento disponible sobre neurociencia del dolor, en la práctica clínica diaria actual de la medicina occidental contemporánea se sigue un modelo dualístico, transmitido de médico a médico sin real base científica, en el que las enfermedades tienen que ser necesariamente de naturaleza unitaria: o física o mental.

Las enfermedades físicas, con lesiones demostrables, fisiopatología explicable, y tratamientos que buscan la recuperación de los tejidos. El abordaje del dolor (definido como nociceptivo o neuropático) se hace según protocolos más o menos definidos.

Las situaciones en las que los pacientes presentan dolor sin lesión tisular demostrable, como la migraña, la fibromialgia, el colon irritable, otros dolores "musculoesqueléticos" y un largo etcétera, tienden a catalogarse (sin base

científica actual) como no físicas sino psíquicas, psicosociales. En estos casos, aunque hoy el dolor se denomina nociplástico según la nueva clasificación del IASP, este término no se utiliza en la clínica habitual; persisten términos anteriores, hoy no recomendados, como disfunción, dolor musculoesquelético, miofascial, somatizado, psicósomático. El abordaje del dolor en este caso se hace sin protocolos bien definidos, con resultados decepcionantes para paciente y profesional. La paciente peregrina por el sistema sanitario en búsqueda de respuestas, de comprensión y de alivio, a menudo sin éxito (8,9), ya que el sistema sanitario no posee una formación actualizada sobre el dolor nociplástico.

## Historia

El SSC, y los síndromes englobados dentro de éste, como son la FM y el SFC entre otros, son entidades que existen probablemente desde siempre. Sin embargo, no han recibido el mismo nombre a lo largo de la historia, ni el mismo enfoque etiológico, ni el mismo abordaje (15).

El dolor generalizado inespecífico de origen no articular, asociado a la astenia se ha descrito en la literatura europea desde el siglo XVII bajo nombres como el *reumatismo muscular*, *fatiga muscular*, *neuralgia*, *neurastenia*. Al no detectar lesiones tisulares, y al asociarse en ocasiones con alteraciones o trastornos psíquicos, se han asociado a la patología psiquiátrica como la histeria, depresión, etc (15).

En 1904 el neurólogo William Gowers acuña el término de **fibrositis**, refiriéndose al dolor generalizado acompañado de otros síntomas sin etiología clara. A pesar de que desde entonces existen otros términos más apropiados, el de fibrositis perdura hasta hoy día (16).

En 1956 se establece el concepto de **encefalopatía miálgica**, refiriéndose a lo que a partir de 1976 se conoce como **síndrome de sensibilización central (SSC)** (15).

En 1972, Smythe y Moldovsky asocian dolor generalizado con insomnio, y con esta asociación se establece la primera base para un enfoque más científico de la afección (17); se inician ensayos clínicos. Posteriormente, en 1976, se descarta la

naturaleza inflamatoria de los síntomas, por lo que se propone el cambio de término de fibrositis a **fibromialgia** (18).

En la década de 1980-1990 se dispara la investigación: se realizan los primeros estudios de FM de prevalencia, de respuesta a tratamiento con fármacos, se investiga la FM en niños, también en pacientes afectados de artritis reumatoide.

El término de SFC ha sido redefinido varias veces; al igual que para la FM, durante años se ha tratado de correlacionar la clínica con alteraciones tisulares, y con desencadenantes externos que expliquen la astenia, como enfermedades víricas, estados de estrés postraumático, disfunciones inmunes, etc. Ante la ausencia de evidencia en estos factores, en 1988 se establecen los criterios de Holmes para definir el término de Síndrome de Fatiga Crónica (19), que Fukuda modificó en 1994(20): La fatiga crónica se define como fatiga persistente o recurrente, autoinformada, de 6 meses o más de duración. La astenia intensa es el síntoma principal, pudiendo estar presentes además otros síntomas como dolor, alteración del ánimo y del sueño, dificultad para concentrarse (20), es decir, se solapa parcialmente con la FM.

Los primeros criterios de clasificación para la **FM** se establecen en 1990 por el American College of Rheumatology (ACR). Son criterios basados en la existencia de puntos dolorosos (tender points), caracterizando el término de Fibromialgia. Se trataba de presentar dolor ante la palpación a una presión determinada, en 11 o más puntos de 18 puntos previamente definidos; para ser considerado como generalizado, el dolor debía presentarse en 3 de 4 cuadrantes (izquierdo, derecho, superior e inferior), y axial (21).

El uso de estos puntos dolorosos, explorados tras la realización de una prolongada historia clínica (no estandarizada), presentaba limitaciones para su aplicación; además, la presencia de dolor a la palpación de dichos puntos generó la impresión errónea de que se trataba de una afectación musculoesquelética de causa periférica. Sin embargo, el acuñamiento del término de FM, y la definición de los criterios diagnósticos, permitieron que se generara más investigación y debate en torno a esta entidad, se pusiera en duda la afectación periférica, y se planteara la ampliación de los síntomas definitorios.

De esta manera, aquellos criterios fueron relevados en 2010 por los que hoy siguen siendo vigentes (22). Estos nuevos criterios se basan en la existencia de dolor generalizado, referido por el paciente, además de otros síntomas diferentes al dolor, como son la discapacidad cognitiva percibida (“fibrofog”) (23), cansancio, sueño no reparador, y una larga lista de síntomas como cefalea, migraña, mareo, síndrome de colon irritable, náuseas, vómitos, pirosis, aftas, parestesias, entumecimiento, debilidad muscular, disnea, ojo y boca seca, micción dolorosa y frecuente, algias pélvicas, síndrome de Raynaud, , acúfenos, intolerancia al sol, a alimentos y fármacos, prurito, erupciones, ansiedad, depresión, etc., de más de 3 meses de duración (22).

El término FM ha sido reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1992 y tipificado en su manual de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) como se indica en la Tabla 2 (24). A pesar de que el término de Síndrome de Sensibilización Central se utiliza ampliamente en la literatura científica, es significativo que no esté reconocido en la clasificación CIE (25). Ver **Tabla 2**.

	CIE-9-MC (2014)	CIE-10 y CIE-10- ES(2020)
Fibromialgia, Miofibrositis, Fibromiositis, Fibrositis	729.1	M79.7
Síndrome de Fatiga Crónica	780.71	R53.83
Síndrome de Sensibilización Central	--	--

**Tabla 2.** Códigos CIE para FM y SFC.

## Definición

La FM se define como la *presencia de dolor generalizado persistente, fatiga, disfunción cognitiva, sueño no reparador y múltiples síntomas* (como cefalea, migraña, mareo, síndrome de colon irritable, náuseas, vómitos, pirosis, aftas, parestesias, entumecimiento, debilidad muscular, disnea, ojo y boca seca, micción dolorosa y frecuente, algias pélvicas, síndrome de Raynaud, disnea, acúfenos, intolerancia al sol, a alimentos y fármacos, prurito, erupciones, ansiedad, depresión, etc.), *de más de 3 meses de duración* (4,7).

La FM afecta a la persona entera y en todos los ámbitos de su vida personal, familiar, sexual, emocional, de estudio, laboral, social, con un importante impacto en la calidad de vida. Es un problema de gran relevancia personal-económico-social y clínico-asistencial, que se manifiesta a lo largo de la historia del/de la paciente como un continuum de múltiples síntomas que aparecen con intensidad, ritmo y presencia variables, según define el estudio EPIFFACT (26).

## Prevalencia

Según los datos publicados para el informe EPISER 2016, se considera que la FM tiene una prevalencia en la población española del 2,45% con un claro predominio en mujeres, 4,49% frente al 0,29% en hombres, similar a la estimada en otros países del globo, y siendo una de las enfermedades más prevalentes dentro de las que cursan con dolor crónico (27).

Afecta mayoritariamente a una población entre los 60 y 69 años de edad, aunque se puede dar en niños, jóvenes y mayores de 75 años. Se asocia con discapacidad, una significativa baja productividad además de elevados costes derivados de la utilización de servicios sanitarios y de medicamentos, así como de otras terapias complementarias (26,27).

La presentación de los síntomas en todos estos síndromes es muy heterogénea. Esto explica que varias nomenclaturas recojan situaciones clínicas con síntomas expresados de maneras diferentes, pero trayectorias similares, y con probable similar fisiopatología. Esta heterogeneidad explica la dificultad para definir la enfermedad y para fijar criterios diagnósticos (28).

Además, esta multiplicidad de síntomas es atendida por todo tipo de especialistas. Reumatólogos, internistas, traumatólogos, médicos de familia, neurólogos, otorrinolaringólogos, gastroenterólogos, etc. Probablemente estos y muchos especialistas diferentes más, por no decir todos, atienden habitualmente pacientes con SSC en sus diferentes expresiones. Esto aumenta la dificultad de un enfoque unitario y de consensos en diagnóstico y abordaje.

### Mecanismos fisiopatológicos de la Fibromialgia

No se conoce con exactitud la base fisiopatológica de la FM (29,30).

En condiciones fisiológicas, los sistemas inmune y neurológico, encargados de la protección del organismo, generan respuestas defensivas ante amenazas potenciales o consumadas, debiendo ser estas respuestas coordinadas y adaptativas; constituyen así la alostasis (3,31). Pero en determinadas circunstancias, la respuesta puede aparecer incluso cuando no hay amenaza real: es lo que ocurre en las enfermedades autoinmunes, o en las alergias, en el caso del sistema inmune; y es lo que ocurre cuando aparecen síntomas (dolor, mareo, cefalea, astenia, insomnio, ... síntomas que constituyen el programa enfermedad) sin ningún daño tisular correlacionado, o bien cuando el daño tisular ha ocurrido hace tiempo y los tejidos se han recuperado, y a pesar de ello los síntomas persisten (29,30).

En estos casos, los síntomas que constituyen el programa de enfermedad no tienen una correlación con el daño tisular, y aparecen en una intensidad, una distribución, una duración, que no siguen los patrones de enfermedad con daño orgánico. Estos síntomas, intensos y limitantes, llevan a conductas evitativas que a su vez refuerzan el mensaje de alarma e intensifican los síntomas, y se establece un patrón de enfermedad, no correlacionado con el daño tisular, y un patrón de vida asociado. Es lo que ocurre en la FM, así como en el resto de los SSC, y en general en todas las situaciones de dolor o síntoma persistente sin daño tisular asociado (29). Lo que proponen los estudios es que existe una alteración en las vías del sistema nervioso, que justifica esta disfunción, y que se da por causas desconocidas. Otros autores proponen que determinadas situaciones, como el

estrés, las carencias afectivas, el estrés postraumático, actúan como desencadenantes de esta alodinia e hiperalgesia (29,30).

Los pacientes con FM reaccionan de una forma más rápida y mayor para el mismo nivel de estimulación. Estos pacientes detectan de forma correcta los estímulos, pero el *umbral de estimulación* requerido para trasladar un estímulo sensorial a una posible amenaza *está significativamente disminuido*, siendo una de las características principales del proceso neurobiológico en esta enfermedad (30).

Además, dicha hiperactividad nociceptiva no se produce únicamente con la *estimulación*, sino que también se observa *en condiciones basales de reposo*, como demuestra la observación mediante resonancia espectroscópica de una elevación en las concentraciones de glutamato y de GABA, principales neurotransmisores excitatorios (32).

Por otra parte, en el patrón de respuestas detectadas en los pacientes con FM, además de la hiperexcitabilidad y sensibilización del sistema nervioso, se ha podido comprobar que existe una *disminución en la actividad de las respuestas inhibitorias* o descendentes que el sistema utiliza *para la modulación y el control del dolor*. Estas respuestas inhibitorias, en condiciones fisiológicas, actúan favoreciendo la desaparición del dolor tras la eliminación de la amenaza (30).

Dicho estado de sensibilización persistente en el sistema nociceptivo puede explicar tanto la *activación del estado de alerta*, como la *hiperactividad del sistema neurovegetativo o disfunción autonómica*, y los cambios a largo plazo del *sistema neuroendocrino*. Estos cambios se observan en los pacientes con FM, y explican las numerosas manifestaciones clínicas de la enfermedad que acompañan con frecuencia a la sintomatología dolorosa.

Para finalizar, los estudios soportan que las alteraciones observadas compatibles con un estado de sensibilización e hiperexcitabilidad central del sistema nociceptivo no son exclusivas de pacientes con FM, observándose también en pacientes con *dolor regional crónico*, como el *dolor lumbar crónico*, el *dolor visceral* del colon irritable, entre otros, reforzándose la relación fisiopatológica entre estos grupos de pacientes. No queda claro si este patrón de respuestas es la

causa del problema, como disfunción del sistema nervioso, o la consecuencia o respuesta adaptativa de otra alteración (30).

Además, se han identificado diferentes factores que se asocian al riesgo de padecerla, siendo los principales (29):

- El sexo femenino: la gran mayoría de las personas con FM son mujeres, en una proporción aproximada de 9 mujeres por cada varón.
- La agregación familiar, detectándose una mayor frecuencia de la misma entre los familiares de primer grado.
- La presencia de otros SSC como dolor generalizado, o bien dolor regional crónico como la cefalea crónica, dolor lumbar crónico, dolor pélvico, colon irritable, etc., con los cuales además existe una co-agregación familiar.
- La presencia de estrés emocional significativo.

### Diagnóstico y su problemática.

Los criterios diagnósticos validados y más ampliamente utilizados hoy en día son los definidos en el año 2010 por el American College of Rheumatology (ACR) (22). Ver **Anexo 1**.

Estos nuevos criterios ACR 2010, que eliminan los criterios de 1990 basados en la aparición de dolor ante la presión de puntos gatillo (21), se basan en la presencia de *dolor generalizado* referido a través del Índice de Dolor Generalizado (en inglés Widespread Pain Index WPI), y en la medición de la *severidad de varios síntomas*, a través de la escala de severidad de síntomas (en inglés Symptom Severity Score, SSS).

**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. Ver **Anexo 1**.

**b) Escala de severidad de síntomas** (*Symptom Severity Score* [SS-Score]): la severidad de los síntomas (SSS) se mide sumando la puntuación de dos escalas, SS1 y SS2:

La SS1 mide la severidad de tres síntomas prevalentes e invalidantes en la FM, como son la fatiga, el insomnio y el dolor. 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 oscila entre 0-9.

La SS2 mide la severidad de la afectación en base a la presencia de variados síntomas de la FM. Son 40 síntomas, y la puntuación puede ser de 0 puntos=sin síntomas, de 1 punto=de 1 a 10 síntomas, de 2 puntos= de 11 a 24 síntomas, o de 3 puntos= de 25 a 40 síntomas.

La puntuación final de la SSS oscila entre 0 y 12. Ver **Anexo 1**

Se considera que un paciente cumple criterios diagnósticos de FM según los criterios diagnósticos de la ACR 2010 (22) si reúne las 3 condiciones siguientes:

- 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  $\geq 9$ .
- Los síntomas se han presentado con la misma intensidad durante al menos 3 meses.
- El paciente no padece otra patología que pueda explicar el dolor.

El diagnóstico se basa exclusivamente en estos criterios clínicos, y no en hallazgos en la exploración física ni en pruebas complementarias (estos sí serán necesarios en una valoración inicial al paciente, y para el diagnóstico diferencial).

Además, estos nuevos criterios permiten graduar la severidad de la afectación, y realizar una monitorización longitudinal de pacientes, a diferencia de lo que ocurría con los criterios anteriores.

Los criterios ACR2010 son los más aceptados actualmente para realizar el diagnóstico de la enfermedad; siguen estando limitados para descartar otras

enfermedades y no existe un «gold standard» para el diagnóstico clínico. Aun así, han facilitado la realización de estudios fisiopatológicos y ensayos clínicos que han permitido avanzar y conocer mejor la entidad de FM.

La escala ACR 2010 ha sido validada en población española por Casanueva y colaboradores, 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% (33).

Los mismos autores que elaboraron los criterios ACR2010 editaron posteriormente una modificación de los mismos (criterios ACR2010 modificados), que se plantea únicamente para uso en investigación, y que supone una simplificación de los ACR2010; son autoadministrados, evitan la valoración del clínico (34).

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 [PDS] scale*) cuya puntuación máxima posible es de 31 (35,36).

La escala PDS transmite bien la idea de que la FM es una etiqueta o constructo diagnóstico para un cuadro clínico relacionada con un *continuum* de síntomas, cuyo punto de corte tiene interés no tanto para el abordaje clínico sino para la investigación o abordaje teórico (30).

Lo cierto es que la dificultad diagnóstica, unida a la falta de identificación de mecanismos fisiopatológicos y la ausencia de un abordaje terapéutico efectivo hasta la actualidad, explican que esta afectación vaya asociada a varias connotaciones peyorativas: conocimiento deficiente por parte de los profesionales sanitarios clínicos sobre el dolor persistente, sobre cómo proceder ante estos pacientes, lo que se asocia a necesitar un sinfín de consultas y pruebas médicas antes de ser diagnosticados, a recibir explicaciones dispares, a menudo contradictorias, a recibir múltiples ofertas terapéuticas, no habiéndose considerado ninguna de ellas como curativa (28).

Por otra parte, estas dificultades de diagnóstico y abordaje se traducen en un gasto importante de recursos tanto directos como indirectos, generando altos costes en una enfermedad que ya de por sí supone gastos importantes= 5.000€/paciente/año de coste añadido en pacientes con FM en España en 2008 (37), y pérdida de calidad de vida para el paciente.

Y, además, ha conllevado controversia y frustración: controversia por una parte de los profesionales, que llega a poner en tela de juicio la existencia de esta afección basada exclusivamente en síntomas, y la frustración de profesionales sanitarios y pacientes, ante la ausencia de resultados satisfactorios (9,38).

Pero pese a la controversia, la realidad es que existe un nutrido grupo de personas (2,45% de la población de media) con síntomas intensos, persistentes, con diferentes niveles de afectación y evolución. Esta situación requiere un enfoque integral, adecuado a sus necesidades y basado en la mejor evidencia científica disponible, y en aquellos aspectos donde ésta sea insuficiente, en el consenso de los expertos.

### Valoración de la afectación.

En la práctica clínica no se tiende a utilizar escalas para medir la severidad de la FM, ya que resulta obvia y no modifica la actitud clínica. Sin embargo, en la investigación se utilizan numerosas escalas que permiten cuantificar de manera más objetiva los síntomas y la limitación funcional de las pacientes, comparar grados de afectación, medir el impacto de las intervenciones. Las escalas utilizadas son numerosas, se mencionan en la **Tabla 3** algunas de ellas, que son las que posteriormente han sido utilizadas en el ensayo clínico presentado. Se describen todas más adelante (ver Variables de resultado y Anexos).

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). Ver Anexo 2.
Inventario Breve de Dolor- forma corta (BPI-SF). Ver Anexo 3.
Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ). Ver Anexo 4.
Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS). Ver Anexo 5.
Escala de catastrofización del dolor (PCS). Ver Anexo 6.
Índice de dolor generalizado (Widespread Pain Index [WPI]) y la Escala de gravedad de síntomas (Symptom Severity Score [SS-Score]). Ver Anexo 1. Escala Polisintomática

**Tabla 3.** Escalas de medición de afectación de FM.

## Tratamiento

No existe un tratamiento curativo para la FM. Actualmente, los estudios han tratado de determinar cuáles son las intervenciones que han demostrado efectividad en aliviar los síntomas de la FM, con distintos niveles de evidencia.

El abordaje terapéutico se basa en varios aspectos: es deseable un manejo multidisciplinar, en el que el papel del médico de familia sería primordial por su misión integradora y de dar continuidad en un proceso crónico como es la FM (4,7).

Se ha considerado primordial hacer un abordaje gradual, que implique un diagnóstico no demorado, con una valoración del dolor, de la afectación funcional y del contexto psicosocial; es necesario informar al paciente de manera detenida sobre el proceso que padece, ya que esta información contribuye en aliviar el malestar del paciente (4).

El ejercicio físico aeróbico es la medida que más claramente ha demostrado ser efectiva en el alivio de los síntomas; así mismo, se recomienda no suspender la actividad laboral (4).

Desde hace varios años, otras intervenciones han demostrado ser efectivas en mejorar los síntomas de la FM, en distintas medidas: la terapia cognitiva

conductual (4), terapia sobre la aceptación y la compasión (39), mindfulness (40); la educación sobre neurobiología del dolor también ha demostrado ser efectiva en el alivio del dolor persistente (41–43) y se ha llegado a proponer para la FM (44) aunque no se recomienda ni emplea habitualmente para esta entidad.

En general, se recomienda combinar estas acciones, dejando los fármacos para los casos en los que no hay mejora. Los fármacos han demostrado un alivio mediocre de los síntomas, y se recomienda la amitriptilina y la duloxetina, y si éstas no son efectivas, la pregabalina y la fluoxetina. Se recomienda evitar la polimedicación (4).

Otras muchas intervenciones se han estudiado, y se recomiendan con nivel de evidencia más bajo y efecto variable (7). Los opiáceos no están indicados, aunque se utilizan en numerosas ocasiones.

En España, el tratamiento habitual de los pacientes con FM es principalmente farmacológico y se ajusta al perfil sintomático de cada paciente, incluyendo mayoritariamente antidepresivos, antiepilépticos y analgésicos opioides o no opioides. El ejercicio adaptado a las limitaciones físicas de los pacientes suele recomendarse con base a las recomendaciones de sociedades científicas resumidas en un documento emitido por el Ministerio de Sanidad español (7).

Sin embargo, en España hay una tendencia a tratar en exceso con una combinación de terapias no farmacológicas y farmacológicas. Varias de estas terapias carecen del debido apoyo de ensayos clínicos y Guías de Práctica Clínica. Este sobreatamiento no está asociado a datos relevantes de beneficios clínicos, o satisfacción del paciente; y en el caso de los tratamientos farmacológicos, plantea problemas de tolerabilidad y de seguridad (9).

### Cambio de paradigma

Las respuestas en el umbral del dolor descritas más arriba se refieren a alteraciones constatadas en los pacientes afectados de FM, aunque no constituyen en sí una explicación de por qué aparece la enfermedad. Hasta la fecha, ésta sigue siendo una enfermedad de origen desconocido.

Es en este contexto cuando el neurólogo Arturo Goicoechea<sup>1</sup> (en la Foto 1) elabora una **hipótesis**, inicialmente dentro de su atención a la migraña, pero por extensión **aplicable a cualquier situación de dolor o síntoma persistente sin lesión orgánica o tisular asociada**, como es la FM. Esta hipótesis, denominada hipótesis de **error evaluativo neuroinmune** (11,45), aúna conceptos expuestos por otros autores, y les da una visión conjunta, aportando algún aspecto novedoso. Son los siguientes:

Revindica el concepto ya descrito de que el sistema nervioso y el sistema inmune conforman un macrosistema, **el sistema neuroinmune**, que comparte información y mecanismos de regulación. Si llega una situación de amenaza potencial o real para el organismo, el sistema neuroinmune la detecta, la evalúa, la identifica como amenaza y desencadena una alerta o síntoma con función protectora (46). Ver **Anexo 7**. Ambos sistemas pueden presentar errores evaluativos: alergia y enfermedades autoinmunes, en el caso del sistema inmune, y síntomas sin lesión tisular, en el del sistema nervioso (3,47).

Estas situaciones, en las que, no habiendo lesiones tisulares ni situación de amenaza real o potencial, se desencadena un *continuum* de síntomas o patrón de enfermedad, constituyen las enfermedades englobadas en el SSC (29). Arturo Goicoechea plantea que esta alodinia e hiperalgesia y síntomas persistentes sin daño tisular correlacionado están producidos por **error evaluativo** del sistema neuroinmune, que responde de manera proporcionada a la evaluación (errónea) realizada, desencadenando el patrón de enfermedad. Es decir, no existe disfunción del sistema nervioso, sino una función adecuada en respuesta a una valoración errónea (11,45).

---

<sup>1</sup> Arturo Goicoechea (Mondragón, Gipuzkoa, 1946) es neurólogo y ha sido Jefe de Servicio del Hospital de Santiago, hoy Hospital Universitario de Araba, en Vitoria -Gasteiz. Actualmente está jubilado y se dedica a dar cursos a pacientes y sanitarios, participa en actividades formativas en todo el país, mantiene un blog y ha publicado varios libros de divulgación sobre la migraña, dolor y otros síntomas persistentes (11,45,82,95).

En esta valoración del SNC [realizada en base a la información sensorial, la información cognitiva y emocional, y los sistemas de regulación interna (Inmune, autonómico, endocrino, autocrino, opioide)(13,14)], la información cognitiva y emocional presente en cada individuo es determinante; proviene del aprendizaje realizado por el individuo, su historia, las experiencias propias y ajenas; dicho de otra manera: el dolor se aprende (11,48).

En nuestro entorno, el experto aborda, diagnostica, y trata a los pacientes con FM (y con migraña u otros SSC) a menudo sin seguir las recomendaciones de las guías o la evidencia disponible (4), sino haciendo “lo que se ha hecho siempre”. Es decir, da información al paciente de que no debe esperar curarse, fomenta ideas sobre los desencadenantes, medicaliza la situación con múltiples pruebas diagnósticas, derivaciones, consultas de seguimiento, fármacos, sugiere conductas de evitación, de registro, etc (28). En patologías bien conocidas y estudiadas como es la lumbalgia crónica, se ha estudiado el impacto de la **información alarmista aportada por el experto** o sanitario, evidenciándose el **efecto nocebo** que ésta puede tener en la evolución de los pacientes (49). Arturo Goicoechea plantea el mismo efecto nocebo en otras situaciones de dolor u otros síntomas persistentes, como son los SSC o la migraña, y lo responsabiliza de la persistencia del síntoma (11,45).

Así, esta hipótesis se resume en que asocia el concepto de **neuroinmune** (escasamente utilizado en relación a la FM), aporta el concepto de **error evaluativo aprendido**, y lo relaciona con el papel que juega **la opinión del experto con su información alarmista**, como efecto **nocebo** (descrito en la lumbalgia crónica).

De la hipótesis pasa al abordaje.

Goicoechea plantea cambiar el patrón actual habitual de:

experto transmite información alarmista—sistema neuroinmune se vuelve hipervigilante, catastrofista—evalúa amenaza—desencadena síntomas supuestamente protectores, que se hacen persistentes,

por este otro:

experto transmite información acorde con la evidencia disponible, y con las recomendaciones de las guías (4) —evita medicalizar, anima a mantener una actividad normal (no limitada o condicionada), evita recomendaciones de evitación —disminuye el nivel de alarma—disminuye el error evaluativo – posibilita que desaparezcan los síntomas (11,45).



Foto 1. Arturo Goicoechea, neurólogo. Tomado de Google

Plantea realizar este abordaje en forma de clases para alumnos (pacientes), al igual que se realiza con buenos resultados para pacientes de lumbalgia crónica, en este caso para pacientes con migraña y SSC, o cualquier síntoma persistente no correlacionado con daño tisular. Clases en las que se realiza educación en neurobiología del dolor (Pain Neuroscience Education, PNE), y despenalización del movimiento.

Así, la novedad ha sido utilizar para la migraña esta información como forma de intervención terapéutica y curativa: Goicoechea decidió explicar a sus pacientes con migraña conceptos sobre neurobiología del dolor, lo cual constituye en sí modificar el abordaje convencional que se hace en nuestro sistema sanitario; no les dictó ninguna actitud concreta a seguir, simplemente les dejó entender qué es lo que actúa reforzando los síntomas, y qué contribuye a disminuirlos, y dejó que ellas decidieran qué hacer. Las animó a evitar la evitación, a despenalizar el movimiento y la exposición a estímulos (11,45).

Constató que numerosas pacientes mejoraban solamente tras recibir esta información, y muchas de ellas llegaban a curarse, es decir, dejaban de presentar migrañas. La hipótesis etiológica se había convertido en base para un abordaje terapéutico efectivo, el primero en ser un modelo efectivo y con potencial curativo para la migraña (50).

### Cambio de abordaje terapéutico

El Dr. Goicoechea comunicó su experiencia a los profesionales de su entorno. El cambio de paradigma que supone este abordaje fue recibido con interés por médicos de familia, que buscaron formarse con él.

Así, un grupo de médicos de familia de Vitoria-Gasteiz inició en su centro de salud (y siguen haciéndolo, ahora con las restricciones Covid) una intervención grupal con pacientes con migraña. En formato de clases de dos horas, semanales, a lo largo de 4-5 semanas, a grupos de 10-12 pacientes, con contenidos de PNE. Los resultados son llamativamente buenos, sobre todo partiendo del hecho de que la migraña hasta ahora nunca había tenido un abordaje curativo. Muchas pacientes mejoran, presentan menos migrañas, menos intensas, dejan de medicarse, dejan de acudir a consultas, dejan de ausentarse en trabajo y actividades, y muchas de ellas dejan completamente de presentar síntomas de migraña (50). En la Foto 2, el equipo de sanitarios docentes de los grupos de migraña.



Foto 2. El equipo de sanitarios docentes de los grupos de migraña. Tomado de Google

Posteriormente, este abordaje se dio a conocer dentro del colectivo sanitario de Osatzen (Sociedad Vasca de Medicina Familiar y Comunitaria) y de Osakidetza (Sistema Vasco de Salud), llegando a oídos de quienes trabajaban por mejorar la atención de pacientes con FM<sup>2</sup>. Este núcleo de médicos de familia conformó un nuevo grupo de sanitarios (médicos de familia, enfermeros y fisioterapeutas principalmente), interesados en el tema, y dispuestos a actuar de manera voluntaria. En la Foto 3, el equipo de sanitarios docentes de los grupos de FM de Bilbao.



**Foto 3.** El equipo de sanitarios docentes de los grupos de FM. Tomado de Google

---

<sup>2</sup> En diciembre de 2011 el Parlamento Vasco con el voto unánime de todos los grupos políticos aprobó una Proposición no de Ley 141/2011, relativa a la elaboración por parte del Gobierno Vasco de un plan de actuación para la FM y el SFC.

En febrero de 2012 a instancias del Departamento de Sanidad y Consumo (Jesús M<sup>a</sup> Fernández, viceconsejero de Sanidad del Gobierno Vasco) y de la Subdirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza (Carlos Sola) se estableció un acuerdo de colaboración con la Sociedad Vasca de Medicina de Familia y Comunitaria (Osatzen) para constituir un Grupo de trabajo sobre FM y otros SSC.

Decidieron adoptar el modelo de intervención, adaptaron el contenido de los cursos, e iniciaron una trayectoria de cursos, que añadían una larga entrevista individual previa al curso (historia de dolor), así como entrevistas de recogida de datos, previas y posteriores al curso, en las que se ha podido constatar la clara mejora de un porcentaje importante de pacientes, como ha podido demostrar el estudio antes después realizado por el equipo de Barrenengoa (51). En él, se obtienen resultados superiores a todo lo publicado hasta entonces, y llegando una parte de las pacientes a estar completamente libre de síntomas al finalizar el curso (51).

En la actualidad los cursos prosiguen de manera desigual, con limitaciones de varias índoles (reticencia del sistema sanitario público, sobrecarga de profesionales, y por último la pandemia Covid-19). El conocimiento generado se ha extendido por otras provincias entre profesionales de fisioterapia, de enfermería, y medicina de familia. Otras especialidades, como reumatología, traumatología, neurología, y medicina interna, demuestran un interés más tímido, pero también creciente. La difusión es lenta y se ve influenciada por la ausencia de recursos asignados: ni por la industria privada (que no se lucra de esta intervención) ni por la sanidad pública, que espera resultados publicados para apoyar más firmemente la iniciativa. Además, como dice Georg Cantor definiendo la "ley de conservación de la ignorancia": "Cuando se llega a una conclusión falsa y ésta es aceptada extensamente, no es fácil renunciar a ella y, cuando menos se entienda, más tenazmente se conserva".

En cambio, la difusión y aceptación entre los fisioterapeutas que atienden dolor crónico ha sido buena, particularmente en la red de Fisioterapia de Atención Primaria del sistema de salud de Castilla León (Sacyl), donde su curso para la Escuela de Espalda (lumbalgia crónica), siguiendo este marco teórico, ha sido premiado y muy apoyado. Ya existían numerosas publicaciones con buenos resultados para la PNE en lumbalgia crónica (52–57), a la que se suma la del grupo de fisioterapeutas que sigue el marco teórico de Goicoechea, con excelentes resultados (58). En la Foto 4, una clase de la Escuela de Espalda de Valladolid.

En resumen, la hipótesis del error evaluativo del sistema neuroinmune inducida por la opinión experta supone una base fisiopatológica para los síntomas sin daño tisular correlacionado (11,45); y las clases de PNE que aportan esta información a la educación en neurociencia del dolor, son efectivas para reducir el dolor en pacientes con migraña (50), con lumbalgia crónica (58), según los resultados de ensayos clínicos en los que se mide la efectividad de este modelo; en pacientes con FM, un estudio antes después también ha resultado ser efectivo (51).



Foto 4. Los fisioterapeutas docentes de la Escuela de Espalda dando una clase.  
Tomado de Google

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### Hipótesis y objetivo principal

La hipótesis principal del estudio fue que la intervención basada en PNE diseñada por nuestro grupo para pacientes con FM, aplicada de manera estructurada en grupos en el ámbito de Atención Primaria, además del tratamiento habitual, era más efectiva que el tratamiento habitual para reducir el impacto de la FM, medido con el FIQ.

Así, el objetivo principal del estudio fue conocer si la intervención con PNE diseñada por nuestro grupo para pacientes con FM, aplicada de manera estructurada en grupos en el ámbito de Atención Primaria, además del tratamiento habitual, era más efectiva que el tratamiento habitual para reducir el impacto de la FM, medido con el FIQ.

### Hipótesis y objetivos secundarios

La hipótesis secundaria fue que nuestra intervención con PNE (añadida al tratamiento habitual), comparada con el tratamiento habitual, era más efectiva para reducir el dolor y resto de síntomas de la FM, la limitación funcional, la depresión y ansiedad, y la catastrofización, medidos con las escalas de Inventario Breve de Dolor- forma corta (BPI-SF), Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ), Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS), y la Escala de catastrofización del dolor (PCS), respectivamente. Dichas escalas se describen más adelante.

También se estableció como hipótesis secundaria que la intervención fuera más efectiva que el tratamiento habitual solamente para aumentar el número de pacientes considerados como **respondedores** frente a **no respondedores**.

Así los objetivos secundarios fueron conocer si nuestra intervención con PNE (añadida al tratamiento habitual), comparada con el tratamiento habitual, era más efectiva para reducir el dolor y resto de síntomas de la FM, la limitación funcional, la depresión y ansiedad, y la catastrofización, medidos con las escalas BPI-SF, HAQ, HADS, y PCS, respectivamente. Así como conocer si la intervención con PNE era

más efectiva que el tratamiento habitual solamente para aumentar el número de pacientes considerados como **respondedores** frente a **no respondedores**, siguiendo los tres siguientes puntos de corte:

- Reducción del  $\geq 20\%$  del FIQ desde el momento basal hasta el final del estudio,
- Reducción del  $\geq 50\%$  del FIQ desde el momento inicial hasta el final del estudio,
- Reducción de la puntuación del FIQ a  $<39$  puntos.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### Diseño

Se realizó un ensayo clínico aleatorio (ECA) multicéntrico de 12 meses de seguimiento, con grupo control paralelo abierto, con el objetivo de demostrar una hipótesis de superioridad comparando la efectividad de una intervención experimental (PNE) para el tratamiento de la FM, comparado con un grupo control de pacientes que recibieron únicamente el tratamiento habitual. Todos los pacientes reclutados firmaron un consentimiento informado. El estudio fue llevado a cabo siguiendo la declaración SPIRIT, fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de Euskadi con el expediente PI 2016097 y fue registrado en ClinicalTrials.gov (identificador NCT 03947502).

#### Participantes

Los participantes del estudio fueron mujeres y hombres mayores de 18 años que habían sido diagnosticados previamente de FM por sus médicos tratantes habituales (como médicos de familia, reumatólogos, médicos internistas, etc), en consultas tanto del sistema de salud público como privado. Los participantes elegibles fueron los integrantes de una lista de espera de Atención Primaria realizada en el entorno de Bilbao, España.

Los investigadores del estudio contactaron con estos pacientes, en una primera llamada telefónica, durante la cual los pacientes fueron informados sobre el objetivo y características del estudio. Los pacientes que aceptaron participar acudieron a una primera **cita de reclutamiento** en un centro de salud. En esta visita, un miembro del equipo de investigación los volvió a informar sobre el estudio, comprobó que cumplieran los criterios diagnósticos ACR 2010, y el resto de los criterios de inclusión: edad mayor de 18 años, y que aceptaran asistir al curso (en caso de ser aleatorizados en el grupo intervención) y a las entrevistas de valoración y seguimiento; revisó los criterios de exclusión (que eran deterioro cognitivo o trastorno psiquiátrico que impidieran asimilar los contenidos del curso o cumplimentar los cuestionarios del estudio), y solicitó que firmaran la Hoja de Consentimiento.

No se excluyó ningún paciente.

### Aleatorización

Una vez obtenido el Consentimiento Informado, los pacientes reclutados fueron aleatorizados en uno de los dos grupos del estudio: intervención o control. La aleatorización se realizó con el grupo estadístico con el software nQuery Advisor versión 7.0 (Statistical Solutions, Boston, MA, USA). La lista de pacientes aleatorizados mediante este proceso fue conciliada y custodiada por el equipo estadístico. El grupo de investigación y médicos tratantes no tuvieron acceso a esta lista, con lo cual se mantuvo en todo momento el ocultamiento de la secuencia de aleatorización (OSA).

La OSA se mantuvo mediante el uso de sobres opacos numerados secuencialmente, que contenían una letra A (grupo intervención) o B (grupo control), siguiendo la lista de aleatorización, y fueron abiertos por los terapeutas que realizaron la intervención después de la inscripción. Cada brazo de estudio se subdividió en 5 subgrupos, y cada uno de ellos (un subgrupo intervención y un subgrupo control) fue asignado a los cinco centros participantes. Los pacientes asignados al grupo intervención recibieron una intervención grupal pedagógica estructurada, basada en PNE. **Tanto los pacientes del grupo intervención como los del grupo control pudieron seguir con sus tratamientos médicos o seguimiento con especialistas.** Ni los pacientes ni los evaluadores estaban cegados a la asignación del tratamiento. Sin embargo, los administradores de datos y el resto del equipo estadístico sí estaban cegados.

### Intervención

*Grupo intervención (PNE):* El marco teórico de la intervención educativa se basa en la PNE para abordar el dolor crónico, que implica proporcionar amplias explicaciones de neurobiología y neurofisiología del dolor, adaptadas para pacientes con FM (11,45,59,60). En resumen, el propósito es concienciar a la persona de que existen mecanismos automáticos inconscientes involucrados en los procesos de aprendizaje, sensibilización y adquisición de creencias sobre el dolor que pueden ser moduladas a través de la conducta consciente. Se propone

la participación activa de las alumnas en el proceso de conocimiento del SNC fomentando su atención con el objetivo de rectificar conceptos interiorizados previamente, y establecer nuevas conexiones gracias a la neuroplasticidad.

Así mismo, se intentó mejorar la propiocepción con ejercicios de movimiento consciente.

El trabajo se basó en la hipótesis de la importancia de la información que maneja el SNC en el proceso de evaluación de amenazas como factor determinante en la aparición y mantenimiento del trastorno de dolor. Esta valoración de la amenaza se ve fortalecida por aprendizajes nociceptivos inconscientes a lo largo de la vida, como la cultura alarmista, la presencia de modelos de dolor en el entorno, y la información brindada por profesionales expertos, como factores sensibilizantes. El contenido de las clases se resume en la **Tabla 4**, y más ampliamente en el Material Complementario (resumen de la intervención) (61); la intervención completa está disponible en el enlace <http://www.osatzen.com/blog/portfolio/pedagogia-en-neurobiologia-del-dolor-curso-de-pacientes-version-ampliada/>.

A los pacientes que recibieron la intervención no se les indicó que realizaran ejercicio físico ni deporte ni fisioterapia, aunque sí se les animó a aumentar el movimiento, de manera inespecífica. Tanto los pacientes del grupo intervención



como los del grupo control continuaron con sus tratamientos habituales, con ajustes de medicación realizados en las visitas de seguimiento cuando fue necesario por sus médicos tratantes (diferentes de los investigadores del estudio). En la Foto 5 está representado uno de los subgrupos durante la clase.

Foto 5. Grupo intervención, pacientes y docentes durante la clase.

Clase	Contenido
Clase 1	Función biológica del dolor. Dolor no es igual a daño. Dolor es real (técnicas de neuroimagen). Dolor se origina en el sistema nervioso. Sistemas Neuroinmune de defensa del organismo. Sistemas de alarma, cómo se activan. Error evaluativo, nivel inconsciente. El dolor no refleja el estado de los tejidos. Respuestas de defensa: enfermedad, fatiga, dolor- patrón de protección.
Clase 2	Sensación vs percepción. Nocicepción vs dolor. Dolor como percepción. Propiocepción. Percepción de enfermedad. Cuerpo virtual, mapas cerebrales. Imprecisión. Error de evaluación cerebral.
Clase 3	Memorias de dolor. Evaluación cerebral de peligrosidad. Modulación descendente. Facilitación neuronal, inhibición endógena. Copia eferente. Programas de defensa. Neuroetiqueta del dolor. Sensibilización del SNC. Alerta nociceptiva permanente, hipervigilancia, hiperexcitabilidad. Diferencias dolor con o sin daño.
Clase 4	Expectativas. Información de expertos. Creencias limitantes, sensibilizadoras. Cultura. Efecto nocebo, efecto antinocebo. Neuronas espejo, aprendizaje. Sistema de recompensa. Neuroplasticidad. Cambio de creencias, significado, expectativas.
Clase 5	Información para el cambio de creencias, significado, evaluación, conducta. Necesidad del movimiento, despenalización. Convicción de organismo sano y capaz. Desaprender conscientemente. Desensibilización. Desactivación de patrones de protección. Mejorar mapas cerebrales. Cambios plásticos.
Clase 6	Taller de movimiento. Práctica de suaves ejercicios de conexión mente cuerpo (Chikung CFQ dinámico) intercalados en las clases.
Clase 7	Repaso.

#### Tabla 4. Resumen del contenido de las clases.

Los pacientes se dividieron en cinco subgrupos de 14 pacientes cada uno. La intervención consistió en seis clases semanales de 2 horas, impartidas por un equipo multidisciplinar de dos o tres terapeutas experimentados, capacitados en la enseñanza de intervenciones educativas con pacientes con FM; seguidas de una séptima clase de repaso un mes después. Los terapeutas que impartieron la intervención con ayuda de material audiovisual durante las clases. Intercalados entre los conocimientos de neurociencia del dolor, había breves ejercicios de movimiento consciente. Después de cada clase, se envió material de apoyo a los pacientes por correo electrónico.

#### Procedimiento de estudio y recogida de datos

Además del curso, los docentes realizaron 4 entrevistas individuales de seguimiento para recogida de datos, en los momentos 0 meses (**entrevista de base**, antes de iniciar el curso), 1 mes (antes de la clase 7 de repaso), 6 meses y 12 meses (entrevistas #1, #2, #3 y #4 respectivamente).

*Grupo Intervención:* Solo en los grupos de intervención, se realizó una entrevista #1 semiestructurada más larga, en el mes 0 (antes de iniciar el curso), con una parte añadida de 45 min para una recogida minuciosa de antecedentes personales y familiares de dolor, además de los 45 min de recogida de datos. Esta entrevista ampliada se consideró como parte de la intervención. La duración de las entrevistas fue de 90 minutos en la visita #1, y de 45 minutos en las visitas #2, #3 y #4, y fueron todas presenciales.

*Grupo control:* los pacientes aleatorizados en el grupo control no recibieron la intervención educativa, y acudieron a las entrevistas de seguimiento en los meses 0, 1, 6 y 12. En los grupos control **la entrevista de base #1** del mes 0 obvió la parte de historia del dolor ya que se consideró que implicaba una intervención terapéutica.

El contenido de las entrevistas se resume en la **Tabla 5**.

Entrevista	Grupo intervención	Grupo control
#1. Mes 0	Recogida de datos personales demográficos, laborales y clínicos. Cuestionarios. Antecedentes de dolor del paciente y de su familia. 90 min	Recogida de datos personales demográficos, laborales y clínicos. Cuestionarios. 45 min
#2. Mes 1	Modificaciones de datos personales y clínicos. Cuestionarios. 45 min	Modificaciones datos personales y clínicos. Cuestionarios. 45 min
#3. Mes 6		
#3. Mes 6		

**Tabla 5.** Contenido y duración de las entrevistas en los grupos intervención y control.

### Variables de resultado

El equipo investigador preparó los cuadernillos de papel en los que se recogieron datos sociodemográficos y clínicos, y las escalas de medición de síntomas. Todos los resultados se han extraído de los cuestionarios rellenados por los profesionales docentes en cada una de las 4 entrevistas y transcritos a una base de datos para su posterior depuración y análisis.

Se recogió la siguiente información referente a los datos sociodemográficos y clínicos: género, edad, estado civil, número de hijos, estudios, situación laboral, índice de privación, edad de diagnóstico de FM, y consumo de fármacos. En cuanto al índice de privación socioeconómica de su localidad de residencia, el índice elaborado fue calculado por el Servicio de Investigación Sanitaria del Gobierno Vasco, utilizando los criterios del Proyecto Medea (62), a partir de indicadores simples del censo de 2011, y se dividió en quintiles, siendo el primero el menos desfavorecido y el quinto el más desfavorecido.

**Variable principal : Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). Ver Anexo 2.**

El FIQ (63) es un instrumento que comprende 10 ítems. El primero contiene 10 subelementos asociados con la capacidad de realizar tareas habituales de tipo muscular, y cada pregunta se califica con una escala tipo Likert de 4 posibles puntos (0 a 3). Los ítems 2 y 3 piden a los pacientes que indiquen el número de días

que se sienten bien y el número de días que han sido incapaces de trabajar como resultado de los síntomas de FM. Los ítems 4 a 10 son escalas lineales (puntuación 0-10) en las que el paciente califica dificultad laboral, dolor, fatiga, cansancio matutino, rigidez, ansiedad y depresión. Una vez que el marcador inicial ha sido completado, las puntuaciones resultantes se someten a normalización: cada uno de los 10 ítems tiene una puntuación máxima posible de 10, y la puntuación total máxima posible es 100, con puntuaciones más altas que indican mayor deterioro funcional. Se utilizó la versión española validada (64). Ver **Anexo 2**.

#### *Variables secundarias:*

*Inventario Breve de Dolor- forma corta (BPI-SF). Ver Anexo 3.*

El BPI-SF (65) es una escala que mide la severidad o intensidad del dolor, y su repercusión en cuanto a limitación funcional y afectiva producida en la vida diaria. Consta de 11 ítems, cada uno se califica con una escala tipo Likert de 10 posibles puntos (0 a 10); 4 miden la severidad del dolor (puntuación 0-40 se divide entre 4 para puntuar sobre 10), y 7 miden la limitación producida (puntuación 0-70 se divide entre 7 para puntuar sobre 10). Las puntuaciones más altas indican mayor severidad y limitación. Consta de varias versiones, siendo la denominada forma corta la estandarizada para el uso clínico y la investigación.

El BPI-SF ha sido recomendado como una medida central por la Iniciativa sobre Métodos, Medición y Evaluación del Dolor en Ensayos Clínicos (IMMPACT) (66). La versión utilizada en este ensayo ha sido validada al español (67). Ver **Anexo 3**.

*Cuestionario de evaluación de la salud (HAQ). Ver Anexo 4.*

El HAQ (68) es una herramienta común para medir el estado funcional en pacientes con patología reumatológica. Incluye 34 preguntas: 20 relacionadas con las actividades de la vida diaria; se reparten en 8 bloques y se califican con una escala de 4 posibles respuestas (0 a 3 puntos), y se añaden posteriormente 14 preguntas que miden la necesidad de ayuda o de dispositivos para realizar esas actividades; estas preguntas corrigen la puntuación obtenida inicialmente en cada bloque. El resultado se divide por el número de preguntas contestadas (puntuación 0-3). Puntuaciones más altas indican mayor dificultad o limitación

para la actividad. La versión utilizada en este ensayo ha sido validada al español (69). Ver Anexo 4.

#### *Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS). Ver Anexo 5.*

El HADS (70) se desarrolló originalmente para cuantificar la gravedad de ansiedad y síntomas depresivos en pacientes ingresados en hospital no psiquiátrico. El HADS incluye 7 ítems que evalúan la ansiedad y síntomas depresivos (HADS-A y HADS-D, respectivamente), con cada ítem contestado en una escala de 4 puntos (0 a 3), y con resultados que van de 0 a 21, tanto para la ansiedad como para los síntomas depresivos. Las puntuaciones más altas indican síntomas más severos. La versión utilizada en este ensayo ha sido validada al español (71), y ha sido validada para pacientes con FM (72). Ver Anexo 5.

#### *Escala de catastrofización del dolor (PCS). Ver Anexo 6.*

La PCS (73) es un instrumento que comprende 13 ítems repartidos en 3 dimensiones: la rumiación (tendencia a centrarse demasiado en las sensaciones dolorosas) incluye 4 ítems, la magnificación (tendencia a magnificar el valor amenazante de las sensaciones dolorosas) incluye 3 ítems, y el desamparo o desesperanza (tendencia a percibirse a uno mismo como incapaz de controlar la intensidad del dolor) incluye 6 ítems; genera una puntuación total en catastrofismo relacionado con experiencias dolorosas pasadas. El paciente califica los 13 ítems en una escala de 5 puntos (0= nunca, 4=todo el tiempo), pudiendo variar el resultado entre 0 y 52. Las puntuaciones más altas indican mayor dolor o catastrofismo. La versión utilizada en este ensayo ha sido validada al español (74). Ver Anexo 6.

#### *Índice de dolor generalizado (Widespread Pain Index [WPI]) y la Escala de gravedad de síntomas (Symptom Severity Score [SS-Score]). Ver Anexo 1.*

El WPI (22) comprende 19 áreas del cuerpo y el paciente debe señalar dónde ha tenido dolor durante la última semana. Se calcula la puntuación de WPI sumando un punto por cada área dolorosa (puntuación de 0-19).

La SS-Score (22) recoge la suma de dos aspectos: la severidad de los tres siguientes síntomas: fatiga, sueño no reparador, manifestaciones cognitivas (SS1), puntuado entre 0 y 3 cada síntoma; y la presencia de síntomas somáticos (SS2): se enumeran

41 síntomas al paciente, que obtendrá 0 punto= sin síntomas, 1 punto= entre 1 y 10 síntomas, 2 puntos= entre 11 y 24 síntomas, y 3 puntos= entre 25 ó más síntomas. Así, la SS-Score es la suma de SS1 (0-9 puntos) y de SS2 (0-3 puntos), con un máximo de 12 puntos.

Se considera que un paciente satisface los criterios diagnósticos de FM si presenta  $WPI \geq 7$  y  $SS\text{-Score} \geq 5$  o si  $WPI 3\text{-}6$  y  $SS\text{-Score} \geq 9$ . Estos criterios están validados en sus versiones españolas (33).

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 [PDS] scale*) cuya puntuación máxima posible es de 31 (35,36).

La escala PDS transmite bien la idea de que la FM es una etiqueta o constructo diagnóstico para un cuadro clínico relacionada con un *continuum* de síntomas, cuyo punto de corte tiene interés no tanto para el abordaje clínico sino para la investigación o abordaje teórico (30).

Ver Anexo 1.

## Mediciones

El resultado principal fue la reducción en la escala FIQ al final del estudio, en comparación con el valor inicial en los pacientes sometidos a la intervención, frente a los pacientes del grupo control.

Los resultados secundarios fueron las disminuciones en BPI-SF, HAQ, HADS, PCS Y PSD, así como el porcentaje de **respondedores** y no **respondedores**, utilizando diferentes criterios de corte:

- Reducción del  $\geq 20\%$  del FIQ desde el momento basal hasta el final del estudio,
- Reducción del  $\geq 50\%$  del FIQ desde el momento inicial hasta el final del estudio,

Ambos puntos de corte son los usados en estudios de características similares al nuestro (39). Se siguieron además las recomendaciones de IMMPACT (66), que consideran disminuciones en la intensidad del dolor de los pacientes  $\geq 50\%$  como mejoras "sustanciales".

- Reducción de la puntuación del FIQ a  $<39$  puntos, siendo 39 el punto de corte marcado por Bennet por debajo del cual define los pacientes que alcanzan una limitación funcional leve (75)

Las pérdidas se definieron como los participantes que no asistieron a más del 50% de las clases y/o los que no asistieron a la visita de seguimiento a los 12 meses.

### Evaluación de eventos adversos (EA).

Todos los EA que se produjeron después del inicio del tratamiento tanto en el grupo de intervención como en el grupo control fueron documentados a lo largo del estudio tras la información recogida en las entrevistas realizadas a las pacientes. Se realizó una pregunta abierta: "¿Ha sufrido usted algún efecto adverso en estas últimas semanas?"

### Tamaño de la muestra

El **tamaño de la muestra** del estudio se calculó en base a los resultados publicados previamente en un metaanálisis sobre tratamiento psicológico para pacientes con FM (76), en el que se informó de un efecto medio de 0,52 para el FIQ; se calculó que se necesitaba un tamaño de muestra de 70 pacientes por grupo para lograr un tamaño con un 5% de significancia bilateral y un 80% de potencia, con una tasa de pérdida máxima del 20%.

### Análisis estadístico.

Las comparaciones entre grupos e intra-grupos se realizaron usando test paramétricos tras comprobar que las características de los datos analizados cumplieran los requisitos. En el resto de los casos se utilizaron test no paramétricos.

Las variables categóricas se compararon con la prueba Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se evaluaron con la prueba t de Student, el análisis de varianza (ANOVA) en caso de distribución normal, o la prueba U de Mann-Whitney en los casos de distribución no normal (distribución analizada mediante el test de Kolmogorov).

Se utilizó la corrección de Bonferroni para los ajustes de comparación múltiple por pares. Los análisis de efectividad principales se realizaron por intención de tratar (ITT), y los datos faltantes se manejaron con imputación.

Para examinar las diferencias en el resultado de la variable principal (FIQ) y en cada uno de los resultados secundarios (BPI-SF, HAQ, HADS-A, HADS-D, PCS, WPI y SS-Score, con la suma de estos dos últimos expresado en la PDS) entre los grupos de tratamiento, se utilizaron modelos de regresión lineal de efectos mixtos para evaluar las diferencias en las variables de estudio entre los grupos intervención y control (variable de respuesta: puntuación de cada cuestionario de estudio en el seguimiento; variables explicativas: puntuación inicial, grupo, tiempo e interacción entre el grupo y el tiempo). El tamaño del efecto se evaluó mediante la d de Cohen ( $d=0,20$  tamaño de efecto pequeño,  $d=0,50$  mediano, y  $d=0,80$  grande, respectivamente).

Se calcularon también la reducción absoluta del riesgo absoluto (RAR) con el intervalo de confianza (IC) del 95%, y el número necesario de pacientes a tratar (NNT).

Para este propósito, los participantes se dividieron en participantes que respondieron o que no respondieron a los 12 meses, en relación a 4 criterios de corte diferentes:  $\geq 20\%$  de reducción en la puntuación total de FIQ desde el inicio hasta después del tratamiento;  $\geq 50\%$  de reducción en la puntuación total de FIQ desde el inicio hasta después del tratamiento (siguiendo recomendaciones del IMMPACT, que considera reducciones en la intensidad del dolor de los pacientes  $\geq 50\%$  como mejoras "sustanciales" ; y finalmente, el número de pacientes que disminuyen a una puntuación de deterioro leve (puntuación total FIQ  $< 39$ ).

El cuarto criterio fue la negativización de los criterios diagnósticos establecidos por la ACR 2010 (22); o, dicho de otra manera, una puntuación en las escalas WPI y SS en que no se llegue a cumplir con el requisito de diagnóstico marcado por los criterios ACR 2010. Este criterio es novedoso, y por tanto controvertido. Se planteó al inicio del estudio, tras ver los resultados que ofertaba la intervención en los pacientes que habían ido participando en cursos similares anteriores al estudio actual (51). Pero siendo este estudio el primer ECA que se publica con datos sobre esta intervención, se consideró finalmente más prudente no hablar de negativización de criterios hasta que otros estudios que no tengan las limitaciones del actual puedan aportar consistencia a este enfoque. No se publicaron por tanto los datos relativos a "negativización de criterios", aunque sí se mencionan en el presente trabajo.

La significación estadística se estableció en  $p < 0.05$  para todas las pruebas.

Para el análisis estadístico se utilizó la versión SPSS 25.0 y SAS 9.3 (SAS Institute).

## 4. RESULTADOS

### Descripción de la muestra, flujograma y seguimiento de participantes

De una lista de espera de 225 pacientes diagnosticadas de FM que deseaban asistir a un curso sobre Pedagogía sobre neurobiología del dolor, se logró contactar con 156 personas (69,3%) y se les ofreció participar en el estudio. De éstas, 16 rechazaron participar por razones de trabajo, de maternidad, por intervención quirúrgica o ingreso. Las 140 restantes (89%) aceptaron participar, y se concertó con ellas una **cita de reclutamiento** en la que se comprobó que cumplían los criterios diagnósticos y de edad, y se firmó en documento de consentimiento informado. No hubo pacientes excluidas. Posteriormente se aleatorizaron en los grupos control (70) e intervención (70). Se concertó con cada una de ellas una cita individual para realizar la **entrevista de base #1**, a la que una paciente del grupo control no acudió y desde ese momento salió del estudio, considerándose que no había llegado a ser incluida.

El análisis por intención de tratar incluyó 70 pacientes en el grupo intervención y 69 en el grupo control. El seguimiento fue completado por 68 (97,1%) pacientes del grupo intervención y 67 (95,7%) pacientes del grupo control, siendo pérdida dos pacientes de cada grupo: no atendieron al menos el 50% de las clases y/o la entrevista de seguimiento de 12 meses. Los resultados primarios fueron disponibles en 135 pacientes. La **Figura 1** muestra un diagrama de flujo de los participantes del ensayo.

Entre los dos brazos del estudio, no hubo diferencias sociodemográficas ni clínicas en el momento del inicio del estudio. Las características sociodemográficas y clínicas basales de los participantes incluidos en el estudio, incluyendo el consumo de fármacos, se muestran en la **Tabla 6**. En la **Figura 2** se completa el análisis de consumo de fármacos en sus diferentes combinaciones, también similar en ambos grupos del estudio.

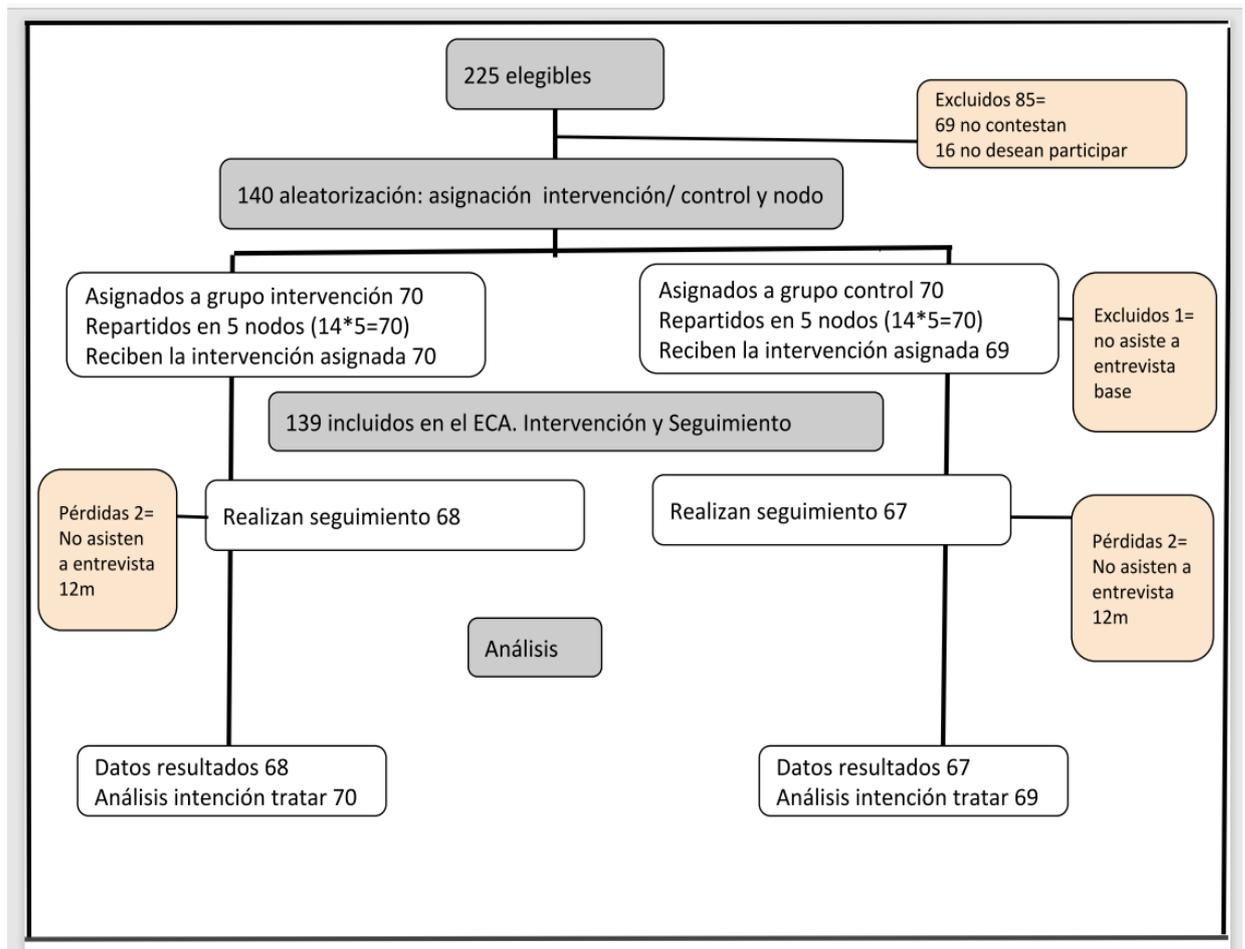


Figura 1. Diagrama de flujo de participantes del estudio.

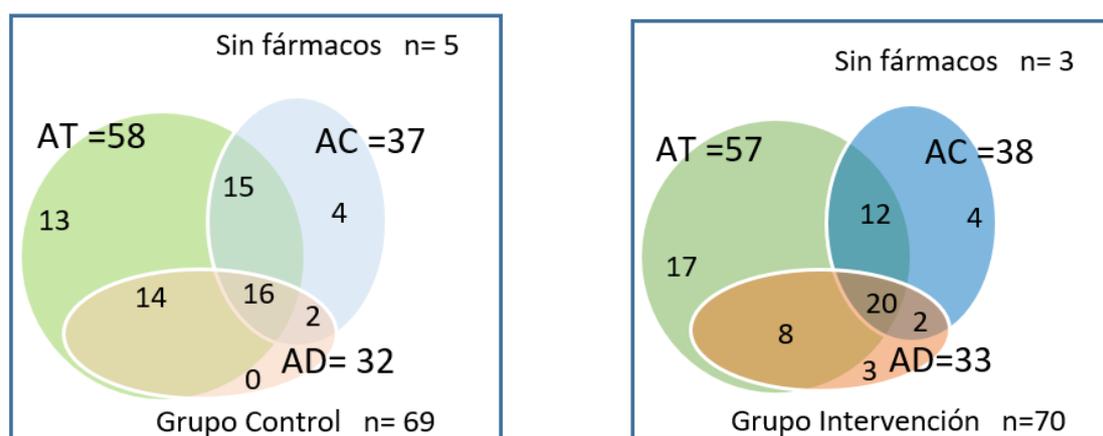
Variable	Grupo Intervención (n = 70)	Grupo Control (n = 69)	Valor P
Género (N [%])			0,139
Hombre	2 (2,9)	6 (8,7)	
Mujer	68 (97,1)	63 (91,3)	
Edad, años (mean [SD])	52,3 (9,2)	51,4 (10,2)	0,845
Estado civil (N [%])			0,725
Soltera	10 (14,3)	12 (17,4)	
Casada/ con pareja	49 (70)	46 (66,7)	
Viuda	1 (1,4)	0	
Separada/divorciada	10 (14,3)	11 (15,9)	
Número de hijos (N [%])			0,560

Ninguno	17 (24,3)	16 (23,2)	
1	22 (31,4)	15 (21,7)	
2	26 (37,1)	32 (46,4)	
≥ 3	5 (7,1)	6 (8,7)	
Nivel de educación (N [%])			0,638
Hasta secundaria	44 (62,9)	46 (66,7)	
Bachiller o superior	26 (37,1)	23 (33,3)	
Índice de privación (N [%])			0,168
1-2	29 (47,5)	21 (31,3)	
3	9 (14,8)	14 (20,9)	
4-5	23 (37,7)	32 (47,8)	
Situación empleo (N [%])			0,868
Jubilada/invalidez	10 (14,3)	7 (10,1)	
Desempleada/ baja laboral	23 (32,9)	26 (37,7)	
Activa	29 (41,4)	28 (40,6)	
Trabajo no remunerado	8 (11,4)	8 (11,6)	
Edad de diagnóstico de FM, años (N [%])			0,690
≤ 14	7 (10)	5 (7,2)	
15-24	15 (21,4)	16 (23,2)	
25-34	16 (22,9)	18 (26,1)	
35-44	20 (28,6)	22 (31,9)	
45-54	7 (10)	7 (10)	
55-64	2 (2,9)	1 (1,4)	
Pacientes con tratamiento farmacológico (N [%]). Ver también la Fig. 2	66 (94,28)	64 (92,75)	0,714
Antidepresivos	33 (47,14)	32 (46,38)	0,928
Anticonvulsiantes	38 (54,28)	37 (53,62)	0,938
Analgésicos totales	57 (81,43)	58 (84,06)	0,682
Analgésicos opioides	23 (32,86)	23 (33,33)	0,952

Tabla 6. Características de base de la población estudiada.

Tras el análisis de los datos sociodemográficos y clínicos, la paciente participante tipo fue una mujer, aproximadamente de 50 años, con 1 o 2 hijos, casada o en pareja, con estudios primarios o secundarios, con índice de privación desfavorecido o alto, con más de 10 años de evolución de la enfermedad. La inmensa mayoría toma fármacos para el tratamiento de los síntomas de la FM, en combinación. La combinación más habitual es la toma de analgésicos, combinados con antidepresivos o con antiepilépticos. El consumo de fármacos con sus combinaciones está expresado en la **Figura 2**. Más de un tercio de las mujeres estaban laboralmente activas, de estas el 10% había estado de baja en el último año. Otro tercio en el momento de su participación en el ensayo estaba de baja laboral, en paro o de excedencia. Entre las comorbilidades, destacar un 22% de las participantes con cefalea/migraña, un 21% con síntomas o problemas digestivos y un 17% con ansiedad/depresión.

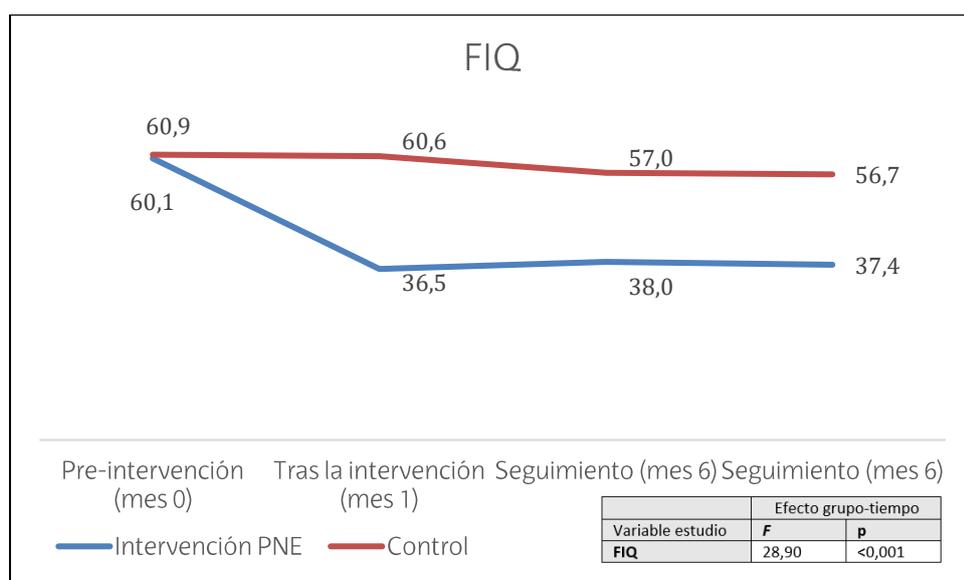
El perfil de los participantes tanto en el grupo de intervención como control es de severa afectación por la fibromialgia, que en general han hecho un largo peregrinaje por el sistema sanitario por múltiples especialistas, múltiples tratamientos convencionales y alternativos sin encontrar mejoría. No son procesos de inicio reciente sino de larga evolución.



**Figura 2.** Consumo de fármacos. Sin tratamiento farmacológico, grupo control n=5, grupo intervención n=3. AT analgésicos totales, AC anticonvulsivantes, AD antidepresivos.

## Resultados principales

Como se muestra en la **Figura 3**, la intervención fue significativamente más eficaz que el tratamiento habitual para mejorar la puntuación total del FIQ ( $p < 0.01$ ). En el mes 1, la comparación de resultados en los diferentes ítems del instrumento FIQ entre los grupos de intervención y control mostró un efecto de tamaño grande en todas las dimensiones, y en la puntuación total, excepto para la ansiedad, en que el tamaño del efecto fue medio. Estos resultados se expresan en la **Tabla 7**. A los 12 meses, el tamaño del efecto de las diferencias entre los grupos intervención y control fue grande para el dolor, la fatiga, el cansancio matutino, la ansiedad y la puntuación total del FIQ, y medio para las dimensiones restantes.



**Figura 3.** Evolución de los resultados de FIQ y estimación de la interacción del efecto grupo-tiempo.

Ítems del FIQ	Pre-intervención (mes 0)			Tras la intervención (mes 1)			Seguimiento (mes 6)			Seguimiento (mes 12)		
	Intervención basada en PNE media (DE)	Tratamiento habitual media (DE)	<i>d</i> de Cohen TE (CI 95%)	Intervención basada en PNE media (DE)	Tratamiento habitual media (DE)	<i>d</i> de Cohen TE (CI 95%)	Intervención basada en PNE media (DE)	Tratamiento habitual media (DE)	<i>d</i> de Cohen TE (CI 95%)	Intervención basada en PNE media (DE)	Tratamiento habitual media (DE)	<i>d</i> de Cohen TE (CI 95%)
Capacidad realizar tareas	3,6 (2,4)	3,6 (2,4)	0,00 (-0,001-0,01)	1,4 (1,7)	1,4 (2,4)	0,96 (0,59-1,55)	1,5 (1,8)	3,4 (2,4)	0,89 (0,54-1,45)	1,6 (1,9)	3,2 (2,4)	0,74 (0,43-1,22)
Días en que se sintió bien	8,3 (2,9)	8,3 (2,4)	0,07 (-0,01-0,19)	4,5 (3,7)	8,7 (2,2)	1,38 (0,89-2,18)	5,0 (4,0)	8,5 (2,5)	1,05 (0,66-1,69)	5,3 (3,9)	8,0 (2,9)	0,78 (0,46-1,29)
Dolor limitante para trabajo	6,1 (2,0)	5,9 (2,2)	0,09 (-0,002-0,21)	3,3 (3,5)	6,9 (2,3)	1,21 (0,78-1,94)	3,0 (3,2)	5,8 (2,6)	0,96 (0,59-1,55)	3,4 (3,2)	5,4 (2,6)	0,68 (0,39-1,39)
Dolor	7,3 (2,3)	7,2 (2,0)	0,04 (-0,02-0,11)	5,0 (2,8)	7,6 (1,7)	1,22 (0,71-1,79)	5,1 (2,9)	6,6 (2,3)	0,57 (0,31-0,97)	4,9 (2,8)	7,3 (2,0)	0,98 (0,61-1,59)
Fatiga	8,2 (1,9)	8,1 (1,9)	0,05 (-0,02-0,14)	5,1 (3,1)	8,1 (1,8)	1,18 (0,75-1,89)	5,2 (3,4)	7,6 (1,8)	0,88 (0,53-1,43)	5,1 (3,3)	7,4 (1,9)	0,85 (0,51-1,39)
Cansancio matutino	7,9 (2,2)	7,8 (2,5)	0,04 (-0,02-0,12)	5,0 (3,5)	8,0 (2,0)	1,05 (0,66-1,69)	5,0 (3,6)	7,4 (2,5)	0,77 (0,45-1,27)	4,7 (3,2)	7,0 (2,5)	0,80 (0,47-1,31)
Rigidez	7,4 (2,8)	7,2 (2,7)	0,07 (-0,01-0,18)	4,0 (3,2)	6,9 (3,0)	0,93 (0,57-1,51)	4,8 (3,4)	6,5 (2,7)	0,65 (0,37-1,09)	4,3 (3,4)	6,4 (2,7)	0,68 (0,39-1,13)
Ansiedad	7,0 (2,6)	7,3 (2,4)	0,12 (0,01-0,26)	4,7 (3,3)	6,9 (3,0)	0,69 (0,39-1,06)	4,5 (3,4)	6,7 (2,6)	0,73 (0,42-1,20)	4,5 (3,5)	7,0 (2,5)	0,82 (0,49-1,34)
Depresión	6,7 (3,0)	6,7 (3,0)	0,00 (-0,001-0,01)	3,5 (3,4)	6,5 (3,0)	0,93 (0,57-1,51)	3,7 (3,6)	6,4 (2,9)	0,82 (0,49-1,35)	3,9 (3,6)	6,1 (3,1)	0,65 (0,37-1,09)
Puntuación total FIQ	60,9 (15,3)	60,1 (13,8)	0,05 (-0,02-0,14)	36,5 (21,8)	60,6 (12,8)	1,35 (0,88-2,14)	38,0 (24,2)	57,0 (14,3)	0,95 (0,59-1,55)	37,4 (24,1)	56,7 (15,6)	0,95 (0,58-1,54)

Tabla 7. Cambios en el FIQ a lo largo del periodo de estudio. DE: Desviación Estándar. TE: tamaño del efecto. CI : Intervalo de Confianza.

## Resultados secundarios

La intervención fue también más eficaz que el tratamiento habitual en las puntuaciones de las escalas BPI (gravedad o severidad e interferencia), HAD (ansiedad y depresión), HAQ y PCS, con diferencias estadísticamente significativas, como se muestra en las Figuras 4-9.

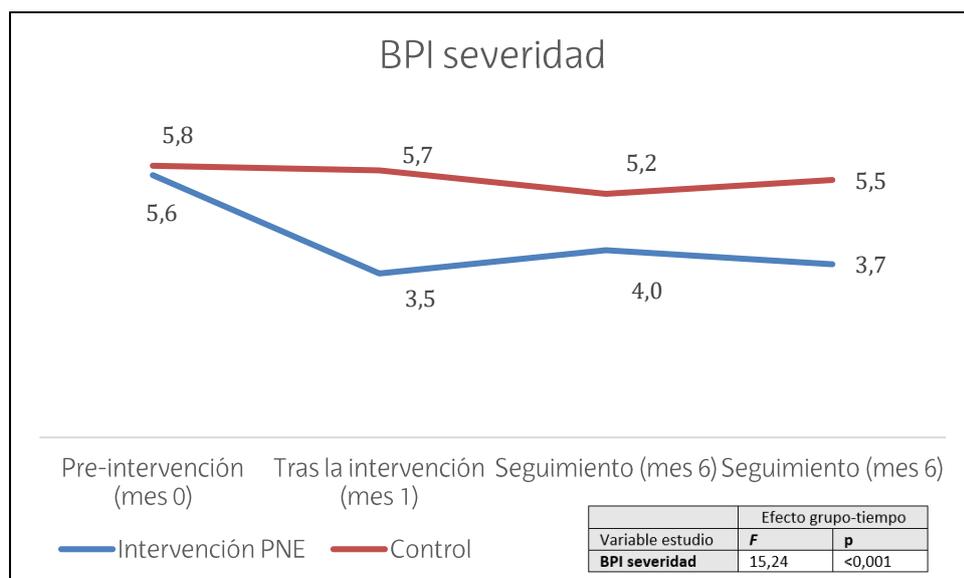
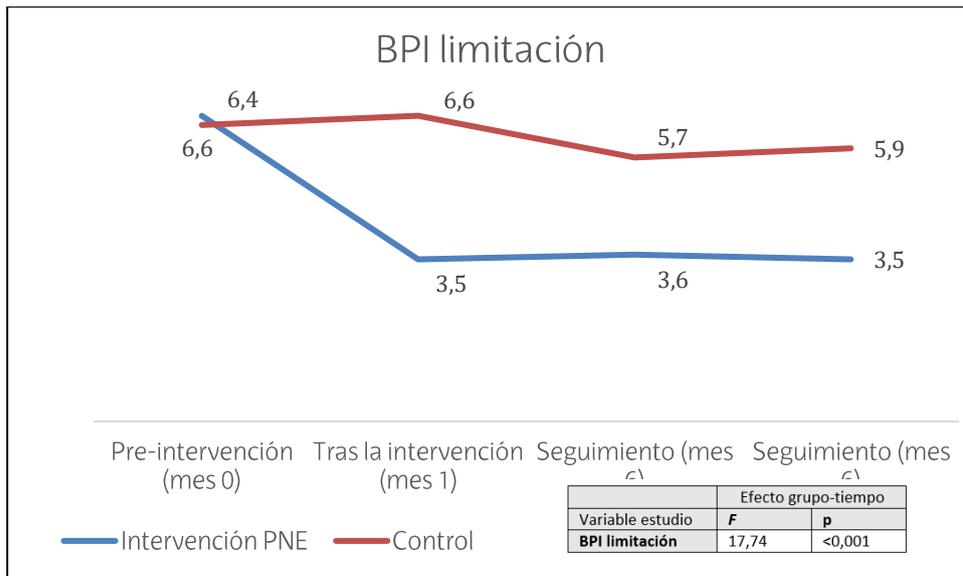
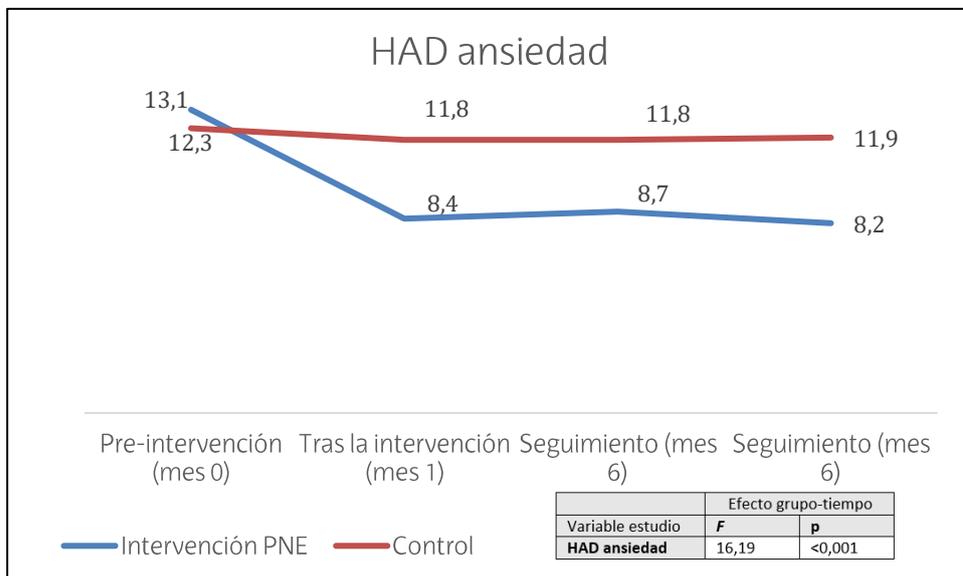


Figura 4. Evolución de los resultados de BPI-SF severidad (o gravedad) y estimación de la interacción del efecto grupo-tiempo.



**Figura 5.** Evolución de los resultados de BPI-SF limitación (o interferencia), y estimación de la interacción del efecto grupo-tiempo.



**Figura 6.** Evolución de los resultados de HAD ansiedad y estimación de la interacción del efecto grupo-tiempo.

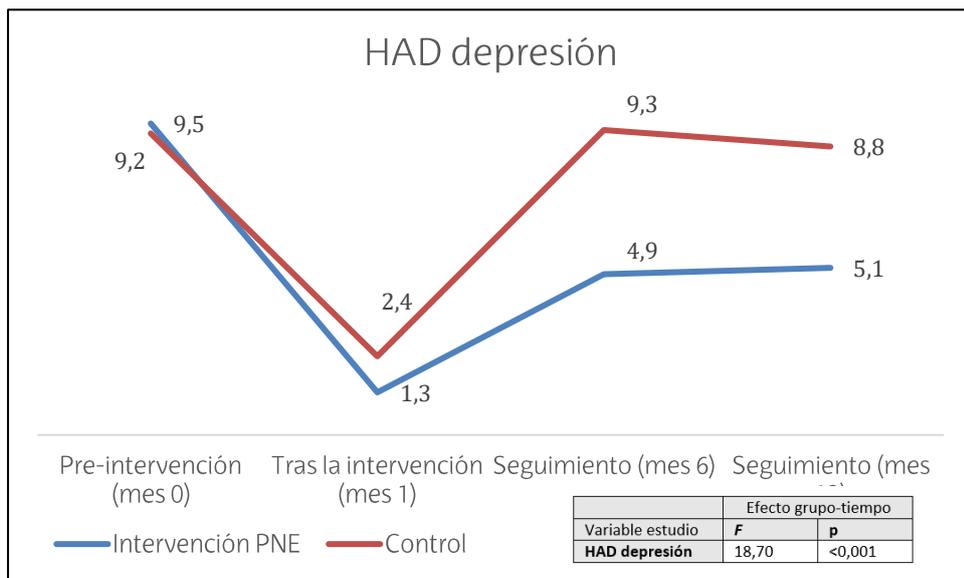


Figura 7. Evolución de los resultados de HAD depresión y estimación de la interacción del efecto grupo-tiempo.

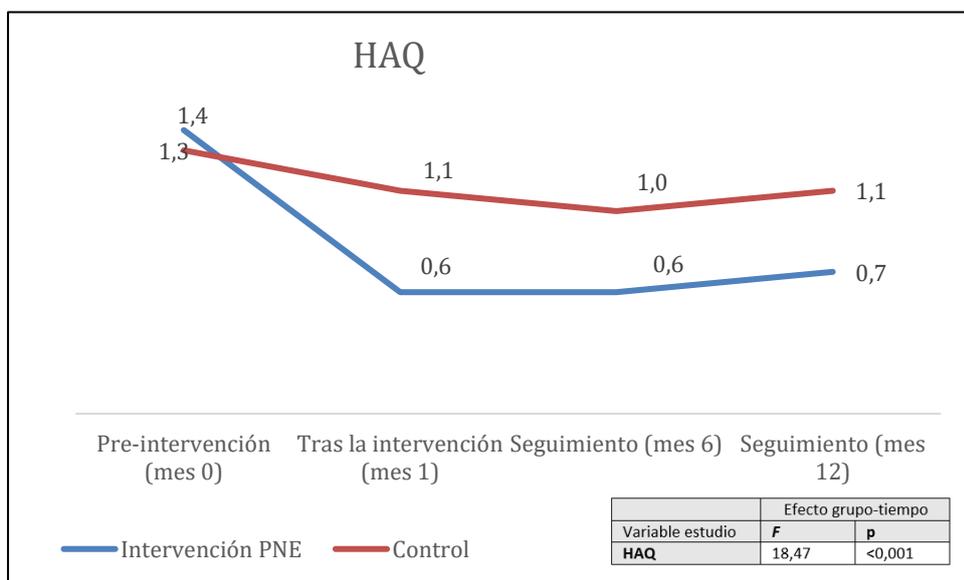
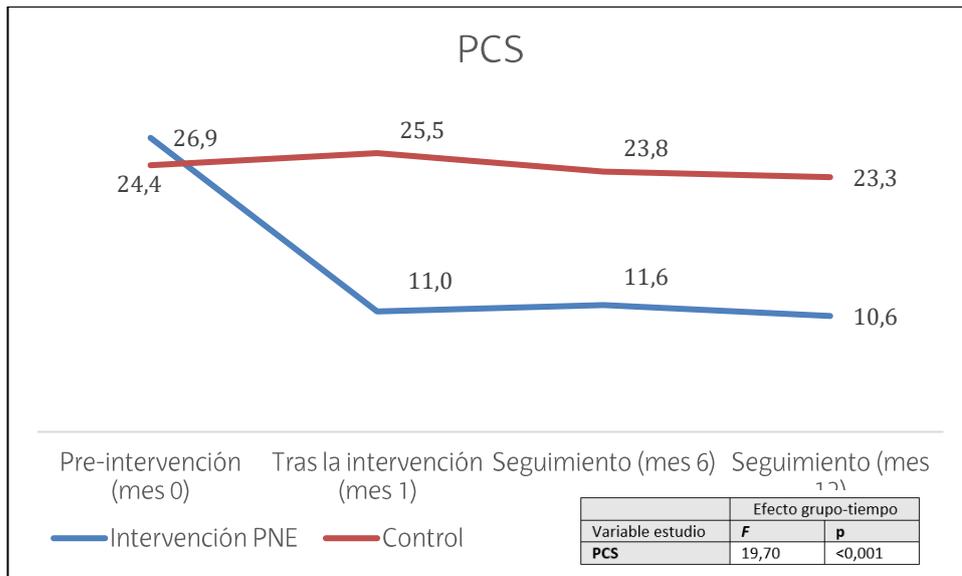


Figura 8. Evolución de los resultados de HAQ, y estimación de la interacción del efecto grupo-tiempo.



**Figura 9.** Evolución de los resultados de PCS y estimación de la interacción del efecto grupo-tiempo.

En la **Tabla 8** se observa que el tamaño del efecto de la intervención después de 1 mes de tratamiento fue grande en todos los cuestionarios, excepto para la depresión de la subescala HAD, en la que el tamaño del efecto fue mediano. Al final del estudio, después de 12 meses, el tamaño del efecto de la intervención fue grande en todos los cuestionarios, excepto para la subescala de ansiedad del HAD y para el HAQ, en que el tamaño del efecto fue mediano.

El número de respondedores a los tres criterios de corte, es decir, reducción de la puntuación FIQ total  $\geq 20\%$  y  $\geq 50\%$ , y puntuación FIQ  $< 39$  puntos, fue significativamente mayor ( $p < 0,01$ ) en el grupo de intervención en comparación con los controles en cada punto del estudio (ver **Tabla 9**).

Además, la intervención se asoció con una RAR del 49,7% (IC del 95% 37,3-65,9) y NNT de 2,01 (IC del 95% 1,99-2,03) para una reducción de la puntuación total del FIQ  $\geq 20\%$ , una RAR del 35,2% (IC 95% 34,8-35,5) y NNT de 2,83 (IC 95% 2,80-2,87) para una reducción de la puntuación total del FIQ  $\geq 50\%$ , y una RAR de 39,5 (IC 95% 39-39,9) y NNT 2,53 (IC 95% 2,50-2,56) para una puntuación FIQ total  $< 39$  puntos. Por último, la intervención se asoció a una RAR de 45,5% (IC 95% 45-45,9) y un NNT

de 2,19 (IC 95% 2,17-2,21) para la negativización de los criterios diagnósticos de FM ACR2010.

Finalmente, en lo que respecta a los efectos adversos, destacar que no se identificó ningún efecto adverso, ni efectos relacionados a la nueva intervención (PNE). Como puede verse en la **Figura 1**, solo 4 pacientes abandonaron el estudio, 2 de ellos en el grupo de intervención y 2 de ellos en el grupo control, ninguno por aparición de EA.

Cuestionarios	Pre-intervención (mes 0)			Tras la intervención (mes 1)			Seguimiento (mes 6)			Seguimiento (mes 12)		
	Intervención basada en PNE media (DE)	Tratamiento habitual media (DE)	<i>d</i> de Cohen TE (CI 95%)	Intervención basada en PNE media (DE)	Tratamiento habitual media (DE)	<i>d</i> de Cohen TE (CI 95%)	Intervención basada en PNE media (DE)	Tratamiento habitual media (DE)	<i>d</i> de Cohen TE (CI 95%)	Intervención basada en PNE media (DE)	Tratamiento habitual media (DE)	<i>d</i> de Cohen TE (CI 95%)
BPI severidad	5,8 (1,7)	5,6 (1,7)	0,12 (-0,02-0,11)	3,5 (1,9)	5,7 (1,7)	1,22 (0,78-1,94)	4,0 (2,2)	5,2 (1,9)	0,58 (0,32-0,98)	3,7 (2,2)	5,5 (1,8)	0,89 (0,54-1,45)
BPI interferencia	6,6 (2,2)	6,4 (2,2)	0,09 (-0,004-0,21)	3,5 (2,7)	6,6 (2,2)	1,25 (0,81-2,00)	3,6 (2,7)	5,7 (2,2)	0,85 (0,51-1,39)	3,5 (2,7)	5,9 (2,3)	0,95 (0,59-1,55)
HDA ansiedad	13,1 (3,9)	12,3 (4,2)	0,19 (0,05-0,38)	8,4 (4,6)	11,8 (4,3)	0,76 (0,45-1,25)	8,7 (4,9)	11,8 (4,1)	0,68 (0,39-1,39)	8,2 (4,2)	11,9 (4,1)	0,89 (0,54-1,45)
HDA depresión	9,5 (4,4)	9,2 (4,0)	0,07 (-0,01-0,17)	1,3 (0,9)	2,4 (2,4)	0,60 (0,33-1,01)	4,9 (4,5)	9,3 (4,5)	0,98 (0,60-1,58)	5,1 (4,9)	8,8 (4,7)	0,77 (0,45-1,26)
HAQ	1,4 (0,5)	1,3 (0,6)	0,18 (0,04-0,36)	0,6 (0,5)	1,1 (0,6)	0,90 (0,55-1,47)	0,6 (0,5)	1,0 (0,6)	0,72 (0,42-1,19)	0,7 (0,5)	1,1 (0,6)	0,54 (0,29-0,92)
PCS	26,9 (14,6)	24,4 (13,0)	0,18 (0,04-0,3)	11,0 (11,3)	25,5 (15,7)	1,06 (0,66-1,70)	11,6 (12,8)	23,8 (14,2)	0,90 (0,54-1,46)	10,6 (12,3)	23,3 (15,5)	0,91 (0,55-1,47)
PSD	25,6 (2,8)	24,9 (3,1)	0,23 (0,07-0,4)	13,5 (6,4)	21,3 (5,1)	1,34 (0,9-2,1)	14,7 (7,4)	20,7 (5,7)	0,90 (0,5-1,4)	14,0 (7,4)	21,6 (5,5)	1,16 (0,7-1,8)
WPI	17,3 (2,2)	16,6 (2,5)	0,30 (0,1-0,5)	8,3 (4,5)	13,4 (3,9)	0,21 (0,06-0,4)	9,4 (5,0)	13,1 (4,5)	0,78 (0,5-1,3)	8,9 (5,1)	13,6 (4,0)	1,02 (0,6-1,6)
SS	8,3 (1,0)	8,3 (1,0)	0	5,2 (2,5)	7,9 (1,9)	1,22 (0,8-1,9)	5,3 (2,9)	7,9 (1,9)	1,06 (0,7-1,7)	5,1 (2,9)	8,0 (2,0)	1,16 (0,8-1,8)

Tabla 8. Cambios en el BPI, HAD, HAQ, PCS, PSD, WPI y SS a lo largo del periodo de estudio. DE: Desviación Estándar. TE: tamaño del efecto. CI: Intervalo de Confianza.

Criterios de corte	Tras la intervención (mes 1)			Seguimiento (mes 6)			Seguimiento (mes 12)		
	Intervención basada en PNE Nº (%)	Tratamiento habitual Nº (%)	Valor <i>p</i>	Intervención basada en PNE Nº (%)	Tratamiento habitual Nº (%)	Valor <i>p</i>	Intervención basada en PNE Nº (%)	Tratamiento habitual Nº (%)	Valor <i>p</i>
Puntuación total FIQ: reducción ≥ 20%	48 (70,6)	6 (9,0)	< 0,0001	41 (60,3)	11 (16,4)	< 0,0001	48 (70,6)	14 (20,9)	< 0,0001
Puntuación total FIQ: reducción ≥ 50%	27 (39,7)	2 (3,0)	< 0,0001	29 (42,6)	1 (1,5)	< 0,0001	27 (39,7)	3 (4,5)	< 0,0001
Puntuación total FIQ: reducción < 39 puntos	36 (52,9)	4 (6,0)	< 0,0001	34 (50,0)	8 (11,9)	< 0,0001	36 (52,9)	9 (13,4)	< 0,0001
Negativización de criterios diagnósticos 2010 ACR	38 (55,9)	3 (4,5)	< 0,0001	33 (48,5)	8 (11,9)	< 0,0001	36 (52,9)	5 (7,5)	< 0,0001

Tabla 9. Número de respondedores según los 4 criterios de corte.

## 5. DISCUSIÓN

El ensayo clínico aleatorizado realizado muestra que una intervención grupal en Atención Primaria basada en PNE fue efectiva en reducir el dolor, la ansiedad, la catastrofización, y el impacto de todos estos síntomas en la vida diaria de pacientes con FM, comparada con pacientes que solo recibieron el tratamiento habitual. Un mes tras la intervención ya se objetivaron mejoras significativas, y se mantuvieron a los 6 y a los 12 meses.

### Relevancia de los resultados

El efecto del tamaño observado en las diferencias entre los grupos intervención y control fue grande/mediano para casi todos los componentes de los cuestionarios utilizados, sobre todo para los aspectos del FIQ como el impacto del dolor, la astenia, el cansancio matutino; y también para los aspectos del BPI como la severidad y la interferencia o limitación del dolor, la ansiedad en el HAD, y la catastrofización en la PCS.

Estos hallazgos son relevantes clínicamente y confirman los hallazgos observados en el estudio antes-después realizado en 85 pacientes con FM como informó nuestro grupo (51). En un ensayo clínico aleatorizado, una intervención grupal basada en el mismo marco conceptual, realizada en Atención Primaria con pacientes con migraña también se mostró efectiva comparada con el abordaje habitual, en prevenir o evitar la aparición de migrañas, y fue costo-efectiva en la reducción de necesidad de tratamiento farmacológico (50). Nuestro grupo también ha abordado el dolor lumbar crónico, con la misma PNE aplicada en intervención grupal estructurada en Atención Primaria, desde la escuela de espalda llevada por fisioterapeutas, obteniendo similares resultados (58).

Aparte de la mejora sintomática objetivada, lo observado en nuestro estudio y en los de nuestro grupo mencionados anteriormente aporta novedad respecto a lo publicado previamente: los pacientes con dolor crónico que reciben la intervención grupal estructurada de PNE diseñada por nuestro grupo dejan de presentar dolor en su día a día, o lo presentan en un número de días tan marcadamente reducido frente al basal, que llegan a **dejar de cumplir criterios**

**diagnósticos de FM o estar enfermos**, como informa el estudio antes-después en el que el 66% de los pacientes dejan de cumplir criterios de FM (51) y como confirma el actual con 51% de pacientes que dejan de cumplir criterios; así mismo, el 68% de pacientes dejan de presentar migrañas a los 12 meses de recibir la intervención de PNE basada en el mismo marco conceptual. Siendo la FM y la migraña enfermedades consideradas como crónicas y para las que no existe un tratamiento curativo, este hallazgo no deja de ser de gran relevancia. De hecho, ningún estudio ha estudiado la desaparición de la enfermedad, o no cumplimiento de criterios diagnósticos de la misma, lo que por otra parte dificulta la posibilidad de medir o comparar nuestros resultados con lo publicado previamente. Inicialmente consideramos importante aportar esta novedad a la comunidad científica, pero finalmente se decidió no considerar el aspecto de negativización de criterios para el presente estudio, con idea de avanzar en futuras investigaciones para aportar estos resultados prometedores.

Los resultados prometedores del presente estudio son consistentes con las recomendaciones publicadas por la Liga Europea EULAR en las que se sugiere que el tratamiento inicial de la FM debería incluir la educación del paciente, recomendar movimiento o ejercicio, y no sustentar el tratamiento en los fármacos (4).

Una revisión en profundidad de las terapias farmacológicas en la FM mostró que la mayoría de los medicamentos tienen un efecto modesto, con un beneficio sustancial solo en una minoría de pacientes (77). Además, la mayoría de los pacientes interrumpen la terapia debido a la falta de eficacia o problemas de tolerabilidad. En un análisis de coste-efectividad de las opciones de tratamiento farmacológico de la FM, el uso de pregabalina se asoció con una reducción de la puntuación total del FIQ  $\geq 30\%$  en el 31,6% de los casos (78), mientras que, en nuestro estudio, se logró una reducción de  $\geq 50\%$  en el 39,7% de los pacientes.

Otras intervenciones como la del estudio EFFIGACT (39) con la terapia de aceptación y compromiso (ACT), se centran no en la reducción de síntomas, sino en la aceptación de los mismos, aspirando a tener así una mejora en el impacto que la FM produce en las actividades cotidianas, evaluado con el FIQ. Los buenos

resultados obtenidos variaron mucho según el punto de corte utilizado. El NNT para el primer criterio de respuesta (disminución del FIQ al menos un 20%) fue 2 en EFFIGACT, similar al 2,01 reportado en nuestro estudio. Sin embargo, hay grandes diferencias en los resultados conseguidos con los otros dos criterios de respuesta, es decir que el FIQ disminuya al menos un 50% y que la puntuación total sea menor de 39. El NNT obtenido con ACT fue 46 en ambos criterios frente a un NNT de 2,83 y 2,53 respectivamente con PNE en nuestro estudio, lo cual pone de manifiesto la potente eficiencia de nuestra intervención frente a la terapia ACT.

Los resultados de una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios de PNE en pacientes con trastornos osteomusculares apoyan el uso de PNE para reducir el dolor y mejorar el conocimiento del paciente sobre el dolor, mejorar la función y disminuir la discapacidad, reducir los factores psicosociales, mejorar el movimiento y minimizar la utilización de la atención médica (41). La evidencia del uso de PNE en pacientes con FM es escasa. En un ensayo controlado aleatorio doble ciego, la educación intensiva en fisiología del dolor, versus la educación en autocontrol del ritmo, se asoció con diferencias significativas en las mejoras en funcionamiento físico, la vitalidad, la salud mental, las percepciones generales de salud, y puntuaciones de dolor más bajas (79). En otro estudio multicéntrico, doble ciego aleatorizado a 6 meses, la PNE escrita, comparada con el entrenamiento de relajación escrito, no cambió el impacto de la FM en la vida diaria, la catastrofización o los síntomas percibidos de los pacientes con FM (80). El estudio concluyó que se requieren sesiones cara a cara de educación en neurociencia del dolor para cambiar las cogniciones inapropiadas y la salud percibida en pacientes con FM (80). En un ensayo aleatorizado simple ciego de 77 pacientes con FM, la PNE conduce a mejoras en la intensidad del dolor, y esta mejora se correlacionó con la duración de la PNE recibida (6 sesiones de grupo, semanales, de 45 minutos) (81). Sin embargo, la intervención de nuestro estudio tiene una duración de mayor duración que las "altas dosis de PNE" descritas por los autores (81), lo que podría ser relevante a la hora de interpretar mejores resultados obtenidos en el presente estudio.

## Fortalezas

Dentro de las fortalezas de nuestro estudio, consideramos importantes los siguientes aspectos:

Nuestro programa de intervención, además de contener información sobre neurobiología del dolor en común con otras intervenciones publicadas basadas en PNE (79,81), agrega el concepto de error evaluativo del sistema neuroinmune, inducido por la cultura experta (11,45,82). Este novedoso enfoque incorpora el **aprendizaje permanente nociceptivo inconsciente, conducido por la opinión de los expertos**, como factor sensibilizador principal, que actuaría como origen de los mecanismos etiopatogénicos de la FM ya conocidos (30). Este marco teórico sostiene que la cultura alarmista, la opinión de los expertos (que genera expectativas de enfermedad crónica, incurable, orienta a medidas terapéuticas de baja eficacia y elevados secundarismos, etc.), la copia de modelos y creencias erróneas sobre el propio organismo, son componentes importantes de este proceso de evaluación erróneo. Se llegaría a tal error mediante múltiples y complejos mecanismos que definen el aprendizaje biológico. Los síntomas surgirían debido a la evaluación errónea de peligro por parte de la red neuroinmune. Consideramos que la modificación de la PNE con este concepto es de gran relevancia en los resultados que hemos obtenido, ya que esta educación en neurociencia promueve un nuevo aprendizaje consciente, que puede cambiar los errores evaluativos previos, y habilitar a los pacientes modificar el enfrentamiento a sus síntomas y se comprometan a la re-exposición gradual a la actividad.

Consideramos también que el **diseño de la intervención** está relacionado con los buenos resultados obtenidos. En este diseño influirían:

- **La realización de una completa historia del dolor**, individualizada, previa a la intervención grupal. Dado que durante la intervención grupal no se busca el relato de las experiencias personales de los pacientes, valoramos como crucial que un sanitario realice una recogida previa de esta historia. Consideramos que esta entrevista prolongada tiene un efecto terapéutico

notorio, ya que sirve de volcado, y genera un vínculo entre paciente y docente, que a su vez aumenta la receptividad de los pacientes en el curso.

- **La formación de los docentes** ha sido específica para este curso: todos ellos habían tenido que asistir como oyentes a uno o varios cursos para pacientes, previamente a la intervención. Estaban entrenados para manejar el grupo, facilitar o frenar la intervención de pacientes, buscar cambios de creencias. La investigadora principal (María Jesús Barrenengoa, médica de familia) fue la artífice del contenido de la intervención, del diseño del curso, de la formación de profesionales, de la búsqueda de la multidisciplinariedad (médicos de familia, enfermeras de Atención Primaria, fisioterapeutas y una pedagoga), del entusiasmo y cohesión del grupo de docentes. Consideramos que este feed-back positivo continuo ha sido un componente importante para mantener a todo el grupo ilusionado y en un ambiente de trabajo intenso pero entusiasta, y creemos que esto ha repercutido de manera positiva en los alumnos.
- **El material audiovisual** ha sido cuidadosamente realizado por expertos en comunicación en salud. Tanto la elaboración de texto como selección de imágenes y vídeos se realizaron años atrás para cursos para pacientes similares al del ensayo clínico, y se fueron editando tras la impartición cada curso, llegando a una versión muy perfeccionada. Consideramos que transmitir el mismo mensaje usando otras imágenes y textos no garantizaría el mismo resultado. Ver material suplementario (61).
- **El formato grupal**, para los pacientes con FM, que arrastran tantas experiencias negativas, tiene un efecto que consideramos balsámico. Además, facilita la integración de conceptos, y la disponibilidad para el cambio de creencias y de actitudes. El tamaño de los grupos (14 personas) se valoró como óptimo para facilitar intercambio de impresiones y generar sentimiento de pertenencia entre todas las participantes.

El **vínculo** paciente-docente y paciente-paciente, en cada grupo, ha sido alto, consideramos que tiene valor terapéutico, facilita el aprendizaje, y se relaciona con una bajísima tasa de bajas.

- **La duración del curso**, y su formato semanal (2 horas semanales durante 6 semanas seguidas, con una clase de repaso un mes después de la última clase), permite impartir una dosis de PNE alta, recibida con una periodicidad óptima para interiorizar conceptos.
- **Movimiento intercalado:** durante las clases se intercalaron pequeños ejercicios de Chikung CFQ dinámico, disciplina que implica movimientos suaves, conexión mente-cuerpo; en un colectivo como el de pacientes con FM, donde el dolor y resto de síntomas llaman a evitar el movimiento, se consideró importante compartir con las alumnas actividades de despenalización del movimiento, pensando que el abordar esta actividad en un entorno seguro como es la clase grupal, facilitaría que luego las alumnas repitan los ejercicios por su cuenta en casa. Además, los ejercicios intercalados entre los contenidos hacen las clases más llevaderas, las pacientes tienden a considerar que estar sentadas en sillas sencillas durante dos horas puede ser difícilmente tolerable.

Todos estos aspectos están recogidos en el diseño de la intervención, registrada como propiedad intelectual. Consideramos que tienen un efecto positivo y serían necesarios si se quisiera implementar nuestra metodología para obtener resultados similares. Como es entendible, no hay evidencia al respecto: no existen datos que comparen la intervención con y sin estos aspectos, que nos permitan medir la efectividad del mismo contenido teórico impartido con otros formatos.

Así, consideramos que tanto el contenido de la intervención (con un marco teórico que modifica los habituales conceptos de PNE respecto a otras intervenciones), como el cuidadoso diseño del formato del curso, serían los responsables de los buenos resultados obtenidos, y explicarían la diferencia con otras intervenciones de PNE (supuestamente similares) publicadas previamente.

Cabe destacar como fortaleza de nuestro ensayo clínico, que no solo se demuestra una mejoría en todas las variables estudiadas, sino que el tamaño del efecto es moderado o alto, lo que no se ha objetivado en otros estudios previos.

Otra fortaleza es el **prolongado seguimiento** (12 meses) que permite comprobar que la mejoría se mantiene en este amplio periodo de seguimiento, como ya ha sido descrito en otras intervenciones grupales en FM (39) y que puede deberse a que lo aprendido se refuerza al aplicarlo en la vida diaria.

Además, cabría destacar como fortaleza el **número de pérdidas** durante este año de seguimiento ha sido muy reducido, hecho que refuerza la alta adherencia terapéutica.

### Limitaciones

Por otra parte, el formato de la intervención implica una serie de limitaciones, que deben ser tenidas en cuenta al interpretar los resultados: en particular, señalamos las tres siguientes: el diseño que no permite cegar ni al paciente ni al profesional, la ausencia de un grupo control con tratamiento activo y la falta de control del tratamiento farmacológico.

**El diseño abierto:** La intervención fue conocida tanto por los evaluadores como por los pacientes, por lo que no se puede excluir un sesgo de detección a favor del grupo intervención, dado el componente subjetivo de las respuestas a los cuestionarios. Destacar sin embargo que los administradores de datos y el equipo estadístico sí estaban cegados con respecto a la asignación de grupos.

**La ausencia de un grupo control con tratamiento activo** que reciba una intervención de características similares (estructura y duración) no permite evaluar si parte del efecto de la intervención fue o no específico relacionado con la atención brindada por el equipo de terapeutas, independientemente del contenido de la intervención en sí. Esta incertidumbre es frecuente en los ensayos clínicos, especialmente en los ensayos pragmáticos en los que se evalúan terapias no farmacológicas en entornos clínicos en los que la atención habitual no incluye intervenciones similares (como este estudio), y se utilizan grupos control no activos (tratamiento habitual, cuidados habituales, lista de espera) (76,83,84). Sin embargo, este enfoque aumenta la validez externa del estudio y facilita la aplicabilidad clínica de los resultados en otros entornos (85).

Una limitación adicional es la **falta de control del tratamiento farmacológico**. Esto podría considerarse un problema metodológico crítico presente en la mayoría de los ensayos clínicos que evalúan intervenciones no farmacológicas en la FM (83,84). Además, a las dificultades prácticas en el control de la medicación se suman consideraciones éticas, principalmente por la presencia de comorbilidades frecuentes que aumentan el riesgo de solapamiento de medicación. En este sentido, la posibilidad de limitar los ajustes del tratamiento podría tener un impacto negativo en la salud y la funcionalidad de los pacientes. En el presente estudio, los médicos responsables del tratamiento farmacológico de los pacientes (sus médicos tratantes) no estaban relacionados con la intervención y, por lo tanto, es poco probable que la asignación de pacientes a cualquiera de los dos brazos haya influido en los ajustes de medicación. Sin embargo, no se puede excluir el impacto de los ajustes de medicación sobre las diferencias entre ambos grupos de estudio.

Se desconoce si los pacientes de ambos grupos de estudio siguieron las recomendaciones de fisioterapia y ejercicio físico (u otras terapias complementarias) y cómo la participación en estas actividades por decisión del propio paciente podría haber influido en los resultados del estudio. Sin embargo, esta situación se da con frecuencia en otros estudios similares (58,76,86).

Otra limitación es la dificultad para medir **el impacto de las expectativas** creadas por el hecho de estar en una lista de espera de forma voluntaria, si bien este hecho ocurre en ambos brazos de la investigación. Esta situación podría generar en los que reciben la intervención una mayor predisposición al cambio (necesaria para mejorar) que contribuiría a nuestros resultados positivos. Comentamos este aspecto entre las posibles futuras líneas de investigación.

### Futuras líneas de investigación

En cuanto a las posibles futuras líneas de investigación, el presente estudio da paso a nuevas preguntas, como serían:

Cuantificar el **coste beneficio** de la intervención a nivel sanitario y de su potencial efecto beneficioso en pacientes a nivel personal y social, ya que generalmente están en edad activa y consumen numerosos recursos sanitarios, tanto públicos como privados.

También sería interesante investigar sobre la posible **relación del diseño de la intervención** (imágenes y textos elegidos, formato grupal, duración del curso, ejercicios de movimientos intercalados en el curso, diseño que permite una gran interacción entre docentes y pacientes) con los buenos resultados obtenidos, como se ha comentado anteriormente.

Finalmente, se abre el interés de **conocer el perfil del paciente no respondedor**, y las posibles causas de esta ausencia de respuesta. Pensamos que podría estar relacionado con una escasa predisposición al cambio, o la reticencia a interiorizar y experimentar los conceptos aprendidos en el curso. Tras haber realizado varios cursos con pacientes, y tras este primer estudio, consideramos este aspecto básico (la posible relación de buenos resultados con la predisposición al cambio), y creemos que debería ser objeto de futuros estudios.

En este sentido, se intuye que puede tener una importancia alta, como factor que predispone al cambio, el hecho de haberse inscrito en una lista de espera para recibir el curso, y de haber permanecido en esta lista de espera durante largo tiempo (en el caso de muchos pacientes, más de un año). Esto podría constituir un sesgo de motivación.

Otro aspecto que puede relacionarse con una menor predisposición al cambio, son los que ya se han descrito para otras situaciones clínicas como la lumbalgia crónica, y podrían actuar de manera similar en otras situaciones de dolor persistente, condicionando un peor pronóstico. Son las llamadas banderas amarillas (factores de la persona y de su entorno familiar), las banderas azules (aspectos relacionados con las condiciones laborales), las banderas naranjas (la coexistencia de patología psiquiátrica) y las banderas negras (existencia de condicionantes del entorno cultural y social que se correlacionan con un peor pronóstico clínico) (87).

Las banderas rosas serían aquellas condiciones y circunstancias del individuo que pueden mejorar el pronóstico, como deseo de permanecer activo, disfrutar de su trabajo y de su vida en general, tener creencias de que mantener la actividad y el movimiento puede mejorar el dolor y ayudarles a sentirse mejor, albergar metas alcanzables sobre el tratamiento y la recuperación (87). Entre estas metas podría estar la expectativa de mejorar gracias al curso, lo que explicaría una correlación entre estar en lista de espera y obtener buenos resultados (88).

Las futuras investigaciones por tanto deberían recoger todos estos aspectos, de cara a estudiar la relación con los resultados obtenidos, y en caso de comprobarse esta relación, poder posteriormente validarlos como ítems a recoger en las entrevistas de pacientes con FM.

Y un aspecto ulterior ocuparía la parte relativa a cómo incidir en estas banderas de pronóstico negativo, de cara a revertirlo.

Por último, sería de gran interés **conocer la evolución de los pacientes respondedores**, comprobar si se mantiene la negativización de criterios de FM durante periodos superiores al año. En este sentido, existe la petición de las alumnas de que demos algún tipo de seguimiento al curso recibido. Algo así como un canal de comunicación, de formación continuada, de reforzar conceptos. No contamos con una estructura que lo permita, pero es algo que deberíamos enfocar de cara al futuro.

### **Impacto personal en el ejercicio de la clínica diaria**

Me gustaría compartir aquí el impacto que ha tenido el conocer este marco teórico para los síntomas sin daño tisular correlacionado, en el ejercicio de la práctica clínica diaria en mi consulta de Atención Primaria en el Centro de Salud de Alango, Getxo.

Hasta hace unos años, al igual que los compañeros que me rodeaban, tenía un interés escaso por la FM, las consultas de pacientes con clínica "disfuncional" me resultaban difíciles, como suele ocurrir en estos casos, ¡y con lo frecuentes que son

en Atención Primaria! y el abordaje que hacía en estos casos era “el que siempre se ha hecho”.

El descubrir este marco teórico, de una manera casual, no buscada por mi parte, ha supuesto varios cambios que han revolucionado mi manera de trabajar en el día a día:

**Me ha dado una respuesta**, coherente con el conocimiento científico publicado (3,30,89), para todos los síntomas sin daño correlacionado, no solo para la migraña, FM y dolor persistente. En la consulta de Atención Primaria de la zona donde trabajo, un elevado porcentaje (en torno al 40-60%) de las consultas corresponden a síntomas sin daño correlacionado, o dolor persistente: astenia, cefalea, mareo, dispepsia, omalgia crónica, lumbalgia-dorsalgia-cervicalgia crónica, dismenorrea, dolor abdominal recurrente, disuria crónica, síndrome intestino irritable, etc. El no tener una respuesta clara me llevaba a no entender bien la situación, no resultar suficientemente empática con los pacientes, y no darles explicaciones ni tratamientos adecuados. El tener una respuesta me ha llevado a abordar estas consultas con interés, atender los pacientes con empatía, darles explicaciones relacionadas con lo que les ocurre, limitar las pruebas complementarias y derivaciones, y evitar medicar. Las consultas son mucho más satisfactorias para mí, y probablemente también para los pacientes. Realmente considero que, desde que conozco este marco teórico, hay un antes y un después en cómo atiendo todas estas consultas. Las consultas con pacientes que sufren, y los cursos con alumnas que sufren, son duros, nos sacan de nuestro círculo de confort; pero sin duda alguna, las docentes hemos disfrutado impartiendo el curso, como nunca, de una relación entrañable con las alumnas. Ha sido reconciliador.

Por otra parte, me ha llamado la atención el asombroso **desconocimiento** que tenemos los médicos (todas las especialidades) para diagnosticar y abordar la FM; siendo una enfermedad prevalente (2.45% de población), y siendo los pacientes con FM a menudo hiperfrecuentadores, atendemos a menudo pacientes con FM, sin conocer los criterios diagnósticos actuales, ni las recomendaciones de tratamiento actuales. Hacemos “lo que siempre se ha hecho”, recetamos fármacos sin convicción, pensando que no serán efectivos, pero haciendo

entender al paciente que, si se queja del síntoma, tendrá que asumir el tratamiento que pautamos con sus correspondientes secundarismos (28).

Me ha hecho ser consciente de cuánta **yatrogenia** cometemos los sanitarios con nuestro abordaje "convencional" (49), sin mala intención, pero con escaso ejercicio de responsabilidad: cada vez que generamos expectativas de dolor en situaciones donde no hay datos que lo justifican (en la FM y en todas las situaciones de síntoma sin daño tisular correlacionado); cada vez que medicamos con fármacos no indicados y que generan secundarismos; cada vez que damos explicaciones no fundamentadas, cada vez que sugerimos conductas evitativas, etc.

Resulta desconcertante comprobar que los pacientes depositan su confianza en nosotros (englobo profesionales sanitarios y sistema sanitario en general), nos consideran expertos, pero nosotros los sanitarios actuamos como dueños de la verdad sin contrastar lo que hacemos a diario con la evidencia científica publicada (a diferencia de lo que hacemos para tantas otras patologías, en las que sí buscamos estar a la última), llegamos a hacer lo contrario de lo indicado, y cuando el paciente cuestiona lo que hacemos, le recordamos que el experto es el sanitario... **experto ignorante** en este caso.

Por último, me ha llamado la atención y generado decepción y tristeza, ver la **reticencia al cambio del propio colectivo de sanitarios**. Parece que cuando no hay daño tisular, ni gravedad en el pronóstico, nos tomamos la libertad de no seguir las indicaciones recomendadas por las guías; y de recomendar los fármacos no indicados. Resulta llamativo la libertad con la que pautamos fármacos sin indicación, o incluso con contraindicación (opioides en el dolor crónico no tumoral). Me ha llamado la atención el que se cuestione cuál es la atención correcta, no haya interés por actualizarse en este tema, y cuando esta formación de actualización se ofrece, los médicos la declinan por resultarles de poco interés; en cambio, estos mismos médicos desean "que otro les atienda sus pacientes con FM" en lugar de actualizarse y hacerlo ellos mismo con más rigor.

En este mismo sentido, llama la atención de la reticencia de la dirección de nuestro sistema de salud, que ve con suspicacia esta nueva intervención cuando está alineada con lo que proponen las guías y genera buenos resultados en cualquiera

de los aspectos a medir, sin generar riesgos ni secundarismos ni gastos añadidos. Quizás sea por el posible efecto llamada que pueda producir y que el sistema no pueda garantizar, si todos los pacientes de la comunidad reclamaran una intervención grupal no disponible de manera generalizada.

El estudio aquí presentado ha constituido uno de los cursos ofrecidos a pacientes. Se ofrecen a pacientes voluntariamente apuntados en una lista de espera. Estos cursos llevan unos 8 años impartándose por parte de los docentes formados por María Jesús Barrenengoa. Las clases se han impartido, en la mayoría de los casos, fuera del horario laboral de los docentes. También se han realizado fuera del horario laboral la formación de los docentes, la preparación de cada curso, las prolongadas entrevistas individuales. Todo ello ha supuesto un importante desgaste para profesionales ya de por sí expuestos a una sobrecarga laboral en Atención Primaria.

### Impacto del colectivo

Desearía resaltar lo importante que ha resultado para mí el sentimiento de pertenencia al grupo de seguidores del marco teórico de Arturo Goicoechea. El interés por este marco teórico es nuestro punto en común. Constituimos un colectivo informal, multidisciplinar, de distintas procedencias (dentro y fuera de España), que se relaciona básicamente por mail, desde hace más de 6 años, y que integra varios subgrupos con actividad propia, algunos de ellos formal (uno de ellos es el grupo de trabajo de Osatzen, al que pertenezco); compartimos información teórica, artículos científicos, información sobre las distintas formas de intervención que realizan unos u otros, y difusión hacia otros sanitarios y hacia pacientes: se ha diseñado un curso online para sanitarios (grupo Polimedicado), cuya primera edición ha sido un éxito, se ha producido un documental "El dolor se aprende. Neurobiología del dolor" (Kaleko Films), con una campaña de crowdfunding (Goteo.org) para cubrir los gastos del mismo; la plataforma GoiGroup ofrece el blog de Arturo Goicoechea, presenta los libros que ha publicado y publicita cursos online y presenciales para pacientes.

Este colectivo ha constituido para mí un respaldo que me ha resultado reconfortante, y ha sido fuente de motivación.

### En tiempos del covid

Desde el inicio del covid, no podemos hacer actividades grupales. El parón impuesto nos ha dado tiempo para coger aire. Y para reconsiderar varios aspectos:

El abordaje del dolor persistente, y de los síntomas sin daño tisular correlacionado, sigue siendo el día a día, en entrevista individual en la consulta. No hacerlo en grupo es menos efectivo probablemente para las pacientes con FM que para otras afecciones (migraña, lumbalgia crónica, etc), pero es una opción válida.

Los cursos para pacientes y para sanitarios son ahora online.

Y el marco teórico nos vale ahora para abordar la astenia y la cefalea persistentes post-covid (90–93).

Nos queda por delante la ardua tarea de retomar los cursos, y de seguir formándonos e investigando.

## 6. CONCLUSIONES

- El ensayo clínico aleatorizado realizado muestra que una intervención grupal en Atención Primaria basada en PNE fue efectiva en reducir el impacto (objetivo principal), comparada con pacientes que solo recibieron el tratamiento habitual. Se cumplen así mismo todas las hipótesis secundarias: la intervención fue efectiva para reducir el dolor, la limitación funcional, la ansiedad y la depresión, y la catastrofización de las pacientes con FM que recibieron la intervención con PNE.
- El efecto del tamaño observado en las diferencias entre los grupos intervención y control fue grande/mediano para casi todos los componentes de los cuestionarios utilizados, mayor que el obtenido con otras intervenciones en pacientes con FM.
- Un mes tras la intervención ya se objetivaron mejoras significativas, y se mantuvieron a los 6 y a los 12 meses.
- La intervención sigue las recomendaciones de las guías actuales (informar, priorizar el movimiento, posponer los fármacos).
- La intervención educativa es válida para otras situaciones de dolor persistente (estudios en migraña, dolor lumbar crónico), y puede ser aplicada en formato individual, en formato abreviado, incluso en formato online; aunque es probable que, para las pacientes con FM, los resultados óptimos se obtengan con intervención presencial, reglada y grupal.
- Más investigación es necesaria para reforzar estos hallazgos y para ahondar en nuevas líneas de conocimiento.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Williams ACDC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016;157(11):2420–3.
2. IASP Terminology [Internet]. 2016. Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
3. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and Stress in a Systems Perspective: Reciprocal Neural, Endocrine, and Immune Interactions. *J Pain*. 2008;9(2):122–45.
4. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Flub E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318–28.
5. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, Girbés EL, Struyf F, Roussel N, et al. Applying Modern Pain Neuroscience in Clinical Practice: Criteria for the Classification of Central Sensitization Pain. *Pain Physician*. 2014;17(12):447–57.
6. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2007;36(6):339–56. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=17350675>
7. Ministerio de Sanidad. Fibromialgia, ministerio de sanidad, política social e igualdad (2011) [Internet]. 2011. Available from: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/fibromialgia.pdf>
8. Brauer SG, Yoon JD, Curlin FA. Physician Satisfaction in Treating Medically Unexplained Symptoms. *South Med J*. 2017;110(5):386–91.
9. Rico-Villademoros F, Postigo-Martin P, Garcia-Leiva JM, Ordoñez-Carrasco JL, Calandre EP. Patterns of pharmacologic and non-pharmacologic treatment, treatment satisfaction and perceived tolerability in patients with fibromyalgia: a patients' survey. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1):72–8.
10. Toye F, Seers K, Barker KL. Meta-ethnography to understand healthcare professionals' experience of treating adults with chronic non-malignant pain. *BMJ Open*. 2017;7(12):1–22.
11. Goicoechea A, Goicoechea I. *Unlearning Migraine*. Independently published.; 2019. 157 p.
12. Moseley GL. A pain neuromatrix approach to patients with chronic pain. *Man Ther*. 2003;8(3):130–40.
13. Melzack R. Pain mechanism: a new theory. *Science* (80- ). 1965;150(3699):971–9.
14. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999;82(Supplement):S121–6.
15. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: Past to present. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8(5):369–78.
16. García Rodríguez DF, Abud Mendoza C. Physiopathology of fibromyalgia. *Reumatol Clin*. 2020;16(3):191–4.
17. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med*. 1975;37(4):341–51.

18. Yunus MB. Primary fibromyalgia syndrome: current concepts. *Compr Ther*. 1984 Aug;10(8):21–8.
19. Holmes, GP., Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, Jones JF, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. Half read. Basically say people with symptoms of chronic EBV infection syndrome should be called CFS. *Ann Intern Med* [Internet]. 1988;108(3):387–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2829679>
20. 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 [see comments]. *Ann Intern Med* [Internet]. 1994;121(12):953–9. Available from: <http://www.biomednet.com/db/medline/95069418>
21. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett 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* [Internet]. 1990;33(2):160–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2306288>
22. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2010;62(5):600–10. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med6&NEWS=N&AN=20461783>
23. Teodoro T, Edwards MJ, Isaacs JD. A unifying theory for cognitive abnormalities in functional neurological disorders, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: Systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;1308–19.
24. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision ICD-10 : Tabular List. World Heal Organ [Internet]. 2016;1:332–45. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/icdonlineversions/en/>
25. Ministerio de Sanidad. Manual de Codificación CIE-10-ES Diagnósticos. Edición 3 . 2020 [Internet]. MINISTERIO DE SANIDAD CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL; 2019. Available from: [https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/Manual\\_Diagnost\\_3ed\\_31\\_01\\_2020.pdf](https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/Manual_Diagnost_3ed_31_01_2020.pdf)
26. Castells X. Impacto familiar, socio-laboral y económico de padecer fibromialgia. *Estudi Epiffac*. 2013;11. Available from: <http://www.infocop.es/pdf/EstudiEPIFFAC.pdf>
27. Font Gayà T, Bordoy Ferrer C, Juan Mas A, Seoane-Mato D, Álvarez Reyes F, Delgado Sánchez M, et al. Prevalence of fibromyalgia and associated factors in Spain. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2020;(1):47–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31928589>
28. Wolfe F. Criteria for fibromyalgia? What is fibromyalgia? Limitations to current concepts of fibromyalgia and fibromyalgia criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(April):3–5.
29. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):1–10.

30. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*. 2016;338(1):114–29.
31. Dantzer R. Neuroimmune interactions: From the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev*. 2018;98(1):477–504.
32. Pomares FB, Roy S, Funck T, Feier NA, Thiel A, Fitzcharles MA, et al. Upregulation of cortical GABAA receptor concentration in fibromyalgia. *Pain*. 2020;161(1):74–82.
33. Casanueva B, Belenguer R, Alegre C, Hernández JL, Pina T, Moreno-muelas J V. The Spanish version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for fibromyalgia : reliability and validity assessment. 2016;34 (suppl:S55–8.
34. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011;38(6):1113–22.
35. Walitt B, Nahin RL, Katz RS, Bergman MJ, Wolfe F. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the 2012 national health interview survey. *PLoS One*. 2015;10(9):1–16.
36. Wolfe F, Walitt BT, Rasker JJ, Katz RS, Häuser W. The Use of Polysymptomatic Distress Categories in the Evaluation of Fibromyalgia ( FM ) and FM Severity. 2015;1.
37. Sicras-Mainar A, Rejas J, Navarro R, Blanca M, Morcillo A, Larios R, et al. Treating patients with fibromyalgia in primary care settings under routine medical practice: a claim database cost and burden of illness study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):1–14.
38. Merante D, Patel S. Fibromyalgia: An Urgent Need for Harmonized, Global, and Patient-Centric Regulatory Guidance for Developing Medications for the Treatment of Pain and Associated Symptoms. *Pain Med (United States)*. 2019;20(10):2074–7.
39. Luciano J V., Guallar JA, Aguado J, López-Del-Hoyo Y, Olivan B, Magallón R, et al. Effectiveness of group acceptance and commitment therapy for fibromyalgia: A 6-month randomized controlled trial (EFFIGACT study). *Pain [Internet]*. 2014;155(4):693–702. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.12.029>
40. 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. *J Psychosom Res [Internet]*. 2013;75(6):500–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.10.010>
41. Louw A, Zimney K, Puentedura EJ, Diener I. The efficacy of pain neuroscience education on musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. *Physiother Theory Pract [Internet]*. 2016;32(5):332–55. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09593985.2016.1194646>
42. Watson JA, Ryan CG, Cooper L, Ellington D, Whittle R, Lavender M, et al. Pain Neuroscience Education for Adults With Chronic Musculoskeletal Pain: A Mixed-Methods Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 20, *Journal of Pain*. 2019.
43. Serrat M, Sanabria-Mazo JP, García-Troiteiro E, Fontcuberta A, Mateo-Canedo C, Almirall M, et al. Efficacy of a multicomponent intervention for fibromyalgia based on pain neuroscience education, exercise therapy, psychological support, and nature exposure (NAT-FM): Study protocol of a randomized controlled trial. *Int J*

- Environ Res Public Health. 2020;17(2).
44. Egle UT, Seeher C, Cattapan K. Bio-psycho-soziale Therapie bei stressinduzierten Schmerzzuständen PRAXIS - Schweizerische Rundschau für Medizin Bio-psycho-soziale Therapie bei stressinduzierten Schmerzzuständen Psychiatrische Klinik Sanatorium Kilchberg Psychiatrische Universitätsklinik. 2019;(September).
  45. Goicoechea A. SAPIENS, ma non troppo: Síntomas sin explicación médica. 2020.
  46. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA, Chiu IM. Nociceptor Sensory Neuron–Immune Interactions in Pain and Inflammation. *Trends Immunol* [Internet]. 2017;38(1):5–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2016.10.001>
  47. Chapman CR. Painful Multi-Symptom Disorders: A Systems Perspective. In: Kruger L, Light AR, editors. Boca Raton (FL); 2010.
  48. Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron* [Internet]. 2015;87(3):474–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.005>
  49. Setchell J, Costa N, Ferreira M, Makovey J, Nielsen M, Hodges PW. Individuals' explanations for their persistent or recurrent low back pain: A cross-sectional survey. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):1–9.
  50. Aguirrezabal I, Soledad M, San P De, Cobos-campos R, Orruño E, Goicoechea A, et al. Effectiveness of a primary care-based group educational intervention in the management of patients with migraine : a randomized controlled trial. 2019;
  51. Barrenengoa-Cuadra MJ, Angón-Puras LÁ, Moscosio-Cuevas JI, González-Lama J, Fernández-Luco M, Gracia-Ballarín R. Efecto de la educación en neurociencia del dolor en pacientes con fibromialgia : intervención grupal estructurada en atención primaria. *Atención Primaria* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.10.007>
  52. King R, Robinson V, Elliott-Button HL, Watson JA, Ryan CG, Martin DJ. Pain reconceptualisation after pain neurophysiology education in adults with chronic low back pain: A qualitative study. *Pain Res Manag*. 2018;2018.
  53. Louw A, Diener I, Butler DS, Puentedura EJ. The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety, and stress in chronic musculoskeletal pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92(12):2041–56.
  54. Louw Pt A, Louie E', Pt P, Forbush Pt S. Therapeutic Neuroscience Education: Teaching Patients About Pain. *Weekend Intensive Man*. 2016;
  55. Malfliet A, Kregel J, Meeus M, Danneels L, Cagnie B, Roussel N, et al. Patients With Chronic Spinal Pain Benefit From Pain Neuroscience Education Regardless the Self-Reported Signs of Central Sensitization: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Multicenter Trial. *PM R*. 2018;10(12).
  56. Puentedura EJ, Flynn T. Combining manual therapy with pain neuroscience education in the treatment of chronic low back pain: A narrative review of the literature. *Physiother Theory Pract*. 2016;32(5):408–14.
  57. Puentedura EJ, Louw A. A neuroscience approach to managing athletes with low back pain. *Phys Ther Sport*. 2012 Aug;13(3):123–33.
  58. Galán-Martín MA, Montero-Cuadrado F, Lluch-Girbes E, Coca-López MC, Mayo-Iscar A, Cuesta-Vargas A. Pain neuroscience education and physical exercise for patients with chronic spinal pain in primary healthcare: a randomised trial protocol. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2019;20(1):505. Available from:

- <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-019-2889-1>
59. Butler DS, Moseley GL. Explain Pain [Internet]. Noigroup Publications; 2003. Available from: <https://books.google.es/books?id=xZtpHLGeZl8C>
  60. Louw A, Zimney K, O’Hotto C, Hilton S. The clinical application of teaching people about pain. *Physiother Theory Pract*. 2016;32(5).
  61. Barrenengoa M, Gracia R, Martínez de la Eranueva R. Pedagogía en Neurobiología del Dolor Curso de Pacientes Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica. 2020. 188 p.
  62. Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarín MI, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit*. 2008;22(3):179–87.
  63. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): A review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 SUPPL. 39).
  64. Monterde S, Salvat I, Montull S, Fernández-ballart J. Validación de la versión española del Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rev Esp Reum*. 2004;31(9):507–13.
  65. Tan G, Jensen MP, Thornby JI, Shanti BF. Validation of the Brief Pain Inventory for Chronic Nonmalignant Pain. 2004;5(2):133–7.
  66. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2005;113(1–2):9–19.
  67. de Andres Ares J, Cruces Prado LM, Canos Verdecho MA, Penide Villanueva L, Del Valle Hoyos M, Herdman M, et al. Validation of the Short Form of the Brief Pain Inventory (BPI-SF) in Spanish Patients with Non-Cancer-Related Pain. *Pain Pract* [Internet]. 2015;15(7):643–53. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med8&NEWS=N&AN=24766769>
  68. Fries JF. The assessment of disability: From first to future principles. *Rheumatol (United Kingdom)*. 1983;22:48–58.
  69. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol*. 1993;20(12):2116—2122.
  70. Zigmond AS, Snalth RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta psychiatr. scand.* [revista en Internet] 2014 [acceso 28 de noviembre de 2019]; 64(5): 361-370. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1983;67(6):361–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6880820>
  71. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. 2003;25(4):277–83. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163834303000434>
  72. Vallejo MA, Rivera J, Esteve-Vives J, Rodríguez-Muñoz MF. Uso del cuestionario Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) para evaluar la ansiedad y la depresión en pacientes con fibromialgia. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2012;5(2):107–14.

73. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation. *Psychol Assess.* 1995;7(4):524–32.
74. García-Campayo J, Rodero B, Alda M, Sobradie N, Montero J, Moreno S. Validación de la versión española de la escala de la catastrofización ante el dolor (Pain Catastrophizing Scale) en la fibromialgia. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2008;131(13):487–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13127277>
75. Bennett R, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Zlateva G, Sadosky AB. Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire. *J Rheumatol.* 2009;36(6):1304–11.
76. Glombiewski JA, Sawyer AT, Gutermann J, Koenig K, Rief W, Hofmann SG. Psychological treatments for fibromyalgia: A meta-analysis. *Pain* [Internet]. 2010;151(2):280–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.011>
77. Häuser W, Walitt B, Fitzcharles MA, Sommer C. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1).
78. Arreola Ornelas H, Rosado Buzzo A, García L, Dorantes Aguilar J, Contreras Hernández I, Mould Quevedo JF. Análisis de coste-efectividad en el tratamiento farmacológico del síndrome de fibromialgia en México. *Reumatol Clin.* 2012;8(3):120–7.
79. Van Oosterwijck J, Meeus M, Paul L, De Schryver M, Pascal A, Lambrecht L, et al. Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial. *Clin J Pain* [Internet]. 2013;29(10):873–82. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med9&NEWS=N&AN=23370076>
80. van Ittersum MW, van Wilgen CP, van der Schans CP, Lambrecht L, Groothoff JW, Nijs J. Written pain neuroscience education in fibromyalgia: a multicenter randomized controlled trial. *Pain Pract.* 2014;14(8):689–700.
81. Amer-Cuenca JJ, Pecos-Martín D, Martínez-Meriner P, Girbés EL, Nijs J, Meeus M, et al. How Much Is Needed? Comparison of the Effectiveness of Different Pain Education Dosages in Patients with Fibromyalgia. *Pain Med.* 2019;0(0):1–12.
82. Goicoechea A. Migraña: pesadilla cerebral. DESCLEE DE BROUWER, editor. 2009. 350 p.
83. Bernardy K, Klose P, Welsch P, Häuser W. Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 22, *European Journal of Pain* (United Kingdom). 2018.
84. Häuser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbächer M, Schiltenwolf M. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Care Res.* 2009;61(2):216–24.
85. Freedland KE, Mohr DC, Davidson KW, Schwartz JE. Usual and unusual care: Existing practice control groups in randomized controlled trials of behavioral interventions. *Psychosom Med.* 2011;73(4):323–35.
86. Alda M, Luciano J V., Andrés E, Serrano-Blanco A, Rodero B, del Hoyo VL, et al. Effectiveness of cognitive behaviour therapy for the treatment of catastrophisation in patients with fibromyalgia: A randomised controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5).
87. Nicholas MK, Linton SJ, Watson PJ, Main CJ. Early identification and management

- of psychological risk factors ("yellow flags") in patients with low back pain: A reappraisal. *Phys Ther*. 2011;91(5):737–53.
88. Tracey I. Getting the pain you expect: Mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat Med* [Internet]. 2010;16(11):1277–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2229>
  89. Egle UT, Ecker-egle M, Nickel R. eine Stressverarbeitungsstörung. 2011;162(8):326–37.
  90. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2021; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33755344>
  91. Liu JWTW, de Luca RD alto., Mello Neto HO, Barcellos I. Post-COVID-19 syndrome? New daily persistent headache in the aftermath of COVID-19. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(11):753.
  92. Sampaio Rocha-Filho PA, Voss L. Persistent Headache and Persistent Anosmia Associated With COVID-19. *Headache*. 2020;60(8):1797–9.
  93. Rozen TD. Daily persistent headache after a viral illness during a worldwide pandemic may not be a new occurrence: Lessons from the 1890 Russian/Asiatic flu. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1406–9.
  94. Bennett FC, Molofsky A V. The immune system and psychiatric disease : a basic science perspective. 2019;294–307.
  95. Goicoechea A. Know Pain, no pain [Internet]. Available from: <https://arturogoicoechea.com/>

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1. Criterios diagnósticos fibromialgia (ACR 2010) = IDG + SS1 + SS2

**IDG (0-19):** Señale el número de áreas en las que ha tenido dolor en la última semana.

	Cintura escapular izq		Nalga dch		Pecho (tórax)
	Cintura escapular dch		Pierna superior izq		Abdomen
	Brazo superior izq		Pierna superior dch		Cuello
	Brazo superior dch		Pierna inferior izq		Espalda superior
	Brazo inferior izq		Pierna inferior dch		Espalda inferior
	Brazo inferior dch		Mandíbula izq		
	Nalga izq		Mandíbula dch		

**SS1 (0-9):** Indique el nivel de severidad de los siguientes síntomas durante la última semana.

0	Ningún problema
1	De leve a moderado, generalmente intermitente
2	De moderado a considerable, frecuente y de intensidad moderada
3	Severo, persistente, generalizado, con interferencia en las actividades diarias

Fatiga	0	1	2	3
Sueño no reparador	0	1	2	3
Trastornos cognitivos	0	1	2	3

**SS2 (0-3):** Señale cuáles de los siguientes síntomas padece habitualmente

(Sin síntomas = 0; De 1 a 10 síntomas = 1; De 11 a 24 síntomas = 2; De 25 a 40 síntomas = 3):

	Dolor muscular		Dolor en la parte alta del abdomen		Convulsiones
	Picores		Fatiga/cansancio extremo		Ojo seco
	Visión borrosa		S. Intestino irritable		Sequedad bucal
	Urticaria		Problemas de memoria		Pérdida de apetito
	Vómitos		Calambres en el abdomen		Erupciones, sarpullido
	Dolor de cabeza		Respiración entrecortada		Intolerancia al sol
	Dolor torácico		Pitidos al respirar, sibilancias		Trastornos auditivos
	Ansiedad		Fenómeno de Raynaud		Entumecimiento, hormigueo
	Mareos		Debilidad muscular		Caída de cabello
	Insomnio		Zumbidos en los oídos		Micción frecuente
	Depresión		Hematomas frecuentes		Micción dolorosa
	Estreñimiento		Acidez de estómago		Espasmos vesicales
	Diarrea		Aftas orales (úlceras)		Fiebre
	Náuseas		Pérdida o cambios en el gusto		

SS1 = \_\_\_\_\_ IDG = \_\_\_\_\_  
 SS2 = \_\_\_\_\_ SS = \_\_\_\_\_

## ANEXO 2. Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ)

Señale la categoría que mejor describe sus habilidades durante la última semana. Si usted nunca ha realizado alguna actividad de las preguntas, déjela en blanco.

1. ¿Durante la última semana usted pudo...?	Siempre	casi siempre	ocasional	Nunca	
Ir a la compra	0	1	2	3	
Lavar la ropa usando lavadora y secadora	0	1	2	3	
Preparar la comida	0	1	2	3	
Lavar los platos a mano	0	1	2	3	
Pasar la aspiradora por la alfombra	0	1	2	3	
Hacer las camas	0	0	1	2	3
Caminar varios centenares de metros	0	1	2	3	
Visitar amigos o parientes	0	0	1	2	3
Cuidar el jardín	0	1	2	3	
Conducir	0	1	2	3	

De los 7 días de la semana pasada, ¿cuántos se sintió bien?

1 2 3 4 5 6 7

¿Cuántos días de trabajo perdió la semana pasada por su FM? (Si no trabaja fuera de casa, no conteste a esta pregunta)

1 2 3 4 5 6 7

MARQUE EN LA LÍNEA EL PUNTO QUE MEJOR INDIQUE CÓMO SE SINTIÓ LA ÚLTIMA SEMANA

Quando trabajó, ¿cuánto afectó el dolor u otros síntomas de la FM a su capacidad para trabajar?

0-----1-----2-----3-----4-----5-----  
6-----7-----8-----9-----10  
No tuve problemas Tuve grandes dificultades

¿Hasta qué punto ha sentido dolor?

0-----1-----2-----3-----4-----5-----  
6-----7-----8-----9-----10  
No he sentido dolor intenso He sentido un dolor muy

¿Hasta qué punto se ha sentido cansado?

0-----1-----2-----3-----4-----5-----  
6-----7-----8-----9-----10  
No me he sentido cansado Me he sentido muy cansado

¿Cómo se ha sentido al levantarse por la mañana?

0-----1-----2-----3-----4-----5-----  
6-----7-----8-----9-----10  
Me he despertado descansado Me he despertado muy cansado

¿Hasta qué punto se ha sentido agarrotado?

0-----1-----2-----3-----4-----5-----  
6-----7-----8-----9-----10  
No me he sentido agarrotado Me he sentido muy agarrotado

¿Hasta qué punto se ha sentido tenso, nervioso o ansioso?

0-----1-----2-----3-----4-----5-----  
6-----7-----8-----9-----10  
No me he sentido nervioso Me he sentido muy nervioso

¿Hasta qué punto se ha sentido deprimido o triste?

0-----1-----2-----3-----4-----5-----  
6-----7-----8-----9-----10  
No me he sentido deprimido Me he sentido muy deprimido

### ANEXO 3. Inventario Breve de Dolor (BPI-sf)

Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la **INTENSIDAD MÁXIMA** de su dolor en la **última semana**:

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10  
Ningún dolor El peor dolor imaginable

La **INTENSIDAD MÍNIMA** de su dolor en la **última semana**:

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10  
Ningún dolor El peor dolor imaginable

La **INTENSIDAD MEDIA** de su dolor en la **última semana**:

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10  
Ningún dolor El peor dolor imaginable

La **INTENSIDAD** de su dolor **AHORA MISMO**:

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10  
Ningún dolor El peor dolor imaginable

Rodee con un círculo el número que mejor describa hasta qué punto el dolor lo ha afectado en los siguientes aspectos de su vida, durante la **última semana**:

**Actividad general:**

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10  
No me ha afectado Me ha afectado por completo

**Estado de ánimo:**

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10  
No me ha afectado Me ha afectado por completo

**Capacidad de caminar:**

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10  
No me ha afectado Me ha afectado por completo

**Trabajo habitual (incluye tanto el trabajo fuera de casa como las tareas domésticas)**

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10  
No me ha afectado Me ha afectado por completo

**Relaciones con otras personas:**

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10  
No me ha afectado Me ha afectado por completo

**Sueño:**

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10  
No me ha afectado Me ha afectado por completo

**Disfrutar de la vida**

0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10  
No me ha afectado Me ha afectado por completo

## ANEXO 4. Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ)

Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de....?

		Sin dificultad	Con alguna	Con mucha	Incapaz
Vestido	1) ¿Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	0	1	2	3
	2) Enjabonarse la cabeza?	0	1	2	3
Levantarse	3) Levantarse de una silla sin apoyabrazos?	0	1	2	3
	4) Acostarse y levantarse de la cama?	0	1	2	3
Comer	5) Cortar un filete de carne con cuchillo y tenedor?	0	1	2	3
	6) Abrir un cartón de leche nuevo?	0	1	2	3
	7) Servirse la bebida?	0	1	2	3
Caminar	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?	0	1	2	3
	9) Subir cinco escalones?	0	1	2	3
Higiene	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo con una toalla?	0	1	2	3
	11) Sentarse y levantarse del retrete?	0	1	2	3
	12) Ducharse?	0	1	2	3
Alcanzar	13) Coger un paquete de azúcar de 1 kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?	0	1	2	3
	14) Agacharse y recoger ropa del suelo?	0	1	2	3
Prensión	15) Abrir la puerta de un coche?	0	1	2	3
	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?	0	1	2	3
	17) Abrir y cerrar los grifos?	0	1	2	3
Otras	18) Hacer los recados y las compras?	0	1	2	3
	19) Entrar y salir de un coche?	0	1	2	3
	20) Hacer tareas de casa, como barrer o lavar los platos?	0	1	2	3

Señale para cuáles de estas actividades necesita la **ayuda de otra persona** habitualmente:

<input type="checkbox"/>	Vestirse, asearse	<input type="checkbox"/>	Alcanzar cosas	<input type="checkbox"/>	Caminar, pasear
<input type="checkbox"/>	Higiene personal	<input type="checkbox"/>	Comer	<input type="checkbox"/>	Recados y tareas de casa
<input type="checkbox"/>	Levantarse	<input type="checkbox"/>	Abrir y cerrar cosas	<input type="checkbox"/>	

Señale si utiliza alguno de estos **utensilios** habitualmente:

<input type="checkbox"/>	Bastón, muletas, andador o silla de ruedas	<input type="checkbox"/>	Cubiertos de mango ancho
<input type="checkbox"/>	Asiento o barra especial para el baño	<input type="checkbox"/>	Asiento especial para el retrete
<input type="checkbox"/>	Abridor para tarros previamente abiertos	<input type="checkbox"/>	

## ANEXO 5. Cuestionario Ansiedad y Depresión HAD

Lea cada pregunta y señale la respuesta que considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana. No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta, en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

A1) Me siento tenso, nervioso:

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

D1) Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

1. Ciertamente, igual que antes
2. No tanto como antes
3. Solamente un poco
4. Ya no disfruto con nada

A2) Siento una especie de temor, como si algo malo fuera a suceder:

3. Sí, y muy intenso
2. Sí, pero no muy intenso
1. Sí, pero no me preocupa
0. No siento nada de eso

D2) Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas

1. Igual que siempre
2. Actualmente, algo menos
3. Actualmente, mucho menos
4. Actualmente, en absoluto

A3) Tengo la cabeza llena de preocupaciones

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

D3) Me siento alegre

3. Nunca
2. Muy pocas veces
1. En algunas ocasiones
0. Gran parte del día

A4) Soy capaz de permanecer sentado, tranquilo y relajado

1. Siempre
2. A menudo
3. Raras veces
4. Nunca

D4) Me siento lento y torpe

3. Gran parte del día
2. A menudo
1. A veces
0. Nunca

A5) Experimento una desagradable sensación de "nervios y hormigueos" en el estómago

1. Nunca
2. Sólo en algunas ocasiones
3. A menudo
4. Muy a menudo

D5) He perdido el interés por mi aspecto personal

3. Completamente
2. No me cuido como debería hacerlo
1. Es posible que no me cuido como debiera
0. Me cuido como siempre lo he hecho

A6) Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme

3. Realmente mucho
2. Bastante
1. No mucho
0. En absoluto

D6) Espero las cosas con ilusión

1. Como siempre
2. Algo menos que antes
3. Mucho menos que antes
4. En absoluto

A7) Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor

3. Muy a menudo
2. Con cierta frecuencia
1. Raramente
0. Nunca

D7) Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con buen programa de radio o televisión

1. A menudo
2. Algunas veces
3. Pocas veces
4. Casi nunca

## ANEXO 6. Escala de Catastrofismo ante el Dolor (PCS-SP)

Todas las personas experimentamos situaciones de dolor en algún momento de nuestra vida. Tales experiencias pueden incluir dolor de cabeza, dolor de muelas, dolor muscular o de articulaciones. Las personas estamos a menudo expuestas a situaciones que pueden causar dolor como las enfermedades, las heridas, los tratamientos dentales o las intervenciones quirúrgicas.

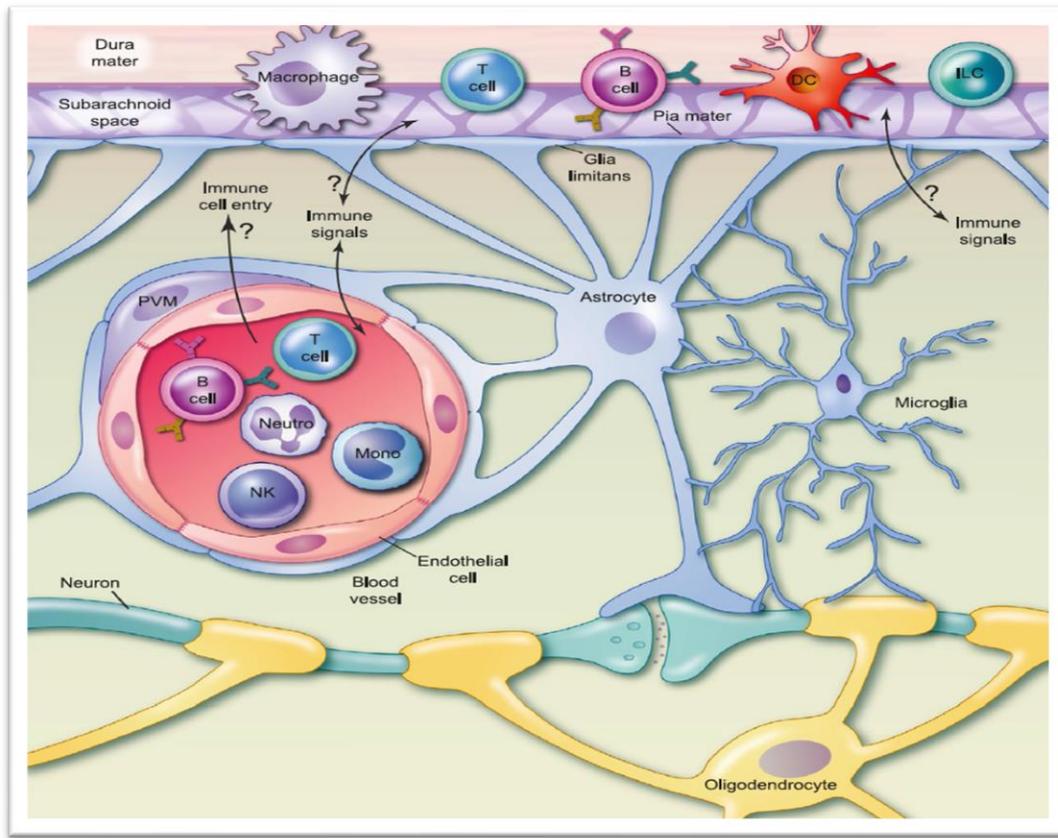
Estamos interesados en conocer el tipo de pensamientos y sentimientos que usted tiene cuando siente dolor. A continuación, se presenta una lista de 13 frases que describen diferentes pensamientos y sentimientos que pueden estar asociados al dolor. Utilizando la siguiente escala, por favor, **indique el grado en que usted tiene esos pensamientos y sentimientos cuando siente dolor.**

0: Nada en absoluto 1: Un poco 2: Moderadamente 3: Mucho 4: Todo el tiempo

**Cuando siento dolor...**

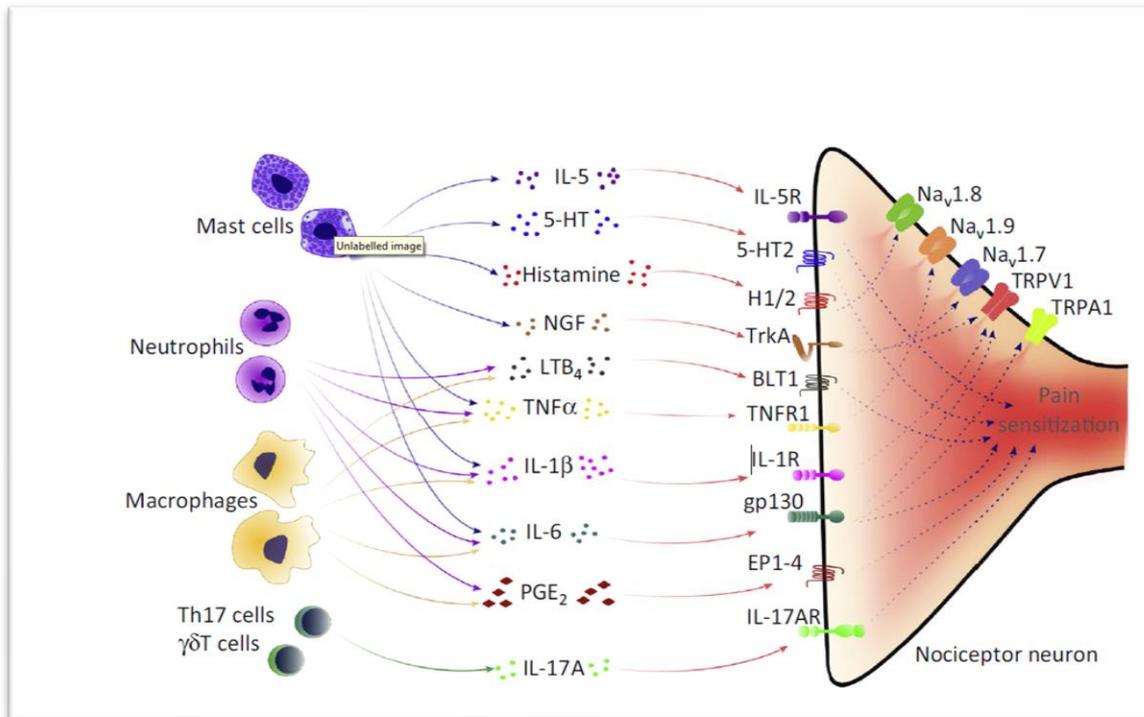
1. Estoy preocupado todo el tiempo pensando en si el dolor desaparecerá	
2. Siento que ya no puedo más	
3. Es terrible y pienso que esto nunca va a mejorar	
4. Es horrible y siento que esto es más fuerte que yo	
5. Siento que no puedo soportarlo más	
6. Temo que el dolor empeore	
7. No dejo de pensar en otras situaciones en las que experimento dolor	
8. Deseo desesperadamente que desaparezca el dolor	
9. No puedo apartar el dolor de mi mente	
10. No dejo de pensar en lo mucho que me duele	
11. No dejo de pensar en lo mucho que deseo que desaparezca el dolor	
12. No hay nada que pueda hacer para aliviar la intensidad del dolor	
13. Me pregunto si me puede pasar algo grave	
Total	

## ANEXO 7. Acerca del sistema NeuroInmune

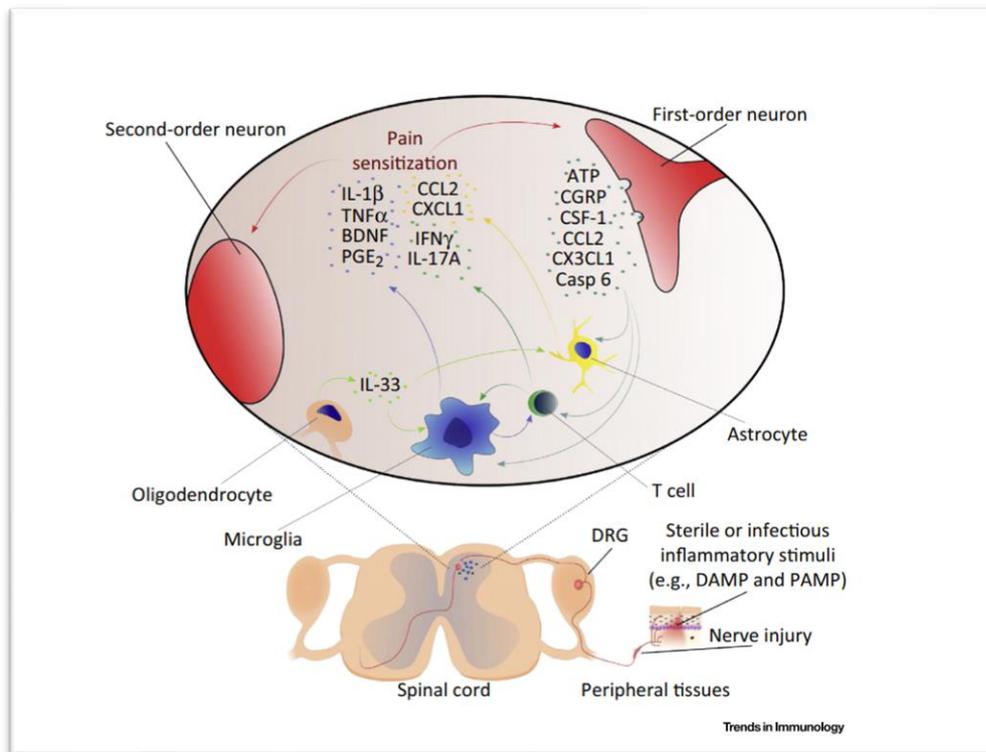


**Ilustración 1.** Tomado de Bennet y Molofsky (94). **Células inmunitarias del cerebro.** Un diverso complemento de células inmunes reside dentro y alrededor del cerebro. Los linajes linfoides y mieloides que incluyen linfocitos T, linfocitos B, células linfoides innatas (ILC), macrófagos y células dendríticas (DC) residen en las tres capas meníngeas que rodean el parénquima cerebral. Se encuentran incrustadas en la duramadre, una capa protectora fibrosa, y en el espacio subaracnoideo, por donde circula el líquido cefalorraquídeo (LCR). Las células inmunes también pueden entrar en contacto con la piamadre, una delicada capa meníngea inmediatamente adyacente al parénquima cerebral. Sus localizaciones precisas dentro de estas estructuras no se conocen de manera completa, y pueden ser dinámicas, representadas aquí conceptualmente por iconos de tipo celular que abarcan las capas meníngeas. Los macrófagos perivascuales (PVM) rodean los vasos sanguíneos que permiten que una población dinámica de células inmunes circulantes viaje a través del cerebro, incluidas las poblaciones mieloides (monocitos, granulocitos) y linfoides [células T, B y Natural Killer (NK)]. La microglía son las células inmunitarias del parénquima cerebral. Interactúan directamente con las neuronas, astrocitos y oligodendrocitos.

Aunque físicamente próximos, estos tres compartimentos inmunitarios (meninges, circulación y parénquima) son distintos y están separados por barreras que regulan activamente el flujo de moléculas y células inmunes. La circulación está separada del cerebro por la barrera hematoencefálica, compuesta por uniones estrechas entre células endoteliales cerebrales especializadas, la membrana basal endotelial y rodeada por los pies de astrocitos que forman la glía limitante, que a su vez también crea una barrera con las meninges. La señalización entre los compartimentos de células inmunitarias meníngeas, vasculares y parenquimatosas es tónicamente activa, pero está estrechamente regulada. Aún no se conoce bien cómo se comunican las señales inmunitarias a través de las barreras del SNC. Además, aunque en gran parte están ausentes durante la homeostasis, las células inmunitarias circulantes pueden ingresar en el parénquima cerebral desde la circulación en situaciones de enfermedad. Queda por conocer si lo hacen en enfermedades psiquiátricas, y cómo esto podría contribuir a su patogénesis. (94).



**Ilustración 2.** Tomado de Pinho-Ribeiro et al. (2017) (46). Las células inmunes liberan mediadores que producen la sensibilización periférica de las neuronas sensoriales nociceptoras y el dolor. Durante la inflamación, las células inmunitarias reclutadas y residentes en el tejido secretan mediadores moleculares que actúan sobre las terminales nerviosas periféricas de las neuronas nociceptoras para producir sensibilización al dolor. En estas neuronas, las vías de señalización intracelular del receptor de citocinas, lípidos y factores de crecimiento específicos conducen a la fosforilación y/o apertura de los canales iónicos Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9, TRPV1, y TRPA1, lo que conduce a una mayor generación de potencial de acción y sensibilidad al dolor. Tras la degranulación, los mastocitos liberan interleucina 5 (IL-5), serotonina (5-HT), histamina y factor de crecimiento nervioso (NGF) que actúan sobre IL-5R, 5-HT2, receptor de histamina 2 (H2), TrkA, y neuronas nociceptoras, respectivamente, para producir sensibilización al dolor. Las neuronas nociceptoras también están sensibilizadas por el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), IL-1b, e IL-6 producidos por mastocitos, macrófagos y neutrófilos. La activación del receptor 1 del TNF (TNFR1) conduce a la fosforilación de los canales Nav1.9. La activación del receptor 1 de IL-1 (IL-1R1) aumenta la expresión de TRPV1 de los nociceptores, mientras que la IL-6 se une a gp130 en los nociceptores y esto aumenta la expresión de TRPV1 y TRPA1, mejorando la respuesta al calor y a las sustancias químicas reactivas. La prostaglandina E2 (PGE2) liberada por los macrófagos y otras células inmunitarias innatas también sensibiliza a las neuronas nociceptoras a través de los receptores PGE2 1-4 (EP1-4). Las células Th17 y las células gdT también pueden sensibilizar a las neuronas nociceptoras a través de la liberación de IL-17A y la señalización neuronal de IL-17RA (46).



**Ilustración 3.** Tomado de Pinho-Ribeiro et al. (2017) (46). **La microglía y las células T median la sensibilización central del dolor en la médula espinal.** La microglía son las células inmunitarias del sistema nervioso central y tienen un papel clave en la mediación de la sensibilización al dolor central las neuronas nociceptoras aferentes primarias transducen potenciales de acción desde la periferia hasta el asta dorsal de la médula espinal, donde se producen las sinapsis entre las neuronas de primer y segundo nivel. En el dolor crónico inflamatorio o neuropático, los nociceptores liberan mediadores, que incluyen caspasa 6 (Casp 6), ATP, ligando de quimiocina 2 (CCL2), factor de necrosis tumoral (TNF), factor estimulante de colonias 1 (CSF-1) y péptido relacionado con el gen de calcitonina, que activan la microglía. La microglía produce mediadores inflamatorios que incluyen interleucina 1 (IL-1), TNF, factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF) y prostaglandina E2 (PGE2), que sensibilizan las neuronas de primer y segundo nivel. Este proceso se denomina "sensibilización espinal" y contribuye al dolor crónico. Las células T también se infiltran en la médula espinal y se comunican con las células de la microglía y las neuronas para amplificar la sensibilidad al dolor. Tras la lesión del nervio periférico, las neuronas nociceptoras aferentes primarias liberan CX3CL1 en la médula espinal, lo que induce a la microglía del asta dorsal a producir TNF, que activa los astrocitos para producir CCL2 y CXCL1, que inducen cambios en las neuronas de la médula espinal que conducen a una sensibilización central. Los oligodendrocitos producen IL-33 y se cruzan con microglía y astrocitos para aumentar la sensibilidad al dolor. Abreviaturas: DAMP: patrón molecular asociado al daño; PAMP: patrón molecular asociado a patógenos (46).

## ANEXO 8. Artículo publicado.

Effectiveness of a structured group intervention based on pain neuroscience education for patients with fibromyalgia in primary care: a multicenter randomized open-label controlled trial.

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/348887430>

# Effectiveness of a structured group intervention based on pain neuroscience education for patients with fibromyalgia in primary care: A multicentre randomized open-label controlled...

Article in *European Journal of Pain* · January 2021

DOI: 10.1002/ejp.1738

CITATIONS

0

READS

17

26 authors, including:



**Maria Muñoa**

Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea

1 PUBLICATION 0 CITATIONS

SEE PROFILE

# Effectiveness of a structured group intervention based on pain neuroscience education for patients with fibromyalgia in primary care: A multicentre randomized open-label controlled trial

María Jesús Barrenengoa-Cuadra<sup>1,2</sup> | María Muñoz-Capron-Manieux<sup>2,3,4,5</sup> |  
 Marian Fernández-Luco<sup>2,3,6</sup> | Luis Ángel Angón-Puras<sup>2,7</sup> | Ana J. Romón-Gómez<sup>2,8</sup> |  
 Mainer Azkuenaga<sup>2,9</sup> | Amaia Etxebarria<sup>2,9</sup> | Gixane Orrantia<sup>2,10</sup> | Ainhoa Pikaza<sup>2,6</sup> |  
 Lourdes Uribe-Etxebarria<sup>2,11</sup> | Ana Zorrilla<sup>2,4,5</sup> | Gorka Larrinaga<sup>12</sup> |  
 Eunáte Arana-Arri<sup>13</sup> | Rafael Gracia-Ballarín<sup>2,14</sup> | for the FIMIDOC Working Group researchers

<sup>1</sup>Primary Health Care Center Sáenz de Buruaga, Osakidetza Basque Health Service, OSI Bilbao-Basurto, Bilbao, Spain

<sup>2</sup>Working Group on Fibromyalgia, Migraine and Chronic Pain, Osatzen Sociedad Vasca de Medicina Familiar y Comunitaria, Bilbao, Spain

<sup>3</sup>Working Group on Central Hypersensitivity and Generalized Pain, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain

<sup>4</sup>Primary Health Care Center Alango, Osakidetza Basque Health Service, OSI Uribe, Getxo, Spain

<sup>5</sup>Department of Medicine, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain

<sup>6</sup>Primary Health Care Center Begoña, Osakidetza Basque Health Service, OSI Bilbao-Basurto, Bilbao, Spain

<sup>7</sup>Primary Health Care Center Areta, Osakidetza Basque Health Service, Getxo, Spain

<sup>8</sup>Pedagogía Terapéutica, Bilbao, Spain

<sup>9</sup>Department of Physical Therapy, Osakidetza Basque Health Service, OSI, Bilbao-Basurto, Spain

<sup>10</sup>Department of Physical Therapy, Osakidetza Basque Health Service, OSI Barrualde, Amurrio, Spain

<sup>11</sup>Primary Health Care Center Bidezabal, Osakidetza Basque Health Service, Getxo, Spain

<sup>12</sup>Department of Nursing, Faculty of Medicine and Nursing, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain

<sup>13</sup>Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain

<sup>14</sup>Primary Health Care Center Amurrio, Osakidetza Basque Health Service, OSI Barrualde, Amurrio, Spain

## Correspondence

María Muñoz-Capron-Manieux, C/ Luis Bilbao Libano 30A-6ºB, E-48940 Leioa, Spain.  
 Email: maria.munoa@ehu.eus

## Abstract

**Background:** There has been increased interest in pain neuroscience education (PNE) as a therapeutic approach for the management of fibromyalgia (FM).

**Methods:** A multicentre randomized, open-label, controlled trial was conducted to assess the effectiveness of a structured group intervention based on PNE in patients with FM. A total of 139 patients were included in the study and randomized to the intervention group (7 group sessions of education in neurobiology of pain) or to the control group (treatment as usual only). The primary outcome was the improvement

Members of the FIMIDOC Working Group (Osatzen Working Group on Fibromyalgia, Migraine and Chronic Pain) researchers who participated in the study: M.J. Barrenengoa-Cuadra, M. Muñoz-Capron-Manieux, R. Gracia-Ballarín, M. Fernández-Luco, L. A. Angón-Puras, A.J. Romón-Gómez, M. Azkuenaga, A. Etxebarria, G. Orrantia, A. Pikaza, L. Uribe-Etxebarria and A. Zorrilla

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 The Authors. European Journal of Pain published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of European Pain Federation - EFIC®.

### Funding information

None of the authors received any funding to support this work. Partial reduction of routine work tasks of the principal investigator, MJ Barrenengoa-Cuadra, was supported by a grant from OSI Bilbao Basurto Osakidetza, Basque country, Spain (the grant was paid to the Health Service to substitute MJ Barrenengoa-Cuadra while research work).

of functional status and pain measured with the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), and secondary outcomes were the reduction in the impact of pain and other symptoms (catastrophizing, anxiety and depression) and number of patients reaching no worse than moderate functional impairment (FIQ score <39). Differences between groups were calculated by linear mixed-effects (intention-to-treat approach) and mediational models through path analyses.

**Results:** At 1 year, improvements in FIQ scores were higher in the intervention group with moderate or high effect size, and decreases of  $\geq 20\%$  in 69.1% of patients (20.9% in the control group) and of  $\geq 50\%$  in 39.7% (4.5% in the control group). Also, 52.9% of patients had a FIQ <39 points (13.4% in the control group).

**Conclusions:** In this sample of patients with FM, the improvement in quality of life and control of symptoms obtained by adding a PNE intervention showed promising results, equalling or surpassing previously reported outcomes.

**Significance:** A structured group intervention based on pain neuroscience education for 1 year in patients with fibromyalgia was associated with significant amelioration of the impact of the disease on scores of the Fibromyalgia Impact Questionnaire, the Health Assessment Questionnaire, the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Pain Catastrophizing Scale and the Polysymptomatic Distress Scale as compared with only treatment as usual. These findings are clinically relevant considering the challenges posed by fibromyalgia to clinicians and patients alike.

## 1 | INTRODUCTION

Fibromyalgia (FM), a disorder of chronic widespread pain accompanied by numerous other symptoms that causes significant functional impairment, is currently considered to fall under the umbrella of central sensitivity syndromes. In these syndromes, there is an amplification of sensory stimuli and a permanent activation of the alarm system, with sustained motor, autonomic and neuroendocrine reactions (Hawkins, 2013; Yunus, 2007). At present, there are no medications with FM-specific approval in Europe, and therapies are focused on the relief of symptoms and improvement of quality of life and functioning (Macfarlane et al., 2017). Nonpharmacological interventions, such as physical exercise (Bidonde et al., 2017) and cognitive behavioural therapy (Bernardy et al., 2018), have provided evidence-based benefits (García et al., 2018) and are recommended by guidelines (Macfarlane et al., 2017).

Recently, growing evidence supports the use of pain neuroscience education (PNE) as an educational strategy that focuses on teaching subjects especially those with chronic pain, about the neurobiological and neurophysiological processes involved in their pain experience (Brodal, 2017; Butler & Moseley, 2003; Geneen et al., 2015; Gifford, 1998; Gomez-Arguelles et al., 2018; Moseley, 2003b). Knowing and understanding the mechanisms behind the perception of pain may reduce the assessment of threat and change the patient's cognition of the pain process and the attitudes related to it (Moseley, 2003a, 2003b).

The use of PNE in patients with FM has shown promising results (Amer-Cuenca et al., 2019; Van Ittersum et al., 2014; Van Oosterwijck et al., 2013) but the reported experience is still limited. This randomized controlled clinical trial investigated the effectiveness of a structured group intervention based on PNE for improving pain and functioning in patients with FM as compared with treatment as usual.

## 2 | METHODS

### 2.1 | Trial design

We conducted a multicentre, randomized, open-label, controlled trial in the primary care setting at the Basque country in Spain. The main goal of the study was to evaluate the effectiveness at 1 year of a structured education intervention in neurobiology of pain in patients diagnosed with FM as compared with a control group of patients that continued only with their usual treatments. The time frame of the study was 1 year. All patients provided written informed consent before enrolment. The study protocol was designed following the SPIRIT statement (<https://www.spirit-statement.org/>) and was approved by the Ethics Committee of the Basque country (file no. PI2016097). This trial was registered at ClinicalTrials.gov (identifier NCT03947502).

## 2.2 | Patients

Participants in the study were male and female patients aged 18 years or older who had been previously diagnosed with FM by their attending physicians (e.g. rheumatologists, specialists in internal medicine, general practitioners, etc.) in any health care setting. The electronic databases of patients with FM included in the waiting lists for appointments in five primary health care centres in the area of Bilbao (Basque country, Spain) were used for the selection of patients. Eligible patients were initially contacted by telephone and were informed regarding the purpose and characteristics of the study; those who agreed were appointed for an initial (enrolment) visit at the primary health care centre. At this visit, a member of the research team confirmed the diagnosis of FM according to 2010 diagnostic criteria of the American College of Rheumatology (Wolfe et al., 2010) (i.e. widespread pain index (WPI)  $\geq 7$  and symptom severity (SS) score  $\geq 5$  or WPI 3–6 and SS  $\geq 9$ , presence of symptoms at a similar level for at least 3 months and absence of any disorder that would otherwise explain the pain) and reviewed the exclusion criteria, which were cognitive impairment or psychiatric disorders that prevented to complete the study questionnaires. Full details of the study were provided and enrolled patients signed the written informed consent.

## 2.3 | Randomization

After written informed consent was obtained, enrolled patients were randomized to 1 of 2 treatment groups. Randomization was performed by the statistical team with the software nQuery Advisor version 7.0 (Statistical Solutions, Boston, MA, USA). The randomization list generated by this process was concealed and safeguarded by the statistical team. The research team and treating physicians did not have access to this list. Allocation concealment was maintained by the use of sequentially numbered opaque envelopes containing a letter A (experimental group) or B (control group), following the randomization list and were opened by the therapists who performed the intervention after enrolment. Each study arm was subsequently subdivided into five subgroups, each of them (an intervention subgroup and control subgroup) assigned to the five participating centres. Patients assigned to the intervention arm received a structured pedagogical group intervention based on PNE and patients randomized to both groups (intervention and control) continued with their usual treatments. Neither the patients nor the evaluators were blinded to the treatment allocation. However, data managers and the statistical team were blinded.

## 2.4 | Intervention

The theoretical framework of the educational intervention is based on PNE to address chronic pain, providing extensive explanations of neurobiology and neurophysiology adapted for FM patients (Butler & Moseley, 2003; Goicoechea & Echávarri, 2009; Goicoechea & Goicoechea, 2019; Louw Pt et al. 2016). Briefly, the purpose is to make the person aware that there are unconscious automatic mechanisms involved in the learning processes, sensitization and acquisition of beliefs about pain that can be modulated through conscious behaviour. Active participation of the patient is proposed in the process of central nervous system (CNS) desensitization with his/her attention fostered with the aim of weakening the neuronal connections that comprise the pain neuromatrix, and establishing new connections thanks to neuroplasticity. Likewise, improvement of proprioception was attempted with exercises of conscious movement. Work was based on the hypothesis of the importance of the information handled by the CNS in the threat assessment process as a determining factor in the appearance and maintenance of the pain disorder. This threat assessment is favoured by unconscious nociceptive learning throughout life, such as the alarmist culture, the presence of pain models in the surroundings and the information given by expert professionals as sensitizing factors.

Patients were divided into five subgroups of 14 patients each. The intervention consisted of six 2-hr weekly classes taught by a multidisciplinary team of two or three experienced therapists trained in teaching educational interventions to patients with FM, followed by a seventh reinforcement class a month later. Therapists who delivered the intervention taught the content of each class with the aid of audio-visual material. Interspersed in the neurobiology topic were short exercises of conscious movement. After each class, supporting material was sent to patients by email. The content of the classes (Barrenengoa, Gracia, & Martínez de la Eranueva, 2020) is summarized in the Supplementary material. PNE was not associated with physical therapy or use of physical exercises and sport, although patients were motivated in this direction during the sessions.

Patients both in the intervention and control groups continued with their usual treatments, with medication adjustments made at follow-up visits when necessary by their attending physicians (different from the researchers of the study). In Spain, the usual treatment for patients with FM is mainly pharmacological and adjusted to the symptomatic profile of each individual patient, mostly including antidepressants, antiepileptics and opioid and nonopioid analgesics. Exercise tailored to the patients' physical limitations are usually recommended based on recommendations of scientific societies summarized in a document issued by the Spanish Ministry of Health (Ministerio de Sanidad, 2011).

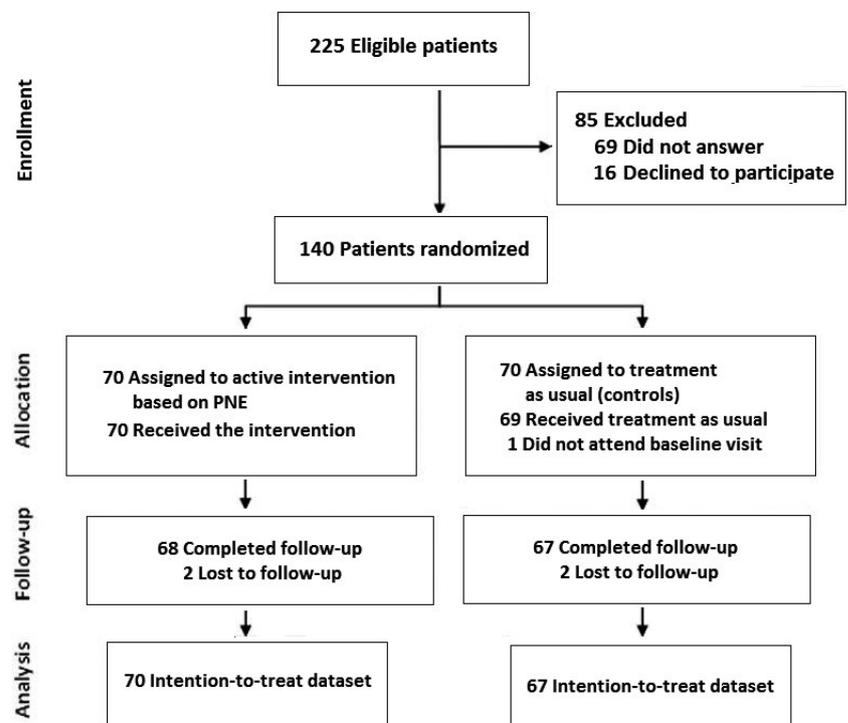
## 2.5 | Study procedures and data collection

The study included a baseline visit, a visit after treatment (1 month) and follow-up visits at 6 and 12 months. At the baseline visit, clinical history of pain was made, demographics and clinical data were recorded, and the study questionnaires were completed. At follow-up visits, clinical data were recorded and study questionnaires were also completed. Visits lasted about 45 min except for the baseline visit in patients assigned to the intervention arm, in which personal and familial history of pain was specifically recorded and lasted about 90 min.

Data collected for each patient included demographics (age, gender); civil status; number of children; education level (categorized as ‘up to secondary school’ and ‘higher level’); employment status; age at diagnosis of FM; socioeconomic deprivation index (computed by the Health Research Service of the Basque country from 2011 census of population and housing (Domínguez-Berjón et al., 2008) and divided into quintiles); the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) (Burckhardt et al., 1991); the Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) (Tan et al., 2004); the Health Assessment Questionnaire (HAQ) (Fries, 1983); the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond et al., 2014); the Pain Catastrophizing Scale (PCS) (Sullivan et al., 1995); the WPI (Wolfe et al., 2010); the SS score (Wolfe et al., 2010); the Polysymptomatic Distress Scale (PSD) (Wolfe et al., 2013) and adverse events in response to direct questioning.

The FIQ is composed of 10 items. The first item contains 11 questions related to physical functioning (each question

is rated on a 4-point Likert-type scale). Items 2 and 3 ask the patient to mark the number of days they felt well and the number of days they were unable to work because of FM symptoms. Items 4 through 10 are horizontal linear scales marked in 10 increments on which the patient rates work difficulty, pain, fatigue, morning tiredness, stiffness, anxiety and depression. The maximum possible score is 100, with the higher the score, the greater impairment. The BPI-SF is an 11-item scale that assesses the severity or intensity of pain and its impact on functioning or interference, with 4 BPI severity items and 7 BPI interference items (Tan et al., 2004). Higher scores indicate greater severity and interference. The HAQ, developed for the assessment of disability in patients with rheumatoid arthritis, is composed of 20 questions concerning activities of daily living and 14 questions relating to the use of aids and devices. Higher scores mean more severe symptoms. The HADS consists of two subscales, anxiety and depression (7 items for each subscale), with higher scores indicating the most severe symptoms. The PCS consists of 13 items with three subscales (magnification, rumination and helplessness) and scored from 0 to 4, resulting in a total possible score of 52. The higher the score, the more catastrophizing thoughts are present. The WPI quantifies the extent of bodily pain on a 0–19 scale by asking patients if they have had pain or tenderness in 19 different body regions over the past week, with each painful or tender region scoring 1 point. The SS final score is the sum of the fatigue, nonrestorative sleep and cognitive symptom scores in addition to ‘other symptoms’ score, with a final score ranging between 0 and 12. The sum of the WPI and the SS score constitutes



**FIGURE 1** Flow diagram of the study population

**TABLE 1** Baseline characteristics of the study population

Variable	Intervention group (n = 70)	Control group (n = 69)	P value
Gender (N [%])			
Males	2 (2.9)	6 (8.7)	0.139
Females	68 (97.1)	63 (91.3)	
Age, years (mean [SD])	52.3 (9.2)	51.4 (10.2)	0.845
Civil status (N [%])			
Single	10 (14.3)	12 (17.4)	0.725
Married/with partner	49 (70)	46 (66.7)	
Widowed	1 (1.4)	0	
Separate/divorced	10 (14.3)	11 (15.9)	
Number of children (N [%])			
None	17 (24.3)	16 (23.2)	0.560
1	22 (31.4)	15 (21.7)	
2	26 (37.1)	32 (46.4)	
≥3	5 (7.1)	6 (8.7)	
Education level (N [%])			
Up to secondary school	44 (62.9)	46 (66.7)	0.638
Higher	26 (37.1)	23 (33.3)	
Deprivation index (N [%])			
1–2	29 (47.5)	21 (31.3)	0.168
3	9 (14.8)	14 (20.9)	
4–5	23 (37.7)	32 (47.8)	
Employment status (N [%])			
Retired/invalidity	10 (14.3)	7 (10.1)	0.868
Unemployed/sick leave	23 (32.9)	26 (37.7)	
Active	29 (41.4)	28 (40.6)	
Unpaid housework	8 (11.4)	8 (11.6)	
Age at diagnosis of FM, years (N [%])			
≤14	7 (10)	5 (7.2)	0.690
15–24	15 (21.4)	16 (23.2)	
25–34	16 (22.9)	18 (26.1)	
35–44	20 (28.6)	22 (31.9)	
45–54	7 (10)	7 (10)	
55–64	2 (2.9)	1 (1.4)	
Patients with Pharmacological treatment, (N [%]). See also Figure 2	66 (94.28)	64 (92.75)	0.714

(Continues)

**TABLE 1** (Continued)

Variable	Intervention group (n = 70)	Control group (n = 69)	P value
Antidepressants	33 (47.14)	32 (46.38)	0.928
Anticonvulsants	38 (54.28)	37 (53.62)	0.938
Total analgesics	57 (81.43)	58 (84.06)	0.682
Opioid analgesics	23 (32.86)	23 (33.33)	0.952

the fibromyalgians scale or PSD, a measure of physical and psychological symptom intensity (distress) that can be applied to subjects regardless of disease. The study questionnaires were administered by the therapists at each study visit using the Spanish validated version of the FIQ (Monterde et al., 2004), BPI-SF (Arreola Ornelas et al., 2012), HAQ (Esteve-Vives et al., 1993), HADS (Vallejo et al., 2012) and PCS (García Campayo et al., 2008).

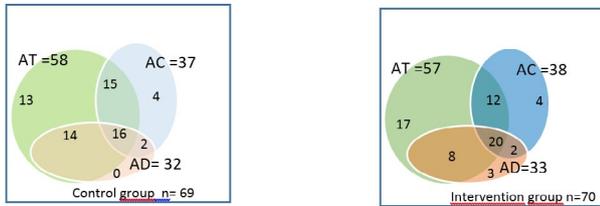
## 2.6 | Outcomes

The primary outcome was the decrease in FIQ scores at the end of the study as compared with baseline in patients undergoing the intervention versus controls. Secondary outcomes were the decreases in BPI-SF, HAQ, HADS, PCS and PSD as well the percentage of responders and nonresponders in the two study groups according to a ≥20% reduction in the FIQ score from baseline to the end of the study, ≥50% reduction in the FIQ score from baseline to the end of the study and number of patients reaching no worse than moderate functional impairment (FIQ score <39) (Luciano et al., 2014).

Losses were defined as participants who did not attend more than 50% of the classes and/or those who failed to attend the follow-up visit at 12 months.

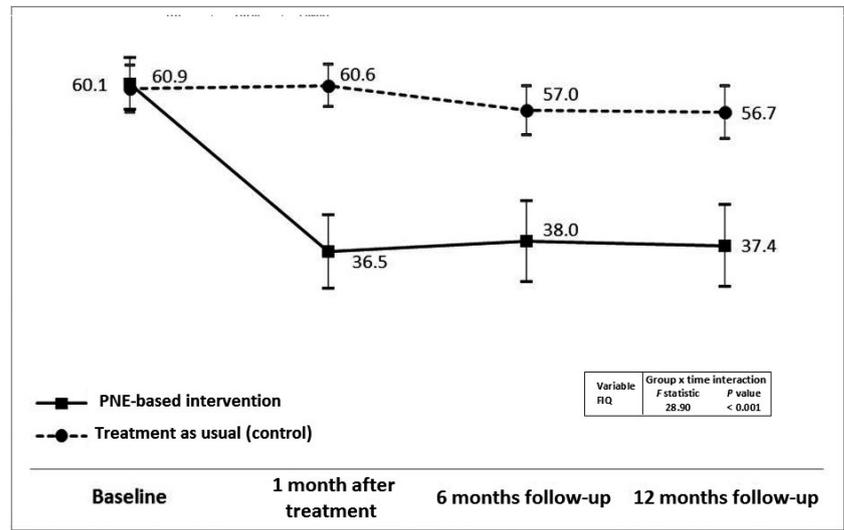
## 2.7 | Statistical analysis

Based on a medium effect size of 0.52 for functional status of the FIQ reported in a previous meta-analysis of psychological treatments for FM (Glombiewski et al., 2010), a sample size of 70 patients per group was needed to achieve a 5% two-sided significance level and 80% power while accounting for a maximum loss rate of 20%. Categorical variables were compared with the chi-square test or the Fisher's exact test, and continuous variables with the Student's *t* test, the analysis of variance (ANOVA) or the Mann-Whitney *U* test according to the conditions of application. The Bonferroni's correction was used to adjust in multiple pairwise comparisons. Main analyses of effectiveness were performed in the intention-to-treat (ITT) dataset; missing data were handled with imputation. Linear mixed-effect regression models were used to assess differences in the study variables between the



**FIGURE 2** Details of pharmacological treatment in the study groups. No pharmacological treatment, intervention group,  $n = 4$ , control group,  $n = 5$  (AT, analgesics total, AC, anticonvulsants, AD, antidepressants)

**FIGURE 3** Changes of FIQ scores during the study period



**TABLE 2** Changes of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) during the study period

FIQ items	Baseline			End of therapy (1 month)	
	PNE-based intervention mean (SD)	Treatment as usual mean (SD)	Cohen's <i>d</i> ES (95% CI)	PNE-based intervention mean (SD)	Treatment as usual mean (SD)
Physical functioning	3.6 (2.4)	3.6 (2.4)	0.00 (-0.001-0.01)	1.4 (1.7)	1.4 (2.4)
Days felt good	8.3 (2.9)	8.3 (2.4)	0.07 (-0.01-0.19)	4.5 (3.7)	8.7 (2.2)
Pain influencing work	6.1 (2.0)	5.9 (2.2)	0.09 (-0.002-0.21)	3.3 (3.5)	6.9 (2.3)
Pain	7.3 (2.3)	7.2 (2.0)	0.04 (-0.02-0.11)	5.0 (2.8)	7.6 (1.7)
Fatigue	8.2 (1.9)	8.1 (1.9)	0.05 (-0.02-0.14)	5.1 (3.1)	8.1 (1.8)
Morning tiredness	7.9 (2.2)	7.8 (2.5)	0.04 (-0.02-0.12)	5.0 (3.5)	8.0 (2.0)
Stiffness	7.4 (2.8)	7.2 (2.7)	0.07 (-0.01-0.18)	4.0 (3.2)	6.9 (3.0)
Anxiety	7.0 (2.6)	7.3 (2.4)	0.12 (0.01-0.26)	4.7 (3.3)	6.9 (3.0)
Depression	6.7 (3.0)	6.7 (3.0)	0.00 (-0.001-0.01)	3.5 (3.4)	6.5 (3.0)
FIQ total score	60.9 (15.3)	60.1 (13.8)	0.05 (-0.02-0.14)	36.5 (21.8)	60.6 (12.8)

Note: PNE, pain Neurobiology Education; SD, standard deviation; ES, effect size; CI, confidence interval.

intervention and control groups (response variable: score of each study questionnaire at follow-up; explanatory variables: baseline score, group, time and interaction between group and time). The effect size was evaluated using Cohen's  $d$  ( $d = 0.20$  small,  $d = 0.50$  medium and  $d = 0.80$  large effect sizes respectively). The absolute risk reduction (ARR) with the 95% confidence interval (CI) and number needed to treat (NNT) with the intervention to achieve response for a FIQ score reduction  $\geq 20\%$  and  $\geq 50\%$ , and FIQ total score  $< 39$  were also calculated. Statistical significance was set

at  $p < .05$ . SPSS version 23.0 and SAS version 9.3 (SAS Institute) were used for statistical analysis.

### 3 | RESULTS

From a total of 225 eligible patients diagnosed with FM, 156 (69.3%) were contacted by phone and 140 (89%) of them agreed to participate in the study. The remaining 16 patients refused for several reasons including working, maternity, surgical procedure or hospital admission. As shown in the flow diagram of the study population (Figure 1), of the 140 patients randomized, 70 were assigned to the intervention group and 70 to the control group. One patient in the control group did not attend the baseline visit. At follow-up, two patients from each group were lost (did not attend at least 50% of classes and/or the 12-month follow-up). The ITT dataset included 70 patients in the intervention group (97.1%,  $n = 68$ , completed the study) and 69 in the control group (95.7%,  $n = 67$ , completed the study). More than 90% of patients were women with a mean age of 51.9 years. As shown in Table 1, significant differences in baseline characteristics of patients between the two study groups were not found. Differences in the use of pharmacological medications were not found. Details of pharmacological treatment regarding the number of patients treated with total analgesics, anticonvulsants and antidepressants are shown in Figure 2.

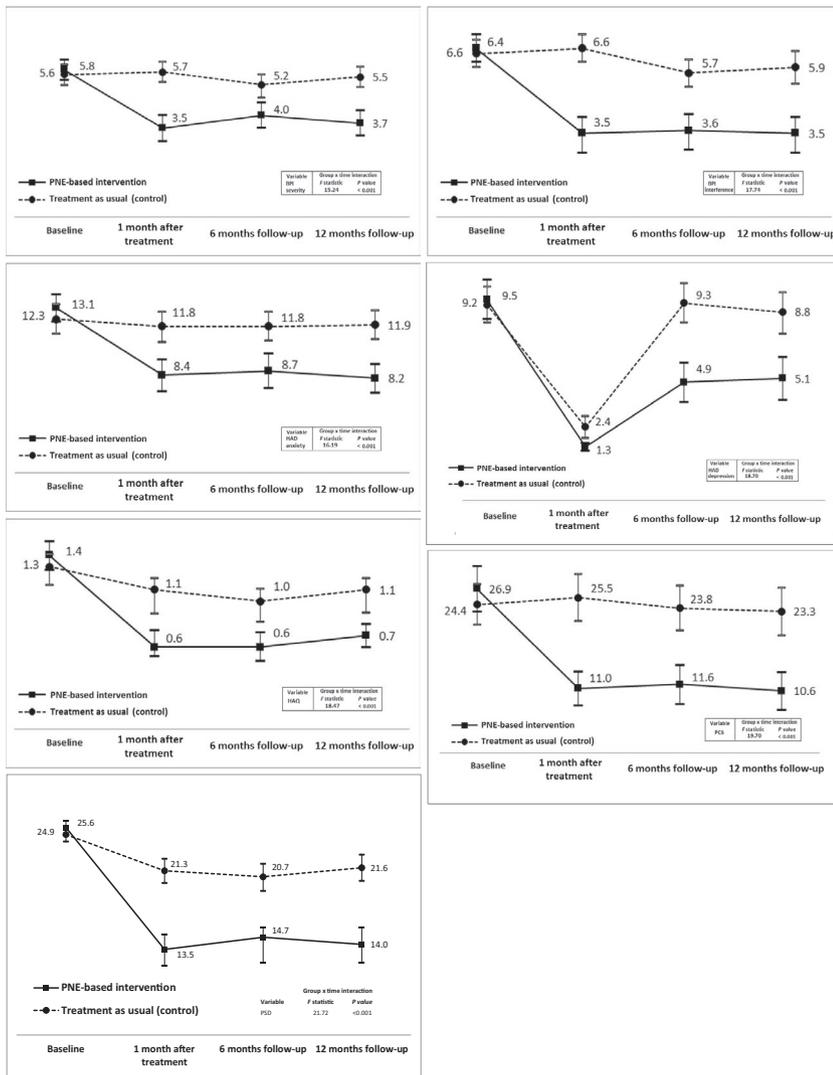
#### 3.1 | Primary outcome

As shown in Figure 3, the intervention was significantly more effective than treatment as usual for improving mean total score of the FIQ ( $p < .001$ ). The comparison of results in the different items of the FIQ instrument between the intervention and the control groups showed large effect sizes in all dimensions and in the total score, except for a medium effect size for anxiety (Table 2). At 12 months, the effect sizes of the differences between the intervention and the control groups were large for pain, fatigue, morning tiredness, anxiety and FIQ total score, and medium for the remaining dimensions.

#### 3.2 | Secondary outcomes

The intervention was also more effective than treatment as usual with differences in BPI (severity and interference), HAD (anxiety and depression), HAQ, PCS and PSD (Figure 4). As shown in Table 3, the effect size of the intervention after 1 month of treatment was large in all questionnaires, except for the HAD subscale depression in which the effect size was medium. At the end of the study, after 12 months, the effect size of the intervention was large in all questionnaires, except for medium effect sizes in HAD subscale anxiety and HAQ.

Cohen's <i>d</i> ES (95% CI)	Follow-up (6 months)		Cohen's <i>d</i> ES (95% CI)	Follow-up (12 months)		Cohen's <i>d</i> ES (95% CI)
	PNE-based intervention mean (SD)	Treatment as usual mean (SD)		PNE-based intervention mean (SD)	Treatment as usual mean (SD)	
0.96 (0.59–1.55)	1.5 (1.8)	3.4 (2.4)	0.89 (0.54–1.45)	1.6 (1.9)	3.2 (2.4)	0.74 (0.43–1.22)
1.38 (0.89–2.18)	5.0 (4.0)	8.5 (2.5)	1.05 (0.66–1.69)	5.3 (3.9)	8.0 (2.9)	0.78 (0.46–1.29)
1.21 (0.78–1.94)	3.0 (3.2)	5.8 (2.6)	0.96 (0.59–1.55)	3.4 (3.2)	5.4 (2.6)	0.68 (0.39–1.39)
1.22 (0.71–1.79)	5.1 (2.9)	6.6 (2.3)	0.57 (0.31–0.97)	4.9 (2.8)	7.3 (2.0)	0.98 (0.61–1.59)
1.18 (0.75–1.89)	5.2 (3.4)	7.6 (1.8)	0.88 (0.53–1.43)	5.1 (3.3)	7.4 (1.9)	0.85 (0.51–1.39)
1.05 (0.66–1.69)	5.0 (3.6)	7.4 (2.5)	0.77 (0.45–1.27)	4.7 (3.2)	7.0 (2.5)	0.80 (0.47–1.31)
0.93 (0.57–1.51)	4.8 (3.4)	6.5 (2.7)	0.65 (0.37–1.09)	4.3 (3.4)	6.4 (2.7)	0.68 (0.39–1.13)
0.69 (0.39–1.16)	4.5 (3.4)	6.7 (2.6)	0.73 (0.42–1.20)	4.5 (3.5)	7.0 (2.5)	0.82 (0.49–1.34)
0.93 (0.57–1.51)	3.7 (3.6)	6.4 (2.9)	0.82 (0.49–1.35)	3.9 (3.6)	6.1 (3.1)	0.65 (0.37–1.09)
1.35 (0.88–2.14)	38.0 (24.2)	57.0 (14.3)	0.95 (0.59–1.55)	37.4 (24.1)	56.7 (15.6)	0.95 (0.58–1.54)



**FIGURE 4** Changes of scores in the BPI-SF severity and interference, HAD anxiety and depression, HAQ, PCS and PSD scales during the study period

**TABLE 3** Changes of the Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF), the Health Assessment Questionnaire (HAQ), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Pain Catastrophizing Scale (PCS), the Widespread Pain Index (WPI), the Symptom Severity (SS) and the Polysymptomatic Distress Scale (PSD) during the study period

Questionnaires	Baseline			End of therapy (1 month)		
	PNE-based intervention mean (SD)	Treatment as usual mean (SD)	Cohen's d ES (95% CI)	PNE-based intervention mean (SD)	Treatment as usual mean (SD)	Cohen's d ES (95% CI)
BPI severity	5.8 (1.7)	5.6 (1.7)	0.12 (-0.02-0.11)	3.5 (1.9)	5.7 (1.7)	1.22 (0.78-1.94)
BPI interference	6.6 (2.2)	6.4 (2.2)	0.09 (-0.004-0.21)	3.5 (2.7)	6.6 (2.2)	1.25 (0.81-2.00)
HDA anxiety	13.1 (3.9)	12.3 (4.2)	0.19 (0.05-0.38)	8.4 (4.6)	11.8 (4.3)	0.76 (0.45-1.25)
HDA depression	9.5 (4.4)	9.2 (4.0)	0.07 (-0.01-0.17)	1.3 (0.9)	2.4 (2.4)	0.60 (0.33-1.01)
HAQ	1.4 (0.5)	1.3 (0.6)	0.18 (0.04-0.36)	0.6 (0.5)	1.1 (0.6)	0.90 (0.55-1.47)
PCS	26.9 (14.6)	24.4 (13.0)	0.18 (0.04-0.3)	11.0 (11.3)	25.5 (15.7)	1.06 (0.66-1.70)
PSD	25.6 (2.8)	24.9 (3.1)	0.23 (0.07-0.4)	13.5 (6.4)	21.3 (5.1)	1.34 (0.9-2.1)
WPI	17.3 (2.2)	16.6 (2.5)	0.30 (0.1-0.5)	8.3 (4.5)	13.4 (3.9)	0.21 (0.06-0.4)
SS	8.3 (1.0)	8.3 (1.0)	0	5.2 (2.5)	7.9 (1.9)	1.22 (0.8-1.9)

Note: PNE: pain neurobiology education; SD: standard deviation; ES: effect size; CI: confidence interval.

The number of responders with a reduction in the total FIQ score  $\geq 20\%$  and  $\geq 50\%$ , and FIQ score  $< 39$  points was significantly higher ( $p < .001$ ) in the intervention group as compared with controls at each time point of the study (Table 4). Also, the intervention was associated with ARR of 49.7% (95% CI 37.3–65.9) and NNT of 2.01 (95% CI 1.99–2.03) for a  $\geq 20\%$  reduction in the total FIQ score, ARR of 35.2% (95% CI 34.8–35.6) and NNT of 2.83 (95% CI 2.80–2.87) for a  $\geq 50\%$  reduction in total FIQ score, and ARR of 39.5% (95% CI 39–39.9) and NNT of 2.53 (95% CI 2.50–2.56) for a total FIQ score  $< 39$ .

## 4 | DISCUSSION

This randomized controlled trial shows that a structured group intervention based on PNE was effective in reducing the impact of FM on pain, anxiety and catastrophizing thoughts as compared with treatment as usual only. Significant improvements were already seen after 1 month of treatment and were sustained over the 6-month and 12-month follow-up periods.

The effect sizes for the difference between the intervention control groups were large/medium for almost of components of the study questionnaires, particularly pain, fatigue and morning tiredness of the FIQ, pain severity and interference of the BPI-SF, anxiety of the HAD and catastrophism of the PCS. These findings are clinically relevant and confirm data of a before-and-after study carried out in 85 patients with FM and previously reported by our group (Barrenengoa-Cuadra et al., 2021). In a randomized controlled trial, a similar primary care-based group educational intervention adapted to migraine

compared to the routine medical care was effective in preventing migraine attacks and cost-effective in reducing the need for pharmacological treatment (Aguirrezabal et al., 2019).

In a cost-effectiveness analysis of pharmacological treatment options in FM, the use of pregabalin was associated with a reduction in FIQ total score  $\geq 30\%$  in 31.6% of the cases (Arreola Ornelas et al., 2012), whereas in our study, a reduction of  $\geq 50\%$  was achieved in 39.7% of the patients. On the other hand, an in-depth review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome showed that the majority of drug medications have a modest effect, with substantial benefit in only a minority of patients (Häuser et al., 2014). Also, most patients will discontinue therapy because of either a lack of efficacy or tolerability problems. The promising results of the present study are consistent with recommendations that the initial management of FM should involve patient education proposed in the European League Against Rheumatism (EULAR) revised guidelines for managing FM (Macfarlane et al., 2017).

In a 6-month randomized controlled trial of group acceptance and commitment therapy (EFFIGACT study) (Luciano et al., 2014), the NNT for 50% improvement in the FIQ total score was 46 and for achieving a status of no worse than mild impaired function (FIQ total score  $< 39$ ) also 46. These data are notably more unfavourable than NNT of 2.8 and 2.5 obtained in our study for FIQ  $\geq 50\%$  and FIQ  $< 39$ , respectively.

Results of a systematic review of randomized controlled trials of PNE in patients with musculoskeletal disorders, support the use of PNE in reducing pain and improving patient knowledge of pain, improving function and lowering disability, reducing psychosocial factors, enhancing movement

Follow-up (6 months)			Follow-up (12 months)		
PNE-based intervention mean (SD)	Treatment as usual mean (SD)	Cohen's <i>d</i> ES (95% CI)	PNE-based intervention mean (SD)	Treatment as usual mean (SD)	Cohen's <i>d</i> ES (95% CI)
4.0 (2.2)	5.2 (1.9)	0.58 (0.32–0.98)	3.7 (2.2)	5.5 (1.8)	0.89 (0.54–1.45)
3.6 (2.7)	5.7 (2.2)	0.85 (0.51–1.39)	3.5 (2.7)	5.9 (2.3)	0.95 (0.59–1.55)
8.7 (4.9)	11.8 (4.1)	0.68 (0.39–1.39)	8.2 (4.2)	11.9 (4.1)	0.89 (0.54–1.45)
4.9 (4.5)	9.3 (4.5)	0.98 (0.60–1.58)	5.1 (4.9)	8.8 (4.7)	0.77 (0.45–1.26)
0.6 (0.5)	1.0 (0.6)	0.72 (0.42–1.19)	0.7 (0.5)	1.1 (0.6)	0.54 (0.29–0.92)
11.6 (12.8)	23.8 (14.2)	0.90 (0.54–1.46)	10.6 (12.3)	23.3 (15.5)	0.91 (0.55–1.47)
14.7 (7.4)	20.7 (5.7)	0.90 (0.5–1.4)	14.0 (7.4)	21.6 (5.5)	1.16 (0.7–1.8)
9.4 (5.0)	13.1 (4.5)	0.78 (0.5–1.3)	8.9 (5.1)	13.6 (4.0)	1.02 (0.6–1.6)
5.3 (2.9)	7.9 (1.9)	1.06 (0.7–1.7)	5.1 (2.9)	8.0 (2.0)	1.16 (0.8–1.8)

**TABLE 4** Number of responders according to four cut-off criteria

Cutoff criteria	End of therapy (1 month)			Follow-up (6 months)			Follow-up (12 months)		
	PNE-based intervention no. (%)	Treatment as usual no. (%)	P value	PNE-based intervention no. (%)	Treatment as usual no. (%)	P value	PNE-based intervention no. (%)	Treatment as usual no. (%)	P value
FIQ total score reduction $\geq 20\%$	48 (70.6)	6 (9.0)	<0.0001	41 (60.3)	11 (16.4)	<0.0001	48 (70.6)	14 (20.9)	<0.0001
FIQ total score reduction $\geq 50\%$	27 (39.7)	2 (3.0)	<0.0001	29 (42.6)	1 (1.5)	<0.0001	27 (39.7)	3 (4.5)	<0.0001
FIQ total score $< 39$ points	36 (52.9)	4 (6.0)	<0.0001	34 (50.0)	8 (11.9)	<0.0001	36 (52.9)	9 (13.4)	<0.0001

Note: ACR, American College of Rheumatology.

and minimizing health care utilization (Louw et al., 2016). Evidence of the use of PNE in patients with FM is scarce. In a double-blind randomized controlled trial, intensive pain physiology education versus pacing self-management education was associated with significant differences in improvements in physical functioning, vitality, mental health, general health perceptions and lower pain scores (Van Oosterwijck et al., 2013). In another 6-month randomized double-blind multicentre study, written pain neuroscience education compared to written relaxation training, did not change the impact of FM on daily life, catastrophizing or perceived symptoms of patients with FM (Van Ittersum et al., 2014). The study concluded that face-to-face sessions of pain neuroscience education are required to change inappropriate cognitions and perceived health in patients with FM (Van Ittersum et al., 2014). In a single-blind randomized trial of 77 patients with FM, PNE leads to improvements in pain intensity and this improvement was correlated with the duration of the PNE received (6 weekly, 45-min group sessions) (Amer-Cuenca et al., 2019). However, the intervention of our study has a longer duration than “high doses of PNE” described by the authors (Amer-Cuenca et al., 2019), which could be relevant when interpreting better results obtained in the present study.

Our intervention programme, as well as containing information about the neurobiology of pain in common with other published interventions based on PNE (Amer-Cuenca et al., 2019; Van Oosterwijck et al., 2013), adds the concept of cerebral-acquired evaluation error (Goicoechea & Echávarri, 2009; Goicoechea & Goicoechea, 2019). This novel approach incorporates as a sensitizing factor with unconscious nociceptive lifelong learning involved in the etiopathogenetic mechanisms of FM. The symptoms would arise because of an erroneous assessment of danger by the neuronal network. Such an error would be arrived at by multiple and complex mechanisms that define biological learning. We maintain that the alarmist culture, the opinion of experts, the copying of models and erroneous beliefs about one's own organism are major components of this erroneous evaluation process. We consider that the modification of PNE with this concept makes for the great relevance of the results obtained because education in neuroscience leads to new, conscious learning, which can change the previous evaluative errors and enable the patients to modify the confrontation of their symptoms and engage in the gradual re-exposure to activity.

The present findings should be interpreted taking into account some limitations, particularly the open-label design, the absence of an active control group and the lack of control of the pharmacologic treatment. The intervention was known by both evaluators and patients, so that a detection bias in favour of the intervention group cannot be excluded given the subjective component of responses to the questionnaires; data managers and the statistical team were blinded regarding group allocation. On the other hand, the

absence of an active control group receiving an intervention of similar characteristics (structure and duration) does not allow assessing whether or not part of the effect of the intervention was nonspecific related to the care provided by the team of therapists, regardless of the content of the intervention itself. This uncertainty is frequent in clinical trials especially in pragmatic trials, in which nonpharmacological therapies are evaluated in clinical settings in which the usual care does not include similar interventions (as in this study) and nonactive control groups are used (treatment as usual, usual care or waiting list) (Bernardy et al., 2018; Glombiewski et al., 2010; Häuser et al., 2009). This approach, however, increases the external validity of the study and facilitates the clinical applicability of results in other settings (Freedland et al., 2011). A further limitation is the lack of control of the pharmacological treatment. This could be considered a critical methodological problem present in the majority of clinical trials evaluating nonpharmacological interventions in FM (Bernardy et al., 2018; Häuser et al., 2009). Also, ethical considerations are added to the practical difficulties regarding the control of medication mainly due to the presence of frequent comorbidities increasing the risk of overlapping medication. In this respect, the possibility of limiting treatment adjustments could have a negative impact on the patients' health and functionality. In the present study, attending physicians responsible for the patients' pharmacological treatment were unrelated to the intervention and, therefore, it is unlikely that assignment of patients to either of the two arms would have had an influence on medication adjustments. However, the impact of medication adjustments on differences between both study groups cannot be excluded.

It is important to consider that the moderate to high effect sizes observed in the intervention group were also due to the fact that there was no change from baseline to the end of the study in the treatment as usual group, with the large width of most 95% CI influencing on the precision of the results. Accordingly, in the worst case scenario, the effect sizes would have been small to moderate. However, the magnitude of the effect of the intervention in real-world conditions should be assessed in further trials with better designs.

It is unknown whether or not patients in both study groups followed recommendations of physiotherapy and physical exercise (or other complementary therapies) and how involvement in these activities by the patient's own decision could have exerted an influence on the outcomes of the study. However, this situation occurs frequently in other similar studies (Alda et al., 2011; Galan-martin et al., 2020; Glombiewski et al., 2010). The influence of the format of delivery (group only) was not assessed, although results of naturalistic study showed the outcome equivalence of group and individual therapy (Burlingame et al., 2016). On the other

hand, the influence of treatment expectations and satisfaction on outcomes was not evaluated, but this interesting aspect may be considered in future studies.

## 5 | CONCLUSIONS

Although results should be interpreted with an understanding of the study limitations, the improvement in quality of life and control of symptoms obtained by adding a PNE intervention in this patients' sample was significant, equalling or surpassing previously reported outcomes.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

None to be declared.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Arturo Goicoechea for creating this theoretical model, and for generously sharing his knowledge, Rafa Martínez de la Eranueva† (im) for his contribution to audio-visual materials, Jesús González-Lama for his contribution to the revision of the manuscript and Marta Pulido, MD, PhD, for editing the manuscript and editorial assistance.

## AUTHORSHIP

All the authors have taken part in the acquisition of data and drawing the article. They all discussed the results and commented on the manuscript. In addition of this: MJ. Barrenengoa heads FIMIDOC group, she developed and designed both the educational intervention (Barrenengoa et al., 2020) and the clinical trial, and she carried out the instruction of FIMIDOC group. Rafa Gracia supported the design and development of the intervention. A. Romón did the telephone contacts and first visits of all the patients. LA. Angón collected the data from the questionnaires. E. Arana-Arri and G. Larrinaga did the revision of statistical analyses and results. M. Muñoz-Capron-Manieux and M. Fernández-Luco carried out the redaction of the article.

## REFERENCES

- Aguirrezabal, I., Pérez de San Román, M. S., Cobos-Campos, R., Orruño, E., Goicoechea, A., Martínez de la Eranueva, R., Arroniz, M., & Uzquiza, E. (2019). Effectiveness of a primary care-based group educational intervention in the management of patients with migraine: a randomized controlled trial. *Primary Health Care Research & Development*, 20(e155), 1–7. <https://doi.org/10.1017/s1463423619000720>
- Alda, M., Luciano, J. V., Andrés, E., Serrano-Blanco, A., Rodero, B., del Hoyo, Y., Roca, M., Moreno, S., Magallón, R., & García-Campayo, J. (2011). Effectiveness of cognitive behaviour therapy for the treatment of catastrophisation in patients with fibromyalgia: A randomised controlled trial. *Arthritis Research and Therapy*, 13(5), R173. <https://doi.org/10.1186/ar3496>

- Amer-Cuenca, J. J., Pecos-Martín, D., Martínez-Meriner, P., Lluich Girbés, E., Nijls, J. O., Meeus, M., Ferrer Peña, R., & Fernández-Carnero, J. (2019). How much is needed? comparison of the effectiveness of different pain education dosages in patients with fibromyalgia. *Pain Medicine*, 21(4), 1–12. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz069>
- Arreola Ornelas, H., Rosado Buzzo, A., García, L., Dorantes Aguilar, J., Contreras Hernández, I., & Mould Quevedo, J. F. (2012). Análisis de coste-efectividad en el tratamiento farmacológico del síndrome de fibromialgia en México. *Reumatología Clínica*, 8(3), 120–127. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.12.009>
- Barrenengoa, M., Gracia, R., & Martínez de la Eranueva, R. (2020). Pedagogía en Neurobiología del Dolor Curso de Pacientes Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica. Retrieved from <http://www.osatzen.com/blog/portfolio/pedagogia-en-neurobiologia-del-dolor-curso-de-pacientes-version-ampliada/>.
- Barrenengoa-Cuadra, M. J., Angón-Puras, L. Á., Moscosio-Cuevas, J. I., González-Lama, J., Fernández-Luco, M., & Gracia-Ballarín, R. (2021). Efecto de la educación en neurociencia del dolor en pacientes con fibromialgia: intervención grupal estructurada en atención primaria. *Atención Primaria*, 53(1), 19–26. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.10.007>
- Bernardy, K., Klose, P., Welsch, P., & Häuser, W. (2018). Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 22(2), 242–260. <https://doi.org/10.1002/ejp.1121>
- Bidonde, J., Aj, B., Bidonde, J., Busch, A. J., Schachter, C. L., Overend, T. J., Foulds, H. J. (2017). Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), CD012700. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012700>
- Brodal, P. (2017). A neurobiologist's attempt to understand persistent pain. *Scandinavian Journal of Pain*, 15, 140–147. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2017.03.001>
- Burckhardt, C. S., Clark, S. R., & Bennett, R. M. (1991). The fibromyalgia impact questionnaire: Development and validation. *The Journal of Rheumatology*, 18(5), 728–733. Retrieved from <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med3&NEWS=N&AN=1865419>.
- Burlingame, G. M., Gleave, R., Erekson, D., Nelson, P. L., Olsen, J., Thayer, S., & Beecher, M. (2016). Differential effectiveness of group, individual, and conjoint treatments: An archival analysis of OQ-45 change trajectories. *Psychotherapy Research*, 26(5), 556–572. <https://doi.org/10.1080/10503307.2015.1044583>
- Butler, D. S., & Moseley, G. L. (2003). *Explain pain*. Noigroup Publications.
- Esteve-Vives, J., Batlle-Gualda, E., & Reig, A. (1993). Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: Reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *The Journal of Rheumatology*, 20(12), 2116–2122.
- Felicitas Domínguez-Berjón, M., Borrell, C., Cano-Serral, G., Esnaola, S., Nolasco, A., Isabel Pasarín, M., Ramis, R., Saurina, C., & Escolar-Pujolar, A. (2008). Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gaceta Sanitaria*, 22(3), 179–187. <https://doi.org/10.1157/13123961>
- Freedland, K. E., Mohr, D. C., Davidson, K. W., & Schwartz, J. E. (2011). Usual and unusual care. *Psychosomatic Medicine*, 73(4), 323–335. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318218e1fb>
- Fries, J. (1983). The assessment of disability: From first to future principles. *British Journal of Rheumatology*, 22, 48–58.
- Galan-martin, M. A., Montero-cuadrado, F., & Lluich-girbes, E. (2020). Pain neuroscience education and physical therapeutic exercise for patients with chronic spinal pain in spanish physiotherapy primary Care: A pragmatic randomized controlled trial. *Journal of Clinical Medecine*, 9(11), 1–23. <https://doi.org/10.3390/jcm9041201>
- García Campayo, J., Rodero, B., Alda, M., Sobradie, N., Montero, J., & Moreno, S. (2008). Validación de la versión española de la escala de la catastrofización ante el dolor (Pain Catastrophizing Scale) en la fibromialgia. *Medicina Clínica*, 131(13), 487–492. <https://doi.org/10.1157/13127277>
- García, D. Á., Martínez, I., & Saturno, P. J. (2018). Abordaje clínico de la fibromialgia : síntesis de recomendaciones basadas en la evidencia, una revisión sistemática. *Reumatología Clínica*, 12(2), 65–71. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.06.001>
- Geneen, L. J., Martin, D. J., Adams, N., Clarke, C., Dunbar, M., Jones, D., McNamee, P., Schofield, P., & Smith, B. H. (2015). Effects of education to facilitate knowledge about chronic pain for adults: A systematic review with meta-analysis. *Systematic Reviews*, 4, 132. <https://doi.org/10.1186/s13643-015-0120-5>
- Gifford, L. (1998). Pain, the tissues and the nervous system: A conceptual model. *Physiotherapy*, 84(1), 27–36. [https://doi.org/10.1016/S0031-9406\(05\)65900-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9406(05)65900-7)
- Glombiewski, J. A., Sawyer, A. T., Gutermann, J., Koenig, K., Rief, W., & Hofmann, S. G. (2010). Psychological treatments for fibromyalgia: A meta-analysis. *Pain*, 151(2), 280–295. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.011>
- Goicoechea, A., & Echávarri, R. (2009). Migraña : Una pesadilla cerebral (Desclée de). Retrieved from <https://www.edesclée.com/tematicas/psicologia/migrana-una-pesadilla-cerebral-detail>.
- Goicoechea, A., & Goicoechea, I. (2019). *Unlearning migraine*. Independently published.
- Gomez-Arguelles, J. M., Maestu-Unturbe, C., & Gomez-Aguilera, E. J. (2018). Neuroimaging in fibromyalgia. *Neuroimagen En Fibromialgia*, 67(10), 394–402.
- Häuser, W., Bernardy, K., Arnold, B., Offenbächer, M., & Schiltewolf, M. (2009). Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Care and Research*, 61(2), 216–224. <https://doi.org/10.1002/art.24276>
- Häuser, W., Walitt, B., Fitzcharles, M. A., & Sommer, C. (2014). Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research and Therapy*, 16(1), 201. <https://doi.org/10.1186/ar4441>
- Hawkins, R. (2013). Fibromyalgia: A clinical update. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 113(9), 680–689. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2013.034>
- Louw, A., Zimney, K., Puenteadura, E. J., & Diener, I. (2016). The efficacy of pain neuroscience education on musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. *Physiotherapy Theory and Practice*, 32(5), 332–355. <https://doi.org/10.1080/09593985.2016.1194646>
- Louw, A., Louie, E., & Forbush, S. (2016). *Therapeutic Neuroscience Education: Teaching Patients About Pain*. Weekend Intensive Manual.
- Luciano, J. V., Guallar, J. A., Aguado, J., López-del-Hoyo, Y., Oliván, B., Magallón, R., Alda, M., Serrano-Blanco, A., Gili, M., & Garcia-Campayo, J. (2014). Effectiveness of group acceptance and commitment therapy for fibromyalgia: A 6-month randomized controlled

- trial (EFFIGACT study). *Pain*, 155(4), 693–702. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.12.029>
- Macfarlane, G. J., Kronisch, C., Dean, L. E., Atzeni, F., Häuser, W., Fluß, E., Choy, E., Kosek, E., Amris, K., Branco, J., Dincer, F., Leino-Arjas, P., Longley, K., McCarthy, G. M., Makri, S., Perrot, S., Sarzi-Puttini, P., Taylor, A., & Jones, G. T. (2017). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(2), 318–328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>
- Monterde, S., Salvat, I., Montull, S., & Fernández-ballart, J. (2004). Validación de la versión española del Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rev Esp Reumatol*, 31(9), 507–513.
- Moseley, L. (2003a). A pain neuromatrix approach to patients with chronic pain. *Manual Therapy*, 8(3), 130–140. [https://doi.org/10.1016/S1356-689X\(03\)00051-1](https://doi.org/10.1016/S1356-689X(03)00051-1)
- Moseley, L. (2003b). Unraveling the barriers to reconceptualization of the problem in chronic pain: The actual and perceived ability of patients and health professionals to understand the neurophysiology. *Journal of Pain*, 4(4), 184–189. [https://doi.org/10.1016/S1526-5900\(03\)00488-7](https://doi.org/10.1016/S1526-5900(03)00488-7)
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The Pain catastrophizing scale: Development and validation. *Psychological Assessment*, 7(4), 524–532. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.7.4.524>
- Tan, G., Jensen, M. P., Thornby, J. I., & Shanti, B. F. (2004). Validation of the Brief Pain Inventory for Chronic Nonmalignant. *Pain*, 5(2), 133–137. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2003.12.005>
- Vallejo, M. A., Rivera, J., Esteve-Vives, J., & Rodríguez-Muñoz, M. F. (2012). Uso del cuestionario Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) para evaluar la ansiedad y la depresión en pacientes con fibromialgia. *Revista De Psiquiatria Y Salud Mental*, 5(2), 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2012.01.003>
- Van Ittersum, M. W., van Wilgen, C. P., van der Schans, C. P., Lambrecht, L., Groothoff, J. W., & Nijs, J. (2014). Written pain neuroscience education in fibromyalgia: A multicenter randomized controlled trial. *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, 14(8), 689–700. <https://doi.org/10.1111/papr.12137>
- Van Oosterwijck, J., Meeus, M., Paul, L., De Schryver, M., Pascal, A., Lambrecht, L., & Nijs, J. (2013). Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: A double-blind randomized controlled trial. *The Clinical Journal of Pain*, 29(10), 873–882. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31827c7a7d>
- Wolfe, F., Brähler, E., Hinz, A., & Häuser, W. (2013). Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: Results from a survey of the general population. *Arthritis Care and Research*, 65(5), 777–785. <https://doi.org/10.1002/acr.21931>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., Winfield, J. B., & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, 62(5), 600–610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>
- Yunus, M. B. (2007). Fibromyalgia and overlapping disorders: The unifying concept of central sensitivity syndromes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 36(6), 339–356. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.12.009>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (2014). The hospital anxiety and depression scale. *Occupational Medicine*, 64(5), 393–394. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

## SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section.

**How to cite this article:** Barrenengoa-Cuadra MJ, Muñoz-Capron-Manieux M, Fernández-Luco M, et al. Effectiveness of a structured group intervention based on pain neuroscience education for patients with fibromyalgia in primary care: A multicentre randomized open-label controlled trial. *Eur J Pain*. 2021;00:1–13. <https://doi.org/10.1002/ejp.1738>