

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA FIBROMIALGIA

DIANA YISENIA PINZÓN FAJARDO

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, Colombia

2019

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA FIBROMIALGIA

DIANA YISENIA PINZÓN FAJARDO

Tesis de grado como requisito parcial para optar al título
de:

Magister en Ciencias: Farmacología

Director: José Julián López Gutiérrez QF DrSc

Línea de Investigación:

Farmacoepidemiología

Grupo de Investigación:

Red para el uso Adecuado de Medicamentos (RAM)

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá, Colombia

2019

Dedico este trabajo a mi familia padres, hermanos, Sobrinos, esposo e hijas. Que gracias a su apoyo fue posible llegar hasta el final.

“Oí un disparo me giré, y vi al león en el momento en que iba a saltar sobre mí, sentí su zarpa en mi hombro caímos y rodamos juntos. Rugía horriblemente en mi oído, me sacudía como un terrier a una rata.

La impresión me produjo un estupor similar al que un ratón parece sentir tras el primer ataque de un gato (o un conejo ante los faros de un coche).

Me causó una especie de somnolencia en la que ni siquiera sentía dolor, ni terror, aunque era consciente de lo que sucedía.

Era, tal vez, como lo que algunos pacientes describen bajo la influencia de los anestésicos, que pueden ver la operación pero no siente el bisturí.

La sacudida anuló el miedo y anuló cualquier sentimiento de terror cuando miraba a la bestia. Este peculiar estado se debe producir en todos los animales matados por carnívoros.

Si es así es un magnífico regalo de nuestro benevolente Creador para reducir el dolor de morir.....”

David Livinstone. Viajes de misión 1857 (de Bonica 2001)

Agradecimientos

A Dios que siempre está a mi lado, a la Universidad Nacional de Colombia que me permitió continuar con mis estudios, al profesor José Julián López Gutiérrez por su constante dedicación y apoyo para la realización de este trabajo y a todos los profesores y compañeros que me enseñaron cosas nuevas para enriquecerme como profesional y persona.

A la sub red del sur y al doctor Néstor Suarez que me permitieron el desarrollo de este trabajo.

Resumen

Mundialmente, la fibromialgia (FM) ha aumentado su prevalencia en los últimos años, convirtiéndose en un problema de salud pública. A pesar de los avances en la investigación, esta patología continua siendo incierta, aunque se conocen varias teorías que intentan explicar su etiología y fisiopatología, las más aceptadas se centran en una alteración multifactorial, que ocasiona una variación en diferentes etapas de la vía del dolor tanto en el área central como periférica. Carece de un método objetivo para su diagnóstico y de una diana terapéutica, el resultado es un tratamiento ineficaz e inseguro, ocasionando un impacto negativo en la calidad de vida del que la padece y su entorno, produciendo altos costos en el sistema de salud.

El objetivo principal de este estudio es describir el manejo farmacológico de la FM, para lo cual se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, basado en la revisión de 75 historias clínicas, en la sub red integrada de servicios de salud sur en Bogotá, encontrando prescripciones no acordes con la guía Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), dada por la formulación de opioides y gabapentina, los cuales no están indicados en esta patología por su alto riesgo, con escaso beneficio y altos costos. Se recomienda iniciar con manejo no farmacológico; cuando este se requiere, se debe realizar de forma individual basado en los síntomas asociados, no en el dolor, y además abstenerse de la formulación de tratamientos combinados, ya que se desconoce su eficacia y seguridad a largo plazo.

Palabras clave: (Fibromialgia, fisiopatología, tratamiento farmacológico, seguridad y costos)

Abstract

Globally, fibromyalgia (FM) has increased its prevalence in recent years, becoming a public health problem. Despite advances in research this pathology remains uncertain, although several theories are known that attempt to explain its etiology and pathophysiology, the most accepted are focused on a multifactorial alteration, which causes a variation in different stages of the pain pathway. In the central area as peripheral. Of It lacks of an objective method for diagnosis and a therapeutic target, the result is an ineffective and insecure treatment, causing a negative impact on the quality of life of the sufferer and their environment, producing high costs in the health system.

The main objective of this study is to describe the pharmacological management of FM, for which a descriptive, observational, retrospective study was carried out, based on the review of 75 clinical histories, in the integrated sub-network of southern health services in Bogotá, finding prescriptions not in accordance with the EULAR guide, given by the formulation of opioids and gabapentin, which are not indicated in this pathology due to their high risk, with little benefit and high costs. It is recommended to start with non-pharmacological management; When this is required, it must be performed individually based on the

Keywords: (Fibromyalgia, physiopathology, pharmacological treatment, safety and costs)

Contenido

	Pág.
Contenido	
Resumen.....	VI
Abstract.....	VII
Lista de figuras.....	XI
Lista de tablas.....	XII
Lista de abreviaturas.....	I
Introducción.....	2
Objetivos.....	3
Objetivo general.....	3
Objetivos generales.....	3
1. Marco teórico.....	4
1.1 ¿Qué es la fibromialgia?.....	4
1.1.1 Epidemiología	5
1.1.2 Fisiopatología.....	5
1.1.3 Diagnóstico.....	9
1.1.4 Tratamiento farmacológico.....	10
1.1.5 Otros fármacos que se han estudiado en la FM.....	11
1.1.6 Tratamiento no farmacológico.....	12
1.1.7 Guía EULAR 2016	14
1.1.8 Los costos del síndrome de la fibromialgia.....	15
1.1.9 El impacto de la FM en la vida de los que la padecen.....	16
1.2 Estudios de utilización de medicamentos.....	16
1.2.1 Definición.....	17

1.2.2	La definición de prescripción racional	17
1.2.3	Objetivos de los EUM	17
1.2.4	Objetivos del sistema ATC/DDD	18
3.	Metodología	19
2.1	Diseño.....	19
2.1.1	Periodo de estudio.....	20
2.1.2	Unidad de análisis	20
2.1.3	Población	20
2.1.4	Criterios de inclusión y exclusión	20
2.1.5	Cálculo y selección de la muestra	20
2.1.6	Clasificación y categorización de las variables Variable Demográfica	21
2.1.7	Manejo de la Información	23
2.1.8	Aspectos estadísticos	25
2.1.9	Aspectos éticos.....	25
3	Resultados	26
3.1.1	Caracterización de la población	26
3.1.2	Rango de edad de los pacientes con fibromialgia.....	26
3.1.3	Estado civil de los pacientes con fibromialgia	27
3.2.4	Combinaciones de medicamentos más utilizadas en FM.....	30
3.2.5	Reacciones adversas	31
3.2.6	DDD de cada grupo farmacológico formulado en fibromialgia	31
3.3.1	<i>Comorbilidades no causales de dolor en FM</i>	31
3.3.2	Comorbilidades causales de dolor.....	32
3.3.4	Antecedente de abuso durante la infancia	33
	Tabla 3-8 Antecedente de abuso en la infancia	33
3.4	Descripción de los cambios de la escala numérica del dolor en fibromialgia.....	33
3.4.1	<i>Escala numérica del dolor en el tratamiento inicial y final</i>	33
3.5	Costos del tratamiento farmacológico para la fibromialgia	35
3.5.1	Costos de los medicamentos utilizados en fibromialgia	35
3.5.2	Costos de la monoterapia para fibromialgia.....	36
3.5.3	Costos de la terapia dual en el tratamiento de la fibromialgia	36
3.5.4	Costos de la terapia triple para la fibromialgia	37

3.5.4 Costos total de la terapia triple para la fibromialgia.....	37
3.6 Discusión de los resultados	38
Limitaciones del estudio	47
4. Conclusiones y recomendaciones	47
Conclusiones	47
3.1 Recomendaciones.....	49

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1 Manejo del SFM recomendación de EULAR 2016.....	14
Figura 3-1 Histograma de frecuencias.....	26
Figura 3-2 Estado civil.....	27
Figura 3-3 Especialidades que manejan la fibromialgia.....	27
Figura 3-4 Comorbilidades no causales de dolor en FM.....	32
Figura 3-5 Comorbilidades causales de dolor concomitantes con FM.....	32

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 3-1 Código de diagnóstico CIE 10 usados en fibromialgia	28
Tabla 3-2 Formulación de medicamentos en el tratamiento inicial.....	29
Tabla 3-3. Formulación de medicamentos en el tratamiento final	29
Tabla 3-4 Diferencias en la formulación de medicamentos.....	30
Tabla 3-5 Combinación de medicamentos más utilizados en FM	30
Tabla 3-6 Dosis diaria definida (DDD) de medicamentos en FM	31
Tabla 3-7 Enfermedades psiquiátricas asociadas a la fibromialgia	33
Tabla 3-8 Antecedente de abuso en la infancia	33
Tabla 3-9 Escala numérica del dolor en el tratamiento inicial y el tratamiento final.....	34
Tabla 3-10 Síntomas asociados a la fibromialgia.....	34
Tabla 3-11 Costeo por paciente de los medicamentos utilizados en fibromialgia.....	35
Tabla 3-12 Costeo de la monoterapia utilizada para el tratamiento farmacológico de la fibromialgia por la totalidad de pacientes.....	36
Tabla 3-13 Costeo de la terapia dual del tratamiento farmacológico de la fibromialgia .	36
Tabla 3-14 Costeo de la terapia triple utilizada para el tratamiento farmacológico de la fibromialgia.....	37

Lista de abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
ACR	<i>Colegio americano de reumatología</i>
AINES	<i>Antiinflamatorios no esteroide</i>
AMT	<i>Amitriptilina</i>
DDD	<i>Dosis diaria definida</i>
EULAR	<i>Liga Europea contra el Reumatismo</i>
EUM	<i>Estudios de utilización de medicamentos</i>
GABA	<i>ácido γ-aminobutírico</i>
HPA	<i>Eje hipotalámico-hipofisis-adrenal</i>
IRSN	<i>Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina</i>
ISRS	<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i>
ITT	<i>Intención de tratamiento</i>
LCR	<i>Líquido cefalorraquídeo</i>
MLN	<i>Milnaciprán</i>
NNT	<i>Número necesario para tratar</i>
NND	<i>Número necesario para dañar</i>
NMDA	<i>N-metil-D-aspartato</i>
FM	<i>Fibromialgia</i>
SNC	<i>Sistema nervioso central</i>
UNIRS	<i>Uso no incluido en el registro sanitario</i>
V.I.T.P	<i>Valor intrínseco terapéutico potencial</i>

Introducción

La fibromialgia (FM), es una enfermedad compleja y poco conocida, los profesionales de la salud se enfrentan ante una patología con un diagnóstico difícil, sin un blanco terapéutico, que ocasiona alta carga de morbilidad y costos. No existe un tratamiento único que haya demostrado eficacia se han realizado varios intentos para dilucidar las mejores formas de diagnosticar y tratar la FM, pero hasta el momento no se han encontrado pruebas objetivas que permitan realizar o descartar el diagnóstico. La resonancia magnética funcional y las pruebas de marcadores bioquímicos no son útiles debido a que indican la existencia de dolor, pero no su causa. Esto conlleva a que el diagnóstico sea controvertido debido a que se basa solo en criterios subjetivos, lo que puede ocasionar un mal diagnóstico de la enfermedad, ya que cada médico le puede dar una interpretación diferente y ha demostrado que no todos los galenos conocen los criterios del colegio americano de reumatología (ACR) para establecer un diagnóstico. Esto en ocasiones es debido a que muchos médicos no aceptan la FM como una patología, y la consideran como una respuesta mal adaptativa al estrés o a la depresión, aumentando la frustración del paciente y generando una mala adherencia al manejo médico, lo que conlleva a una ruptura de la relación médico-paciente. Uno de los contradictores de la FM es el Dr. Frederick Wolfe, director del Banco Nacional de Datos para Enfermedades Reumáticas y autor principal del artículo de 1990 que definió por primera vez las pautas diagnósticas para la FM, quien considera que no es una enfermedad si no una respuesta física al estrés, la depresión y la ansiedad económica y social. Wolfe aseveró que "algunos de nosotros en esos días pensamos que en realidad habíamos identificado una enfermedad, lo que claramente no lo es", "Poner enferma a la gente, enfermarles, fue algo incorrecto". Por ello, se considera que la FM no requiere ningún tratamiento farmacológico y que este solo se ha impulsado por las ganancias que produce la venta y comercialización de algunos medicamentos como Lyrica®

(pregabalina), esta desde su aprobación por la FDA para el tratamiento de la FM, ha aumentado sus ventas sin tener claro aún como reduce el dolor.

Diversos estudios (ensayos clínicos, meta-análisis y revisiones sistemáticas) no han logrado demostrar cual es el mejor tratamiento, ya que reportan falta de eficacia en el control de los síntomas, por ello, las diferentes guías de manejo difieren en sus recomendaciones y se basan en la opinión de expertos. Las últimas guías cambian la visión al recomendar manejo no farmacológico como primera línea de tratamiento y recomiendan el tratamiento farmacológico solo para control de los síntomas asociados, los cuales pueden tener repercusión en la severidad y pronóstico de la FM.

Es necesario generar evidencia farmacoepidemiológica sobre el manejo de la FM, ya que no solo es una patología compleja que se caracteriza por dolor lo cual indica sufrimiento, si no que genera una carga económica importante para el sistema de salud y para el paciente. Un estudio que caracterice nuestra población y evalúe la prescripción adecuada de medicamentos permite evidenciar un panorama real sobre la prescripción que se utiliza en la FM, los errores que se cometen en la formulación y la seguridad de los medicamentos utilizados en esta población.

Esta investigación es el primer paso para generar diferentes tipos de estudios, que permite evaluar la seguridad y efectividad de los diferentes tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, como los estudios clínicos o también los estudios de costo efectividad y/o costo beneficio. Estas futuras investigaciones pueden ayudar a comprender mejor esta enfermedad, y sensibilizar a los profesionales de la salud, que aunque no es una patología que tenga alta mortalidad, si es generadora de alta morbilidad la cual ocasiona un importante deterioro del paciente, limitando su vida laboral, social y familiar, sin olvidar el impacto económico, los costos directos, indirectos e intangibles que tiene esta patología para el sistema de salud y de quien la padece.

Objetivos

Objetivo general

Describir los resultados clínicos de la terapia farmacológica instaurada en pacientes con diagnóstico de Fibromialgia en la subred integrada de servicio de salud sur ESE, en la ciudad de Bogotá.

Objetivos generales

1. Describir los esquemas de medicamentos prescritos para el tratamiento de la fibromialgia manejados en la subred integrada de servicio de salud sur ESE, en la ciudad de Bogotá.
2. Describir los factores de riesgo psicológicos y sociales presentes en los pacientes con diagnóstico de fibromialgia manejados en la subred integrada de servicio de salud sur ESE, en la ciudad de Bogotá.
3. Evaluar los cambios en la Escala visual análoga y los cambios en los síntomas asociados a la fibromialgia que clasifican la severidad.
4. Calcular los costos en medicamentos para el tratamiento de la fibromialgia en la subred integrada de servicio de salud sur ESE, en la ciudad de Bogotá.

1. Marco teórico

En 1987, Goldenberg profetizó que la fibromialgia era "emergente pero controvertida" (1), y aún después de 31 años esta frase continúa siendo cierta. Hensch, médico dedicado a enfermedades reumáticas, en 1976 le dio el nombre de fibromialgia, y en 1986 consideraba que el tratamiento debía incluir medios físicos, conductuales, psicológicos y farmacológicos, debido a que ninguna herramienta farmacológica mostró ser exitosa en el alivio permanente del dolor, y estableció que los pacientes son los que deben asumir la mayor responsabilidad, teniendo en cuenta sus preferencias y deben estar involucrados en su plan de tratamiento y realizar cambios en su actitud (1).

1.1 ¿Qué es la fibromialgia?

El Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) la define como una condición crónica, caracterizada por dolor corporal generalizado (WPI por sus siglas en inglés *chronic widespread pain*), acompañado de fatiga, alteración del sueño (insomnio), disfunción cognitiva (problemas de memoria, concentración y claridad mental), mal humor y episodios de ansiedad. Tiene una alta incidencia de comorbilidades, como la depresión, el síndrome del intestino irritable, cefalea y la disfunción de la articulación temporomandibular, en la que se desconoce su etiología y fisiopatología (2–6). Ante una patología tan discutida, con muchos interrogantes, se encuentran otras explicaciones de este síndrome, que no lo consideran como una enfermedad aislada sino como un síntoma de una patología mental o el aumento de síntomas de una enfermedad preexistente, en pacientes con tendencia a la ansiedad y catastrofización, lo que genera aumento en la sintomatología y mal pronóstico en la respuesta del tratamiento farmacológico (perdida de efectividad) (1,7). En la mayoría de

los pacientes, este podría ser un caso de dar un manejo farmacológico en una patología que en principio no lo requiere, sin obtener ningún beneficio, perdiéndose los límites de la medicina (8).

1.1.1 Epidemiología

Se estima que la FM afecta del 2% al 8% de la población adulta, siendo la condición más frecuente en mujeres entre los 20 a 55 años, es considerada como la primera causa de dolor generalizado musculoesquelético (9–11). Afecta el 7% de los niños en edad escolar (12). La prevalencia mundial oscila entre el 0,4% y 8% (3), en Europa se sitúa alrededor del 0.5%-5.8% con el pico más alto en Francia 3,9%, en Alemania, Israel y Estados Unidos su prevalencia es de 2.1%, 2.6%, 3.8% respectivamente (13–16). En Latinoamérica solo se encuentran datos en Brasil la cual se estima entre el 0.6 % al 4.4 % de la población general (17), Es mucho más frecuente en la mujer que en el hombre, de 2 a 1 veces más, esta relación varía dependiendo de cada país, en Brasil se estima una relación de 40 a 1 (18), no hay datos en Colombia.

1.1.2 Fisiopatología

A pesar de los avances para intentar explicar la etiología de la FM esta sigue siendo desconocida, se disponen de diferentes teorías para explicar su causa y que se pueden correlacionar entre sí. Entre las teorías más aceptadas encontramos:

- **Alteraciones en vía de dolor**

El dolor en la FM se puede presentar como hiperalgesia difusa, alodinia y/o dolor neuropático, esto es secundario a una lesión en el sistema nervioso central y/ o periférico, estas alteraciones en la vía del dolor afectan el procesamiento sensorial disminuyendo el umbral de los nociceptores (receptores del dolor), y de otros estímulos como el calor, el frío, el movimiento y el sonido. Lo que ocasiona que cualquier estímulo provoque la activación de la vía del dolor y este tienda a cronificarse ante el estímulo continuo. Por lo cual, algunos autores han sugerido llamarlo el síndrome de sensibilidad sensorial, ya que unifica su fisiopatología. Se sugiere que no solo se afectan las vías del dolor, sino que existe un desequilibrio en otras regiones cerebrales que ocasionan síntomas como: fatiga, dificultad en la memoria, trastornos del sueño y del estado de ánimo(11,14,16,19–21).

En la vía del dolor hay una hiperexcitabilidad, esto quiere decir que al disminuir los umbrales y aumentar la liberación de sustancias pro-nociceptivas y pro-inflamatorias hacen que se amplifique y extienda el dolor a nivel central, la vía inhibitoria del dolor se encuentran alterados no son eficaces, por ende no modulan el dolor lo que ocasiona que se incrementa la señal dolorosa que llega al cerebro (22).

Los neurotransmisores que participan en la vía del dolor que se encuentran afectados en la fibromialgia son:

1. La sustancia P, se encuentra aumentada en el líquido céfalo raquídeo (LCR), los valores encontrados son hasta tres veces su valor normal, pero este aumento solo indica que el paciente tiene dolor y no su causa; no sirve como medio de diagnóstico debido a que requiere de procedimientos invasivos para cuantificar su concentración y es más el riesgo que el beneficio (2,21)

2. El glutamato, es un neurotransmisor excitatorio a nivel sináptico, se encuentra en el sistema nervioso central (SNC), en el LCR y en las vías de dolor. El aumento de su concentración produce hipersensibilidad de la medula espinal y de las vías cerebrales, disminuyendo el umbral de los nociceptores provocando un aumento de la transmisión nociceptiva aumentando la percepción de dolor (6,9,10,21).

3. La actividad serotoninérgica y noradrenérgica endógena se encuentran disminuidas, afectando no solo la serotonina y la noradrenalina, sino también sus precursores, el 3-metoxi-4-hidroxifenetileno principal metabolito de la noradrenalina, el triptófano precursor de la serotonina su concentración a nivel central se encuentra disminuida y en la vía inhibitoria del dolor (sustancia gris pericaudal, el núcleo magno del rafe, y la activación de células ON en la medula espinal) (6,14,16,19–21).

4. La vía opioide endógena, se encuentra alterada, dado que en el LCR hay concentraciones altas de encefalinas, pero la unión al receptor mu (μ) está disminuida (2).

5. Las anomalías a nivel periférico se dan en las fibras C, las cuales se activan ante estímulos diferentes como movimiento, vibración y cambios de temperatura (mecanorreceptores y termorreceptores), este estímulo se percibirá como un estímulo doloroso lo cual puede explicar la hiperalgesia, alodinia o el dolor neuropático ante un estímulo repetitivo lo que ocasionaría el fenómeno winup (9,14,19,21,24).

6. Los estudios de resonancia magnética funcional confirman que hay una alteración en las vías nociceptivas, “los pacientes con FM mostraron una mayor activación neuronal en las regiones del cerebro que procesa el dolor, en comparación con los sujetos sanos. Lo que sugiere que la mayoría de los pacientes con FM tienen un aumento en el sistema de procesamiento de dolor a nivel cerebral” esto hace referencia a que esta vía está sensibilizada lo cual ocasiona hiperalgesia central. Las zonas más afectadas son la ínsula posterior y la corteza somatosensorial secundaria, las cuales perciben, ubican, integran y procesan el dolor (21).

- **La teoría del estrés y los factores psicológicos involucrados en el desarrollo y la gravedad de la fibromialgia**

La alteración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), en la niñez debido a experiencias traumáticas, mantiene este eje funcionando de forma crónica afectando el sistema autónomo y neuroendocrino llevando al desarrollo de dolor crónico (2,7,12,25), insomnio, depresión y fatiga (10,21). Se ha planteado la teoría de que la FM es de hecho un síntoma de la depresión al compartir muchas bases biológicas, pero otros autores refieren que esta afirmación carece de sentido, debido a que consideran que las bases neurobiológicas de la FM y la depresión no son las mismas (1,21). Otro factor influyente es la personalidad, debido a que los individuos que presentan FM a menudo muestran altos niveles de autocrítica comportamiento perfeccionista, ansiedad y catastrofización, este comportamiento genera estrés psicosocial de forma crónica, provocando un sentimiento internalizado de desamparo o desesperanza lo cual se percibe como un aumento en la fatiga, depresión y la conciencia del dolor, ocasionando trastornos de ansiedad y otros síntomas asociados a la FM, entre ellos la dificultad para realizar tareas sencillas o complejas (19).

- **Sistema inmune**

La alteración en el eje HPA afecta el sistema inmune, causando una inflamación crónica lo cual ayuda a mantener el estímulo doloroso, causando un círculo vicioso, se han desarrollado numerosas investigaciones para encontrar las anomalías inmunes en la FM, intentando descubrir su patogénesis produciendo resultados parcialmente contradictorios, pero los estudios muestran una constante en el aumento de IL-1Ra, IL-6 e IL-8 IL-10 en plasma, estas interleucinas juegan un papel crítico en la generación de

dolor agudo y crónico. La evidencia de mastocitos, neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y células T muestran su participación en una variedad de condiciones de dolor (21). Se considera que hay una alteración del sistema endocannabinoide, el cual es responsable de las anomalías inmunitarias, pero aún no se conoce muy bien la base biológica (25).

- **Genético**

Los estudios genéticos sugieren que en la FM presenta polimorfismos en los genes Catecol-O-Metil Transferasa (COMT) que se han implicado en la predisposición a la depresión, dolor y rasgos de ansiedad. Del mismo modo, hay polimorfismo en las vías serotoninérgicas y catecolaminérgicas involucradas en la vía del dolor. Algunos investigadores afirman que la predisposición genética requiere que el paciente presente una estimulación externa (episodio traumático, ambiental, etc.) para desarrollar la enfermedad (10).

- **Déficit de vitamina D**

Con escasa evidencia experimental, se considera que a nivel fisiopatológico la hipovitaminosis D es causal del desarrollo de FM. La vitamina D afecta la manifestación del dolor, ya que juega un papel fundamental en las vías del dolor asociada con cambios corticales, inmunológicos, hormonales y neuronales. Debido a que esta vitamina ejerce efectos neuro protectores, modula la excitabilidad intrínseca y la sensibilidad a los neurotransmisores, como el GABA (ácido γ -aminobutírico) y el receptor NMDA (de *N-metil-D-aspartato*), afectando las vías inflamatorias asociadas con el mantenimiento del dolor crónico. Estudios realizados administrando suplemento de vitamina D, en pacientes con FM no son concluyentes en sus resultados (14).

- **Factores externos**

Los reportes de las bases neurobiológicas, requieren de más estudios, debido a que no es posible todavía concluir que estas alteraciones sean la causa del dolor en la FM, no es posible concluir si son un factor de riesgo, un epifenómeno, o es causal (26,27). Lo que parece ser cierto es que los factores psicosociales, la relación médico paciente y las creencias del paciente juegan un papel importante en la causalidad como también en la efectividad tratamiento (2,30).

1.1.3 Diagnóstico

En la actualidad, no hay ningún método objetivo que permita establecer el diagnóstico de FM, es un diagnóstico de descarte. El ACR, publicó los primeros criterios clínicos para diagnóstico de la fibromialgia en 1999, los cuales consistían en presencia de dolor corporal generalizado, durante al menos tres meses, con puntos sensibles dados por la presencia de un número específico de puntos blandos dolorosos (puntos gatillo), en diferentes partes del cuerpo (3,28). Estos criterios fueron actualizados, eliminando el examen de puntos sensibles e incorporó un índice de dolor generalizado (WPI) acompañado de un puntaje de gravedad de los síntomas (SSS). El índice de dolor generalizado es un recuento de las áreas de dolor en todo el cuerpo (19 posibles), mientras que el puntaje de gravedad de los síntomas evalúa la gravedad de la fatiga, el insomnio, los síntomas cognitivos, y la discapacidad entre otros (3,28,29); aunque muchos consideran que estos criterios fueron realizados, para fines investigativos y no como diagnóstico (28).

Los últimos criterios diagnósticos del ACR publicados son los del 2016 (30). Para esta nueva calificación se deben cumplir 2 criterios para su diagnóstico: 1) Índice de dolor generalizado (WPI) ≥ 7 con escala de severidad de síntomas (SSS) ≥ 5 ó WPI 4–6 y SSS puntuación ≥ 9 , 2) Los síntomas han estado presentes en un nivel similar durante al menos 3 meses, sin embargo, continúan siendo subjetivo lo cual podría estar influenciado por el estado de ánimo del paciente (13,31–33).

La resonancia magnética funcional, podría dar objetividad al diagnóstico, pero los resultados también son controversiales y no hay unificación de las alteraciones encontradas en FM, esto se da por la diversidad de síntomas que se presentan en cada paciente, ocasionando la estimulación de diversas zonas, las cuales también son activas en otros dolores crónicos de diferentes patologías (22).

La FM puede estar asociado a otras patologías clínicas (34, 35), como el síndrome del intestino irritable, el síndrome de fatiga crónica y la disfunción de la articulación temporomandibular, (34). Otras asociaciones reportadas que causan aumento del dolor y mal pronóstico debido a la refractariedad del tratamiento farmacológico son: la neuropatía por VIH (21%), la esclerosis múltiple (14%) y las dolencias

musculoesqueléticas, como el dolor miofascial y los trastornos musculoesqueléticos relacionados con el trabajo y la obesidad (15,35).

1.1.4 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico, busca ser eficaz en la reducción del dolor, para lograr esto los estudios clínicos recomiendan que al inicio debe presentar para su efecto una reducción en la percepción del dolor se considera mínima si es del 10 al 20%, moderada $\geq 30\%$ e importante $\geq 50\%$, utilizando la escala de calificación numérica de 0 a 10. Según la FDA el umbral es de ($\geq 30\%$) (36). La mayoría de medicamentos para la FM no alcanzan este umbral, por ello se clasifican como *UNIRS*, lo cual ha permitido el uso indiscriminado de diferentes medicamentos sin una base científica, la FDA tiene aprobado el uso de la pregabalina, duloxetina Minalcipram (6). El INVIMA en Colombia, solo tiene aprobada la pregabalina para esta patología.

Amitriptilina; es el fármaco mejor estudiado para el tratamiento de la FM, es un antidepresivo tricíclico que actúa inhibiendo de manera no selectiva la recaptación de serotonina (5-HT), nortriptilina, y de predominio norepinefrina (NE). El desarrollo de tolerancia y el aumento de peso limitan su uso (18,28,35,37,38).

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; Los ISRS como citalopram, fluoxetina y paroxetina tienen un pequeño beneficio en comparación con placebo en la reducción del dolor. Los efectos adversos son: sequedad en la boca, náuseas, vómitos y disfunción sexual, los efectos secundarios graves, como pensamientos suicidas y la insuficiencia hepática, son muy raros (31).

Los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina; IRSN son la duloxetina y milnacipran. La evidencia actual apoya el uso de IRSN, lo sugiere que la regulación de la recaptación de norepinefrina puede desempeñar algún papel en los síntomas de Fibromialgia (6,17), demostrando ser efectiva para la alteración del sueño, la depresión y la calidad de vida. Sus reacciones adversas más comunes son náuseas, boca seca, somnolencia, estreñimiento, disminución del apetito e hiperhidrosis (39,43).

Pregabalina y gabapentina; la pregabalina y la gabapentina se unen a la subunidad $\alpha 2\delta$ de un canal presináptico de calcio y reducen la afluencia de calcio en las terminales nerviosas, causando una disminución en la liberación de neurotransmisores excitadores

(6,37,39,40). Se cree que la pregabalina puede llegar a modular el dolor, la fatiga, la ansiedad, los trastornos del sueño e impactar la calidad de vida. (21,24,36,39), la dosis de 600 mg no produjo mejores resultados que 450 mg / día (40), la eficacia es limitada para todos los síntomas del la FM (13). Sus efectos secundarios, son mareos, somnolencia, aumento de peso, edema periférico, boca seca, visión borrosa y efectos neurocognitivos negativos (dificultad para concentrarse y poner atención) (36), otros efectos no comunes son dolor de pecho, alteraciones hepática y la ideación suicida (39).

Opioides; no son recomendados en la mayoría de países para su uso en esta patología (4,35). No hay evidencia que la oxycodona sea útil en la FM (10). La metadona no se ha estudiado en la FM (4). Los agonistas del receptor opioide mu (μ), como la codeína, el fentanilo y la oxycodona, tienen mayor riesgo de hiperalgesia inducida por opioides (42), el tramadol, un débil agonista del receptor (μ) y un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina, tiene un perfil de efectos secundarios similar a los agentes opioides, aunque menos severos, no hay estudios que hayan examinado la eficacia del tapentadol en esta patología (10).

Analgésicos y/o antiinflamatorios no esteroideos; aunque son e uso frecuente en FM, no hay pruebas de eficacia para el uso de paracetamol y AINES, pero debido a sus efectos adversos su uso debe ser limitado (38), en Alemania no son recomendados por su perfil de seguridad (sangrado gastrointestinal y riesgos cardiovasculares) (37). El uso de AINES combinados con antidepresivos o anticonvulsivantes puede tener un efecto sinérgico beneficioso sobre el dolor. Sin embargo, los AINES disminuyen la acción antidepresiva de los ISRS, pero no de los antidepresivos tricíclicos (10). El uso de AINES debe utilizar con extrema precaución en dosis bajas y por cortos periodos de tiempo (13).

1.1.5 Otros fármacos que se han estudiado en la FM

Corticoides: los corticosteroides y otros fármacos antiinflamatorios fueron los primeros agentes en ser estudiados, los cuales no mostraron ningún beneficio en esta patología (35). Otra alternativa fueron los suplementos con vitamina D, debido a que se consideraba que la falta de esta ocasionaba los síntomas, pero los estudios no fueron concluyentes (14).

Los ansiolíticos /hipnóticos: se han utilizado comúnmente para el dolor crónico para tratar trastornos asociados al sueño y ansiedad. Sin embargo, la benzodiazepina, zolpidem y zopiclona no mostraron mejoría en los síntomas de la FM a pesar de una mejora en los parámetros del sueño y la fatiga. Por otro lado, su uso a largo plazo puede causar tolerancia (35), la seguridad de los neurolépticos atípicos, como el aumento de peso y los cambios metabólicos, hacen que no sea una buena opción para el manejo a largo plazo (37).

Ketamina y memantina: el uso de ketamina: a dosis bajas por vía intravenosa y la memantina oral muestran beneficios clínicamente útiles con efectos modestos en la FM. Sin embargo, se debe tener en cuenta la falta de estudios para evaluar seguridad a largo plazo (4).

Cannabinoides: los cannabinoides endógenos y sus receptores se encuentran en la vía del dolor y en diferentes niveles del sistema nervioso central y periférico, con efectos analgésicos, en la memoria, el estado del ánimo y en la modulación del sueño. Pero los estudios son contradictorios, respecto a la mejoría del dolor y la memoria en pacientes con FM (37).

1.1.6 Tratamiento no farmacológico

La educación; los pacientes que recibieron una intervención educativa tienden a mejorar de forma significativa por periodos prolongados durante 3 a 12 meses terminadas las sesiones, es la medida con mejores resultados y la más aceptada (10). Otra medida es la atención plena, un metaanálisis mostro que puede tener un impacto positivo en el control del dolor moderado (34).

La suplementación nutricional; los suplementos nutricionales tienen hallazgos objetivos limitados. La suplementación con Coenzima Q10 mejoró los síntomas clínicos en algunos pacientes (10), otra medida es la pérdida de peso con la cual mejoraron los síntomas y la calidad de vida, pero este efecto puede ser secundario a los que se obtienen por el ejercicio (16).

Ejercicio; después del ejercicio los niveles séricos de IL-6 y IL-8 disminuyen, generando un efecto antiinflamatorio en los pacientes con FM (40). Alterando la neurotransmisión endógena, aumento los neurotransmisores antinociceptivos y la reduciendo el glutamato

(21). Actividades como el taichí, yoga y el qigong, ayudan a mejorar los síntomas en comparación con el grupo de control. Un metaanálisis muestra una reducción significativa del dolor con estos ejercicios, estos beneficios se deben seguir estudiando a largo plazo (10,27,35,41). En la FM es común el desacondicionamiento físico este puede contribuir al mantenimiento de la FM, el ejercicio aeróbico muestra efectos beneficiosos en la reducción de los síntomas. Una revisión sistemática muestra efectos significativos en la reducción del dolor y los síntomas relacionados (35). Estudios realizados en animales con dolor neuropático y con reducción de serotonina, presentan analgesia con el ejercicio, el cual aumenta los niveles de serotonina, y reduce la expresión del transportador de serotonina con un aumento en la expresión del receptor de serotonina en el tallo cerebral, ocasionando una alteración en la función del sistema nervioso central mejorando la actividad de las vías inhibitorias del dolor, para disminuir el estímulo doloroso crónico (21).

Intervenciones Conductuales; el dolor crónico está muy influenciado por los procesos de aprendizaje y memoria, por ello el centrarse en la alteración de estas huellas de la memoria sirve como tratamiento, los métodos cognitivos conductuales modulan específicamente alteraciones en la función o química cerebral presentes en una condición de dolor específica. El entrenamiento conductista operante apunta específicamente a disminuir los comportamientos que son generadores de dolor. El objetivo general es reducir la discapacidad reduciendo el dolor y aumentando los comportamientos saludables. Los estudios han demostrado la eficacia de este entrenamiento en pacientes con FM, y es especialmente eficaz en la reducción de los comportamientos dolorosos, el miedo al dolor y a la actividad (6,13,35). Otra herramienta es la biorretroalimentación y la hipnosis, estas terapias tienen efectos modestos (42).

Acupuntura; mejora el dolor, presenta un riesgo mínimo, reduce la ansiedad, y puede ser eficaz para la fatiga (16). Diferentes estudios muestran resultados variados en los efectos sobre el dolor pero si se concluyó que si es realizado por un experto los beneficios en dolor son considerables (41)

1.1.7 Guía EULAR 2016

Figura 1-1 Manejo del SFM recomendación de EULAR 2016

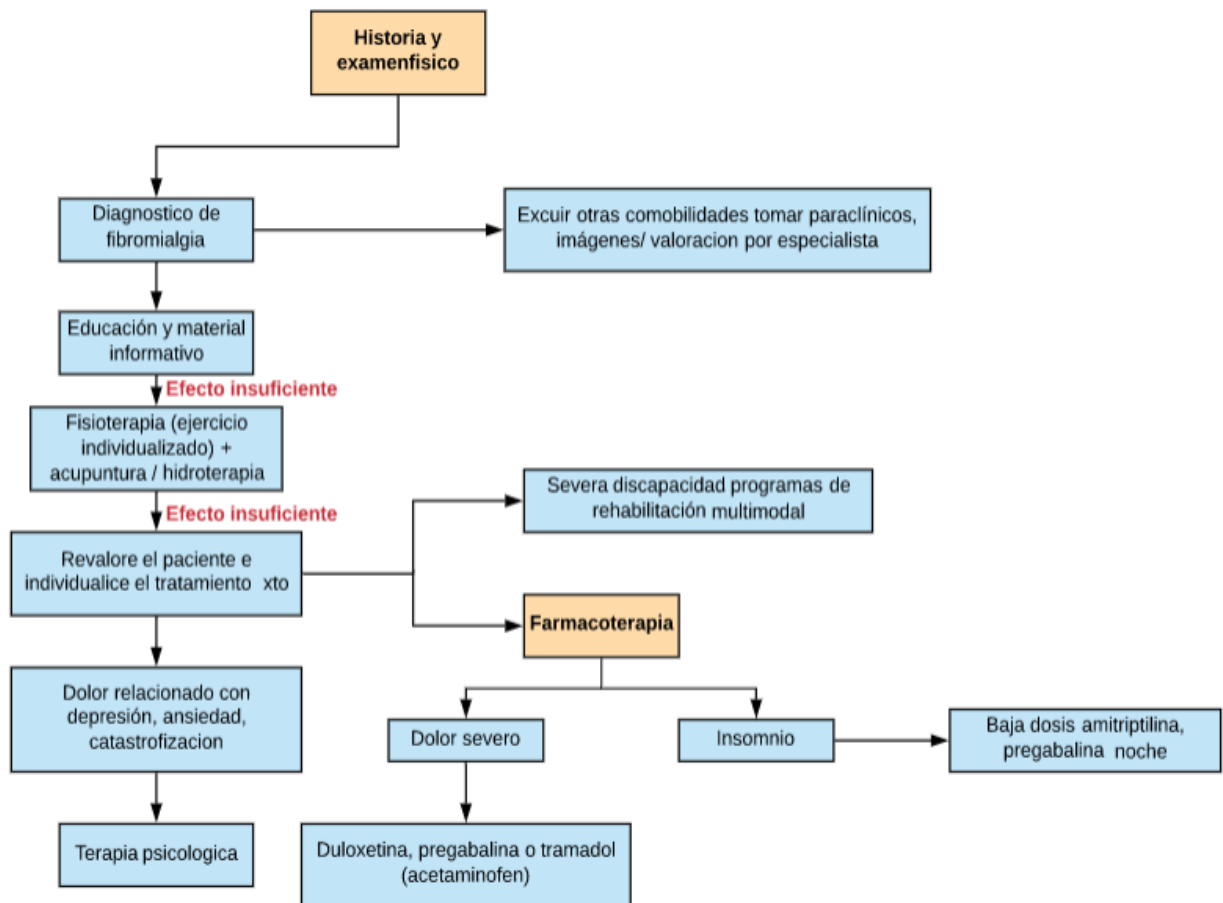


Figura 1-1 Algoritmo de manejo de la fibromialgia elaboración propia basado en la guía EULAR 2016 publicada en: Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al EULAR revised recommendations for the management of fibromialgia *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:326.

El tratamiento de primera línea es la educación, se debe informar al paciente sobre la enfermedad y darle material informativo para la casa, el siguiente pilar está dado por el ejercicio aeróbico, este se asoció con mejoras en el dolor y la función física, se concluyó que el entrenamiento de resistencia resultó en una mejoría significativa del dolor, en comparación con el grupo control. Existe cierta consistencia con respecto a los ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento, aunque no hay pruebas suficientes para sugerir la superioridad de uno sobre el otro; El ejercicio terrestre y acuático parece igualmente efectivo (43).

El ejercicio puede estar asociado a la acupuntura está asociación mostro una mejoría del dolor en un 30% y la fatiga. Con efectos adversos comúnmente leves y

transitorios. Existe poca comprensión del componente activo de la acupuntura, y la evidencia que respalda su uso, pero se debe asegurar que esta sea practicada por una persona capacitada y que no realice acupuntura simulada (43).

La hidroterapia es otra opción para completar los pilares anteriores, presenta una mejoría significativa en el dolor al final de la terapia, y este efecto se mantiene a largo plazo (mediana de 14 semanas)(43).

Terapias cognitivas conductuales aunque la calidad de los ensayos individuales es deficiente, las terapias conductuales cognitivas (TCC) fueron efectivas para reducir el dolor y la discapacidad al final del tratamiento, en comparación con una variedad de grupos de control, y los resultados a largo plazo fueron sostenidos (43).

Amitriptilina es un tratamiento que es bien tolerado en comparación con placebo. En algunos pacientes mejora el dolor, el insomnio y la fatiga a las 6 a 8 semanas de tratamiento, pero este efecto se pierde a las 12 semanas, se recomienda una dosis de 25 mg / día, no muestra eficacia la dosis de 50 mg / día (43).

Ciclobenzaprina: En dos estudios se reportó que mejoró el insomnio pero no el dolor, en los ensayos revisados no se reportaron los efectos adversos pero tiene una tasa de abandono alta (ciclobenzaprina 29%, placebo 43%) (43).

Anticonvulsivos pregabalina mayor probabilidad de abstinencia debido a eventos adversos, en la recomendación de expertos su recomendación es débil (100% de acuerdo) para FM y no se recomienda el manejo con *gabapentina* (43).

Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina duloxetina Las tasas de abandono son altas debido a efectos secundarios en comparación con placebo (43).

Tramadol se aconseja en dolor severo que no responde a otros tratamientos (43).

La búsqueda bibliográfica no identificó ninguna revisión sobre corticosteroides, opioides fuertes, cannabinoides y antipsicóticos en pacientes con FM, hay falta de evidencia de eficacia y alto riesgo de efectos secundarios (43).

1.1.8 Los costos del síndrome de la fibromialgia

La FM ejerce una enorme influencia tanto en el paciente como en el sistema de salud ya que se considera una importante carga social y financiera, afecta la calidad de vida,

aumentado la discapacidad y el ausentismo laboral, estos aspectos importantes pero son menos visibles en la fibromialgia ya que quienes la padecen tiene la probabilidad de 2 a 3 veces más riesgo de perder su trabajo. Por lo cual es una patología que le cuesta tanto al paciente como al sistema de salud, aproximadamente costos directos anuales incluyen los costos médicos y de farmacia, mientras que los costos indirectos incluyen el costo de la discapacidad y la pérdida de productividad, el ausentismo, los cambios en el estado laboral y la atención informal no remunerada. El costo directo medio anual por paciente osciló entre US \$ 2.274 y \$ 9.573 , los costos indirectos aumentan el doble o el triple de los directos dependiendo de cada país, no es sorprendente que los costos aumenten según la severidad de la enfermedad (15), sin contar los costos intangibles que los soportan los pacientes y sus familias, al estar ante una patología que no tiene un tratamiento que ofrezca beneficios que impacten su calidad de vida.

1.1.9 El impacto de la FM en la vida de los que la padecen

Diferentes estudios miden el impacto de esta enfermedad en los pacientes, lo resultados son desalentadores. Se observa un gran deterioro en la calidad de vida, hay un efecto adverso en la función social, en el estado de ánimo, la funcionalidad, se pierde la vida laboral y/o académica. Los síntomas más reportados, los cuales son constantes en el tiempo sin presentar ningún alivio y que generan mayor discapacidad, son: el dolor, la fatiga, el insomnio, la depresión y/o ansiedad y el deterioro cognitivo.

Refieren que se pierden a ellos mismo, se altera su funcionamiento diario, su afecto es triste, se deteriora su vida sexual, su relación de pareja y refieren que en la mayoría de casos no son validados sus síntomas, ni por sus familias ni por el sistema de salud, lo cual aumenta su frustración y aislamiento, No hay ningún componente en su vida el cual no este alterado a causa de esta enfermedada,. el dolor y la fatiga son los síntomas más limitantes, pierden sus ingresos, debido a la perdida de trabajo a causa de los síntomas (29,44,45)

1.2 Estudios de utilización de medicamentos

Uno de los objetivos en política sanitaria es conseguir un uso racional de los medicamentos, es decir, proporcionar la mejor terapéutica al menor coste y con los mínimos riesgos. Esto causara una mejor calidad de vida relacionada con la salud

de los individuos. La utilización de medicamentos se considera un indicador socio sanitario, siendo los estudios de utilización de medicamentos (EUM) la herramienta que nos permite su evaluación y posterior diseño de estrategias de intervención (46).

1.2.1 Definición

La OMS definió los estudios de utilización de medicamentos (EUM) como aquellos que se ocupan de ‘la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes’ (24,47–49). El grupo de investigación de utilización de drogas (DURG) expertos en utilización de medicamentos los define “son trabajos de investigación sobre los aspectos cuantitativos y cualitativos de los determinantes del uso de medicamentos y de sus efectos, en pacientes específicos o en la población general” (46).

1.2.2 La definición de prescripción racional

OMS (1985): La prescripción racional se consigue cuando «el profesional bien informado, haciendo uso de su mejor criterio, prescribe al paciente un medicamento bien seleccionado, en la dosis adecuada, durante el periodo de tiempo apropiado y al menor coste posible para el paciente y para la comunidad (49)

Para poder evaluar un medicamento se requiere conocer su eficacia, seguridad tanto en los estudios clínicos como en la vida real y conocer su impacto en la historia natural de la enfermedad y en la sociedad (34).

1.2.3 Objetivos de los EUM

Los EUM proporcionan datos descriptivos respecto al consumo de fármacos, pero la finalidad de estos estudios va más allá. Algunos de los aspectos que pueden ser investigados son; los patrones de uso de medicamentos, el perfil terapéutico en el tiempo, descubrir cuales son los factores que determinan el uso de ciertos fármacos (edad, sexo, diagnóstico, etc.), detertar el uso inadecuado de los menicamentos ya sea por exceso o por defecto y proponer nuevas investigaciones y nuevas guias de manejo (47,49,51).

La metodología de los EUM se basa en el empleo de diferentes clasificaciones, las cuales también se usan en los estudios epidemiológicos, estos son: el sistema de denominación común internacional DCI para la identificación de los fármacos, la clasificación ATC (clasificación anatómica, terapéutica, química) y la DDD (dosis diaria definida). (47,51), WHO (Metodología del Centro colaborador de estadísticas de drogas) se encarga de la revisión, actualización y publicación a nivel internacional de la clasificación ATC y de las DDD para comparaciones internas dentro de un país (47,51), los EUM consisten en cuantificar la Farmacoepidemiología del uso de fármacos utilizando el sistema ATC/DDD. Además, precisan una calificación, para evaluar la calidad del consumo, según el Valor Intrínseco Terapéutico Potencial (VITP) de los medicamentos (46). Según esta clasificación, útil para realizar estudios cualitativos, los medicamentos que se dispensan en el mercado farmacéutico pueden ser:

1. De Valor Elevado (aquellos monofármacos que demostraron eficacia para el tratamiento, el diagnóstico o la prevención de enfermedad).
2. De Valor Dudoso/Nulo (medicamentos que existen en el mercado pero que no han demostrado fehacientemente eficacia o utilidad terapéutica).
3. De Valor Relativo (medicamentos de Valor Elevado en combinación con otros de valor Dudoso/Nulo).
4. De Valor Inaceptable (aquellos de Valor Elevado en combinaciones que incrementan el riesgo en todos los casos) (49,51,52).

1.2.4 Objetivos del sistema ATC/DDD

El objetivo del sistema de ATC/DDD es servir como herramienta para la investigación de la utilización de medicamentos y permite ver tendencias de consumo y realizar comparaciones entre grupos de población. No sirve como recomendación para uso de medicamentos ni da información sobre eficacia (46). La DRUG estableció la dosis diaria definida (DDD) como unidad de consumo de fármacos. La DDD corresponde a la dosis diaria en adultos cuando el principio activo es usado en su principal indicación. A partir de la cantidad de principio activo consumido en un año en una población determinada, podemos calcular el número de DDD por 1000 habitantes/día. (49,51,53,54).

En los EUM se valora si el tratamiento es adecuado o si existe uno alternativo que ofrezca un mejor beneficio, son prioritarios en aquellos casos en los que una mala utilización de medicamentos pueda tener implicaciones importantes en la morbi-mortalidad de la población. Al contrario que los estudios de farmacovigilancia, que consideran los efectos indeseables producidos a dosis utilizadas terapéuticas (reacción adversa al medicamento)(54).

Para la medida de la calidad de la prescripción, entendida como un balance de eficacia, seguridad, es necesario, por un lado, conocer la indicación para la que fue prescrito el medicamento, y por otro, que exista un consenso sobre cual o cuales son los tratamientos y las pautas de referencia para esa indicación. Estas pautas pueden estar recogidas en guías, protocolos o algoritmos y a partir de ellas es posible elaborar indicadores, como por ejemplo la proporción de tratamientos que se adecuan a la pauta de referencia (8,48).

La limitación de los EUM es su falta de validez externa. Al ser estudios empíricos de la utilización de medicamentos en un referente temporal y espacial definido, los resultados y recomendaciones no se pueden ser extrapolar a otros entornos, ni ser generalizados como leyes empíricas universales (8,48). Pero es fundamental su publicación ya que puede proporcionar una importante información a otros investigadores para la implantación de este tipo de programas y para el diseño de estudios que le permitan evaluar dichas intervenciones en su medio (48)

3. Metodología

2.1 Diseño

El diseño esta soportado por un estudio de utilización de medicamentos de tipo indicación - prescripción el cual utiliza un diseño observacional descriptivo, de corte

longitudinal con recolección retrospectiva de la información con las siguientes características:

2.1.1 Periodo de estudio

Dos años. Desde 1 de enero de 2016 a 31 de diciembre de 2017

2.1.2 Unidad de análisis

Historias clínicas.

2.1.3 Población

Se revisaron todas las historias clínicas que se encontraban desde enero del 2016 hasta diciembre de 2017 con los siguientes diagnósticos. Con códigos CIE10; F454 trastorno del dolor persistente somatomorfo, M796 dolor en miembro, R521 dolor crónico intratable, R522 otro dolor crónico, R529 dolor no especificado. Valorados por las siguientes especialidades; reumatología, clínica del dolor, endocrinología, cirugía de columna, neurología y medicina interna, se obtuvieron 1.745 historias clínicas, se seleccionaron las historias clínicas que cumplieran los criterios de inclusión y de exclusión, se obtuvieron 75 historias clínicas, las cuales todas se ingresaron para el estudio, y pertenecían a pacientes que asistieron a consulta externa en la subred integrada de salud ESE en la ciudad de Bogotá.

2.1.4 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron los pacientes que dentro de la historia clínica se encontro el diagnóstico de fibromialgia, con edades entre los 19 años en adelante, que se encontraran en tratamiento farmacológico por mínimo 3 meses. Se excluyeron las historias clínicas donde no reporte la escala numérica del dolor y/o donde no se reporte el tratamiento farmacológico instaurado.

2.1.5 Cálculo y selección de la muestra

No se realizo el calculo del tamaño muestral por dos razones: al tratarse de un estudio descriptivo no se requiere un tamaño de muestra determinado y segundo porque las historias clínicas que cumplieron los criterios de inclusión fueron pocas, por lo que se

realizó un censo (total de historias clínicas con criterios de inclusión y aplicando los criterios de exclusión).

2.1.6 Clasificación y categorización de las variables

Demográfica

VARIABLE	TIPO	VALORES QUE PUEDE ASUMIR	DESCRIPCION
EDAD	Cuantitativa discreta	19-100	Edad en años cumplidos
GENERO	Cualitativa nominal	Masculino Femenino	Menciona las características genotípicas del paciente
TIPO DE AFILIACIÓN	Cualitativa nominal	Subsidiado, contributivo, / particular	Vinculación al régimen de seguridad social

Variables Farmacológicas

VARIABLE	TIPO	VALORES QUE PUEDE ASUMIR	DESCRIPCION
Fármaco (s)	Cualitativa nominal	Denominación común internacional	Principio activo del medicamento
Prescrito (s)			
Dosis	Cuantitativa continua	5-3000 mg	Cantidad diaria que tiene prescrita el paciente

Forma farmacéutica	Cualitativa	Tableta, jarabe, suspensión, ampolla,	Forma farmacéutica prescrita
Clasificación ATC	Cualitativa nominal	Código ATC	Código de referencia del fármaco
DDD	Cuantitativa continua	Dosis estándar definida en un adulto	Dosis administrar del fármaco
Vía de administración	Cualitativa	Oral, intravenosa, intramuscular, tópico, endovenosa, infiltración	Como se administra el medicamento
Tiempo de tratamiento	Cuantitativa	valor en meses	Tiempo que lleva consumiendo el medicamento

Variables Clínicas

VARIABLE	TIPO	ESCALA	DESCRIPCON
Escala numérica del dolor	Cuantitativa	0 a 10	Intensidad del dolor
Síntoma asociado	Cualitativa	Diagnostico medico	Síntoma de la enfermedad
Diagnostico psiquiátrico	Cualitativa	Diagnostico medico	Diagnostico psiquiátrico

Fuente: Elaboración propia

2.1.7 Manejo de la información

La selección y la búsqueda de la información en las historias clínicas se realizó por la investigadora principal, quien realizó la estadística descriptiva en asesoría de un estadístico.

Previa autorización del comité científico y de la subred integrada de servicio de salud sur E.S.E.(empresa social del estado) en la ciudad de Bogotá, se inició la búsqueda en el software del hospital, del código CIE 10 para fibromialgia M7910 dado por la OMS, al ver que este no existía se decidió solicitar a la oficina de gestión de conocimiento, las historias clínicas de los usuarios atendidos desde enero del 2016 hasta diciembre de 2017 con siguientes diagnósticos. Con códigos CIE10; F454 trastorno del dolor persistente somatomorfo, M796 dolor en miembro, R521 dolor crónico intratable, R522 otro dolor crónico, R529 dolor no especificado. Valorados por las siguientes especialidades; reumatología, clínica del dolor, endocrinología, cirugía de columna, neurología y medicina interna. Se solicitaron estos diagnósticos debido a que son los más utilizados en los casos de FM, y estas especialidades ya que son las especialidades a las que se remiten los pacientes en busca de una patología que explique su clínica, antes del diagnóstico de FM, y en este tiempo debido a que para esta fecha se colocó el software en los diferentes hospitales que pertenecen a la red del sur.

Se recibieron en total 1.745 historias clínicas, de las cuales 75 cumplieron con los diagnósticos de inclusión y no presentaban criterios de exclusión.

En la primera valoración por la especialidad se tomó la siguiente información y se nombró tratamiento 1.

- Tiempo que el paciente llevaba presentando los síntomas
- Tratamiento farmacológico formulado
- Escala numérica del dolor
- Síntomas asociados
- Antecedentes patológicos, psicológicos y de la infancia
- Especialidad tratante y diagnóstico CIE 10
- Edad, sexo, EPS y estado civil

Se buscó la siguiente revaloración por la especialidad inicial, de la cual se tomaron los siguientes datos y se nombro tratamiento 2.

- Tiempo de espera para revaloración
- Tratamiento farmacológico formulado
- Reacciones adversas a el manejo farmacológico
- Escala numérica del dolor
- Síntomas asociados

Los antecedentes en la infancia, patológicos, de la infancia y los síntomas asociados que no se encontraron dentro de estas valoraciones, se buscaron en valoraciones durante este mismo tiempo de medicina general, psicología, Psiquiatría y medicina familiar.

Como comparador del tratamiento farmacológico se tomó la última directriz internacional que abordo la complejidad del tratamiento del síndrome de la fibromialgia, la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) (2016), donde se da la recomendación por los expertos para cada medicamento (28). Se tomo el manejo farmacológico formulado a los pacientes el cual se discrimino por monoterapia, terapia dual y terapia triple, se describe el porcentaje de formulación, y las dosis utilizadas, los cuales se compararon con lo recomendado por la guía EULAR 2016.

Se describen los cambios que se presentan en la escala numérica del dolor inicial y final, se describen los síntomas asociados, no fue posible evaluar su progresión con el tratamiento debido a la falta de reporte en las historias clínicas y por ultimo se describen los porcentajes de las comorbiidades asociadas a la fibromialgia.

Para el costeo se tomaron los costos directos del tratamiento farmacológico número 1, se realizo desde la perspectiva del sistema de salud, se identificaron los medicaentos utilizados para el tratamiento de la Fm, estos se buscaron uno por uno en la base de datos del Sismed 2017 y 2018, donde se filtraron por nacionales, laboratorio y mayorista, los valores obtenidos se ingresaron a el programa R ingresando las variables y creando un algoritmo que nos calculara los valores por miligramo minimo, medio y máximo de cada medicamento.

Se ingresaron los datos a una base de datos de Excel de cada medicamento (número de pacientes formulados con el medicamento, la dosis formulada, el tiempo que duro tomando el medicamento) con estos datos se obtuvo el promedio de seguimiento en

meses, consumo promedio de cada medicamento en un mes y con estos datos se calculó el costo de un paciente en un mes y el costo total de los pacientes que se les formuló el medicamento discriminado por monoterapia, terapial dual y terapia triple.

2.1.8 Aspectos estadísticos

Para las variables cuantitativas se estimó el porcentaje, la desviación estándar. En la escala del dolor se realizó la descripción de los cambios.

Para los costos, se identificaron los medicamentos utilizados, los esquemas de formulación, se calculó costo por miligramo en el programa R y los demás datos se obtuvieron de la hoja de cálculo Excel (tiempo promedio de consumo por paciente en un mes, y el promedio de consumo por miligramo), luego se tomó el valor por miligramo de cada medicamento y se tomaron los valores mínimo, medio y máximo de cada medicamento por miligramo, con estos datos se obtuvieron el costo de tratamiento de cada terapia y los costos totales del tratamiento en un mes para todos los pacientes.

Las variables cualitativas se describieron en términos de porcentaje y las cuantitativas se estimaron con el promedio. Se utilizó la hoja de cálculo Excel.

2.1.9 Aspectos éticos

El estudio de investigación llevado a cabo posee la característica de ser observacional, motivo por el cual no precisa calificar las prácticas realizadas, ya sea de tipo individual o institucional, por lo que según lo descrito en la Resolución N° 008430 del 4 de Octubre de 1993 en el artículo 11, se considera que el presente estudio es una investigación sin riesgo, es decir, “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, El artículo número 16 de la resolución en mención señala en el párrafo primero que para aquellas investigaciones de bajo riesgo en “el Comité de Ética en Investigación de la institución investigadora, con razones justificadas, podrá autorizar su realización.

3 Resultados

Se estudiaron 75 historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión, los cuales se tomaron para realizar este estudio, encontrando los siguientes resultados

3.1.1 Caracterización de la población

De la población total el 93% pertenecen al género femenino, con una relación de mujer a hombre de 14/1.

3.1.2 Rango de edad de los pacientes con fibromialgia

Figura 3-1 Histograma de frecuencias

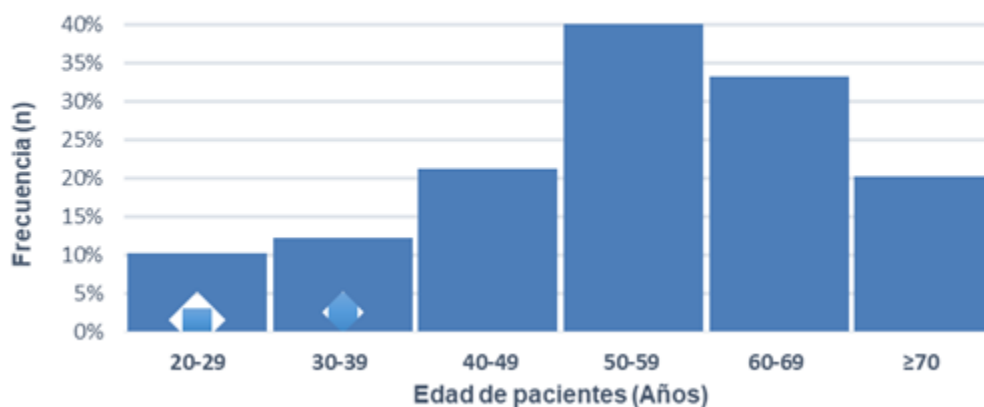


Figura 3.1. Histograma de edades, fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá.

3.1.3 Estado civil de los pacientes con fibromialgia

Figura 3-2 Estado civil

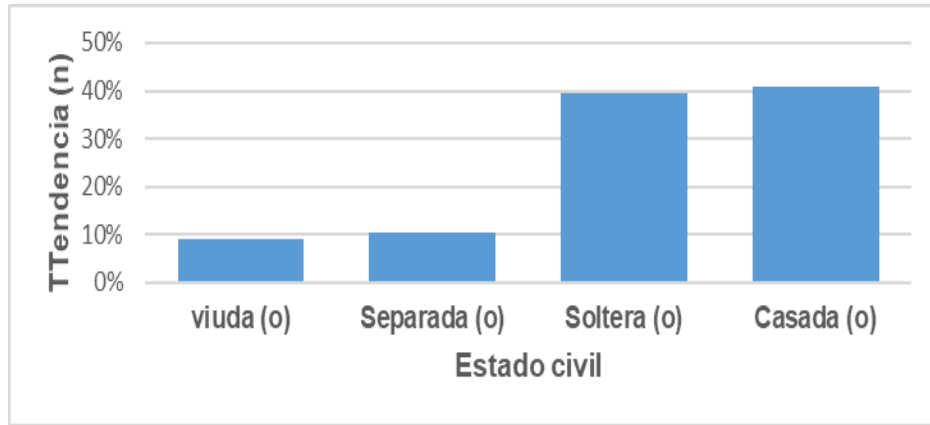


Figura 3.2. Estado civil de los pacientes con fibromialgia, fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá.

3.1.4 Especialidades que diagnostican la fibromialgia

Figura 3-3 Especialidades que manejan la fibromialgia

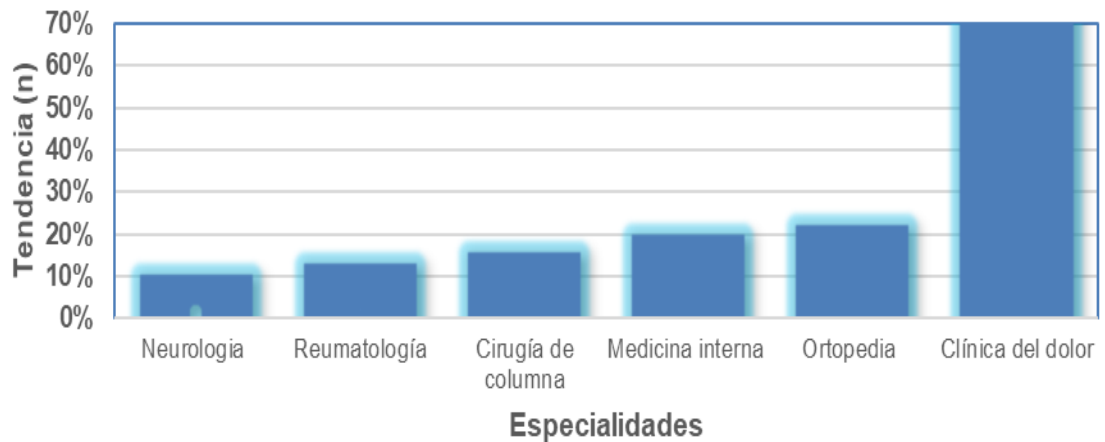


Figura 3.3. Especialidades que diagnostican fibromialgia, fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá.

3.1.5 Código CIE 10 para la fibromialgia

Tabla 3-1 Código de diagnóstico CIE 10 usados en fibromialgia

Diagnostico	Código CIE 10	Frecuencia (n)	Frecuencia %
Dolor agudo	R520	1/75	1,3%
Dolor agudo	R520	1/75	1,3%
Dolor en miembro	M796	1/75	1,30%
Lumbago no especificado	M545	1/75	1,3%
Otro dolor crónico	R522	1/75	1,3%
Polimialgía reumática	M353	1/75	1,3%
Dolor no especificado	R529	2/75	2,6%
Trastorno de dolor persistente somatomorfo	F454	4/75	5,3%
Otro dolor crónico	R522	64/75	85%

En la Tabla 3.1. Código CIE 10 para diagnosticar fibromialgia, fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá

3.2 Descripción de los tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la fibromialgia

Primer manejo farmacológico formulado en la consulta inicial especializada. con un porcentaje de formulación adecuada del 30,6% (n=23) en el primer tratamiento y del 32% (n=24) en el segundo tratamiento, se toma como formulación adecuada; los que recibieron monoterapia con medicamentos que no están contraindicados para la fibromialgia.

3.2.1 Formulación de medicamentos en el tratamiento inicial

Tabla 3-2 Formulación de medicamentos en el tratamiento inicial

Medicamento	Monoterapia	Terapia dual	Terapia triple	Total
Acetaminofén	8 % (6/75)	20 % (15/75)	26.6 % (20/75)	54,6 % (41/75)
Pregabalina	12% (9/75)	10,7 % (8/75)	20 % (15/75)	42,7 % (32/75)
Tramadol	0	14.6 % (11/75)	9 % (7/75)	24 % (18/75)
Amitriptilina	10,7 % (8/75)	6,7 % (5/75)	5 % (4/75)	22,6 % (17/75)
Acetaminofen + Codeína o Hidrocodona	0	0	22,6 % (17/75)	22,6 % (17/75)
Duloxetina	8 % (6/75)	2,6 % (2/75)	2,6 % (2/75)	13 % (10/75)
Gabapentina	0	1,3 % (1/75)	0	1,3 % (1/75)
Naproxeno	2,7 % (2/75)	0	0	2,7 % (2/75)
Fluoxetina	0	0	1,3 % (1/75)	1,3 % (1/75)

En la tabla 3.2 formulación tratamiento inicial, los pacientes llevan presentando su sintomatología en promedio 9.8 meses. Fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá.

3.2.2 Formulación de medicamentos en el tratamiento final

Tabla 3-3. Formulación de medicamentos en el tratamiento final

Medicamento	Monoterapia	Terapia dual	Terapia triple	Total
Acetaminofén	1,3 % (1/75)	12 % (9/75)	42.7 % (32/75)	56 % (42/75)
Pregabalina	17,3 % (13/75)	10,7 % (8/75)	28 % (21/75)	56 % (42/75)
Duloxetina	13 % (10/75)	7 % (9/75)	7 % (9/75)	37 % (28/75)
Acetaminofen + Codeína o Hidrocodona	0	1,3 % (1/75)	36 % (27/75)	37 % (28/75)
Tramadol	0	2,6 % (2/75)	6,7 % (5/75)	9,3 % (7/75)
Amitriptilina	1,3 % (1/75)	0	6,7 % (5/75)	8 % (6/75)
Gabapentina	1,3 % (1/75)	1,3 % (1/75)	1,3 % (1/75)	4 % (3/75)
Tapentadol	1,3 % (1/75)	1,3 % (1/75)	0	2,7 % (2/75)
Paroxetina	0	0	1,3 % (1/75)	1,3 % (1/75)

En la tabla 3.3 formulación tratamiento final, los pacientes llevan presentando su sintomatología en promedio 4,5 meses desde que se inicio el primer manejo farmacológico. Fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá.

3.2.3 Diferencias en la Formulación de medicamentos en FM

Tabla 3-4 Diferencias en la formulación de medicamentos

Clasificación ATC	Medicamento	Diferencia del tratamiento final con respecto al inicial		
N06AX21	Duloxetina	Aumento	18,6%	(14/75)
N02AJ06	Codeina + Acetaminofen	Aumento	13%	(10/75)
N03AX16	Pregabalina	Aumento	13%	(10/75)
N03AX12	Gabapentina	Aumento	2,6%	(2/75)
N02BE01	Acetaminofén	Aumento	1,3%	(1/75)
N02AJ01	Hidrocodona	Aumento	1,3%	(1/75)
N06AA09	Amitriptilina	Disminuyo	28%	(21/75)
N02AX02	Tramadol	Disminuyo	14%	(11/75)
N06AB03	Fluoxetina	se formulo sen el inicial		
M01AE02	Naproxeno	se formulo sen el inicial		
N06AB05	Proxetina	se formulo en el final		
N02AX06	Tapentadol	se formulo en el final		

Tabla 3-4 diferencias en la formulación de medicamentos. Fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá.

3.2.4 Combinaciones de medicamentos más utilizadas en FM

Tabla 3-5 Combinación de medicamentos más utilizados en FM

Terapia Dual	Terapia Triple
Acetaminfen + Tramadol	Acetaminofen+ Codeina + Pregabalina
Acetaminofen + Pregabalina	Acetaminofen + Hidrocodona + Pregabalina
Duloxetina + Pregabalina	Acetaminofen + Codeina + Tramadol
Amitriptilina + Pregabalina	Acetaminofen + Pregabalina + Tramadol
Pregabalina + Tramadol	Amitriptilina + Pregabalina + Tramadol
Acetaminofen + Duloxetina	Acetaminofen + Hidrocodona + Duloxetina
Amitriptilina + Gabapentina	Acetaminofen + Codeina + Duloxetina
Amitriptilina + Tramadol	Acetaminofen + Codeina + Fluoxetina
Acetaminofen + Amitriptilina	Amitriptilina + Acetaminofen + Codeina
Duloxetina + Tramadol	Acetaminofen + Amitriptilina + Pregabalina

Tabla 3.5 combinaciones de medicamentos más utilizadas, se ordenaron en orden de mayor a menor formulación. Fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá.

3.2.5 Reacciones adversas

Las reacciones adversas de los medicamentos fueron poco reportadas en un 20% (n=15/75). Los predominantes fueron a nivel del SNC (somnolencia, mareo, cefalea), gastrointestinal (nauseas, vómito, diarrea, epigastralgia) y a nivel cardiovascular (taquicardia). Los medicamentos asociados a estos síntomas son acetaminofén, amitriptilina, duloxetina, pregabalina y tramadol.

3.2.6 DDD de cada grupo farmacológico formulado en fibromialgia

Tabla 3-6 Dosis diaria definida (DDD) de medicamentos en FM

Grupo de medicamentos	DDD/100 pacientes/1 año
Anticonvulsivantes	0.015837
paracetamol (Acetaminofén)	0.017678
Antidepresivos	0.017986
Opioides	0.019725

Tabla 3.7 DDD de cada principio activo formulado para la fibromialgia, se agruparon según la clasificación ATC por grupo farmacológico, para obtener datos de cada grupo y poder realizar comparaciones entre estos. Fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá.

3.3 Descripción de los factores de riesgo patológico y psicosociales

En este apartado se describirán los factores de riesgo patológico tanto físico como mentales y psicosociales en esta población. Se describen las comorbilidades que impliquen o no dolor y factores de riesgo psicosociales como antecedentes de abuso y maltrato en la niñez que indicarían pronóstico de la FM como deterioro de la calidad de vida y aumentos de la escala numérica del dolor.

3.3.1 Comorbilidades no causales de dolor en FM

Estos diagnósticos no son excluyentes un paciente puede tener varios.

Figura 3-4 Comorbilidades no causales de dolor en FM

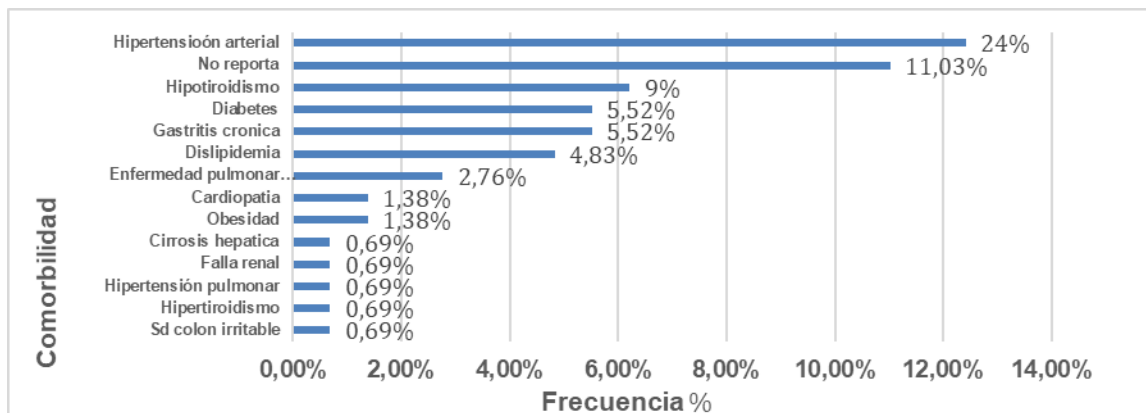


Figura 3.4. Comorbilidades que no generan dolor en fibromialgia. Fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá.

3.3.2 Comorbilidades causales de dolor

Estos diagnósticos no son excluyentes un paciente puede tener varios.

Figura 3-5 Comorbilidades causales de dolor concomitantes con FM

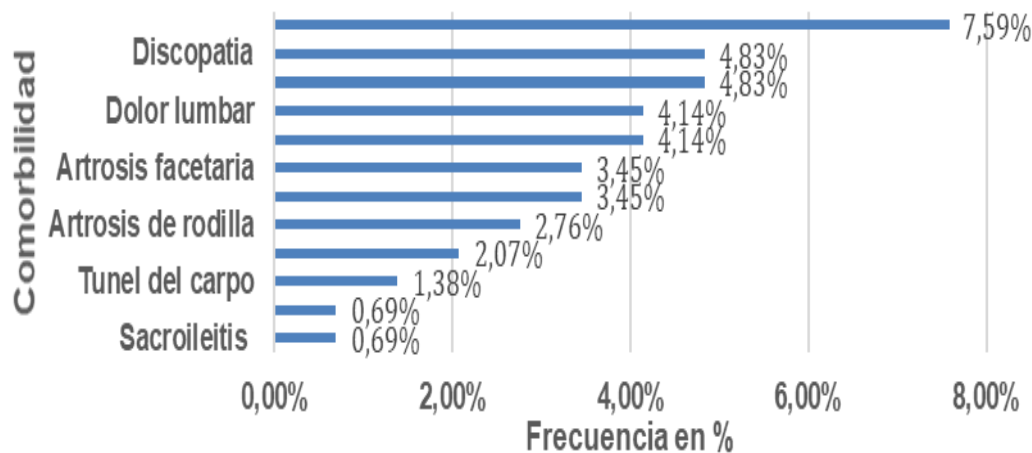


Figura 3.5. Comorbilidades que generan dolor concomitantes con fibromialgia. Fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá

3.3.3 Enfermedades psiquiátricas asociadas a la fibromialgia

Un antecedente no excluye al otro, por lo cual un paciente puede tener varios

Tabla 3-7 Enfermedades psiquiátricas asociadas a la fibromialgia

Diagnostico psiquiátrico	Frecuencia (n)	Frecuencia en %
No reporta	30/75	40%
Trastorno de ansiedad y depresión	26/75	34%
Trastorno depresivo	21/75	28%
Trastorno de la adaptación	6/75	8%
Rasgos mal adaptativos de la personalidad	5/75	6%
Estrés pos-traumático	3/75	4%
trastorno de ansiedad	1/75	1%

Tabla 3.7. Enfermedades psiquiátricas asociadas a fibromialgia Fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá.

3.3.4 Antecedente de abuso durante la infancia

Un antecedente no excluye al otro, por lo cual un paciente puede tener varios

Tabla 3-8 Antecedente de abuso en la infancia

Antecedente en la infancia	Frecuencia (n)	Frecuencia en %
Abuso sexual	8/75	10%
Maltrato físico	25/75	33%
maltrato verbal	26/75	34%

Tabla 3.8. antecedente de abuso en la infancia en pacientes diagnosticado con fibromialgia. Fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá.

3.4 Descripción de los cambios de la escala numérica del dolor en fibromialgia

La escala numérica del dolor y los cambios que se dan después de iniciado el tratamiento farmacológico.

3.4.1 Escala numérica del dolor en el tratamiento inicial y final

Tabla 3-9 Escala numérica del dolor en el tratamiento inicial y el tratamiento final

N° de pacientes	Escala numérica del dolor inicial	Escala numérica del dolor final							
		2	4	5	6	7	8	9	10
(n)	1 a 10								
3	2	1			1	1			
3	3			1	1	1			
3	4				3				
5	5			2		2	1		
27	6			1	8	7	6	4	1
13	7				1	4	6	1	1
8	8					4	3	1	
5	9					1		4	
8	10		1	1	2		2	1	1
Total		1	1	5	16	20	18	11	3

Tabla 3.9. escala numérica del dolor al inicio y final del tratamiento, en la segunda columna se observa la escala numérica inicial y en la tercera columna se muestran la escala numérica al final del tratamiento, el 55% aumento, 24% sin cambios y el 21% disminuyó el dolor en una unidad, se presentó un fracaso terapéutico en el 79% de los pacientes. Fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá.

3.4.2 Síntomas asociados a la fibromialgia

Tabla 3-10 Síntomas asociados a la fibromialgia

Síntoma	Frecuencia (n)	Frecuencia en %
Insomnio	50/75	66%
Tristeza	32/75	42%
Ansiedad	22/75	29%
Diarrea/estreñimiento	20/75	26%
No reporta	17/75	22%
Pérdida de memoria	12/75	16%
Fatiga	11/75	14%
Debilidad muscular	10/75	13%
Cefalea	9/75	12%
Astenia y adinamia	8/75	10%
Irritabilidad	4/75	5%
Fotosensibilidad	4/75	5%

Síntoma	Frecuencia (n)	Frecuencia en %
Angustia	3/75	4%
Dolor mandibular	1/75	1%
Hipersomnia	1/75	1%
Labilidad emocional	1/75	1%

Tabla 3.10 síntomas asociados a la fibromialgia. Un síntoma no es excluyente de otros, ya que un paciente puede presentar varios síntomas. Fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá.

3.5 Costos del tratamiento farmacológico para la fibromialgia

3.5.1 Costos de los medicamentos utilizados en fibromialgia

Se calcula el costo por paciente de cada medicamento utilizado en fibromialgia en la sub red de sur de Bogotá

Tabla 3-11 Costeo por paciente de los medicamentos utilizados en fibromialgia

No. Pacientes	Medicamento	Promedio seguimiento Meses	Consumo en Mg por paciente Mes	Costo Mes por paciente Promedio	Costo Mes por paciente Mínimo	Costo Mes por paciente Máximo
3	Hidrocodona	6	450	\$ 54,138	\$ 113,751	\$ 192,685
15	Codeína	4	563	\$ 6,750	\$ 15,694	\$ 28,913
2	Naproxeno	7	38077	\$ 8,964	\$ 11,052	\$ 14,579
10	Duloxetina	6	96	\$ 4,593	\$ 9,186	\$ 10,651
1	Gabapentina	9	9000	\$ 4,606	\$ 5,746	\$ 7,808
18	Tramadol	5	2700	\$ 2,450	\$ 2,980	\$ 3,575
42	Acetaminofén	4	44758	\$ 537	\$ 1,835	\$ 4,118
1	Fluoxetina	3	600	\$ 1,317	\$ 1,590	\$ 1,788
32	Pregabalina	4	209	\$ 874	\$ 1,275	\$ 1,687
17	Amitriptilina	5	117	\$ 81	\$ 93	\$ 113

Tabla 3.11 costeo por paciente de los medicamentos utilizados en fibromialgia, se encuentran los costos de un paciente para cada medicamento en un mes. Fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá.

3.5.2 Costos de la monoterapia para fibromialgia

Tabla 3-12 Costeo de la monoterapia utilizada para el tratamiento farmacológico de la fibromialgia por la totalidad de pacientes

Monoterapia		Costo Mes				
		1 Paciente			Total Pacientes	
No. Pacientes	Medicamento	Mínimo	Medio	Máximo	Total Mínimo	Total Máximo
2	Naproxeno	\$ 8,964	\$ 11,052	\$ 14,579	\$ 17,927	\$ 29,157
6	Duloxetina	\$ 4,593	\$ 9,186	\$ 10,651	\$ 27,559	\$ 63,905
6	Acetaminofén	\$ 537	\$ 1,835	\$ 4,118	\$ 3,223	\$ 24,707
9	Pregabalina	\$ 874	\$ 1,275	\$ 1,687	\$ 7,869	\$ 15,182
8	Amitriptilina	\$ 81	\$ 93	\$ 113	\$ 647	\$ 905
(n 31) 41%	Total				\$ 57,225	\$ 133,855

Tabla 3.12. costeo de la monoterapia utilizada para el tratamiento de la fibromialgia, los costos se calcularon para un paciente y para el total de pacientes que se les formulo el medicamento como monoterapia como lo muestra la tabla y se da el total para el manejo de 31 pacientes . Fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá.

3.5.3 Costos de la terapia dual en el tratamiento de la fibromialgia

Tabla 3-13 Costeo de la terapia dual del tratamiento farmacológico de la fibromialgia

Dual		Costo Mes				
		Paciente			Total Pacientes	
No. Pacientes	Medicamento	Mínimo	Medio	Máximo	Total Mínimo	Total Máximo
1	Duloxetina + Tramadol	\$ 7,044	\$ 12,166	\$ 14,226	\$ 7,044	\$ 14,226
1	Acetaminofen + Duloxetina	\$ 5,130	\$ 11,021	\$ 14,769	\$ 5,130	\$ 14,769
1	Amitriptilina + Gabapentina	\$ 4,687	\$ 5,839	\$ 7,921	\$ 4,687	\$ 7,921
7	Acetaminfen + Tramadol	\$ 2,988	\$ 4,815	\$ 7,693	\$ 20,913	\$ 53,850
2	Pregabalina + Tramadol	\$ 3,325	\$ 4,254	\$ 5,262	\$ 6,650	\$10,524
6	Acetaminofen + Pregabalina	\$ 1,411	\$ 3,110	\$ 5,805	\$ 8,468	\$ 34,828
1	Amitriptilina + Tramadol	\$ 2,531	\$ 3,073	\$ 3,688	\$ 2,531	\$ 3,688
1	Acetaminofen + Amitriptilina	\$ 618	\$ 1,928	\$ 4,231	\$ 618	\$ 4,231
2	Amitriptilina + Pregabalina	\$ 955	\$ 1,368	\$ 1,800	\$ 1,910	\$ 3,600
(n 22) 29%	Total				\$ 57,951	\$ 147,636

Tabla 3.13. costeo de la terapia dual de los pacientes con fibromialgia los costos se calcularon para un paciente y para el total de pacientes que se les formulo los medicamentos como terapia dual, como lo muestra la tabla y se da el total para el manejo de 22 pacientes. Fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá

3.5.4 Costos de la terapia triple para la fibromialgia

Tabla 3-14 Costeo de la terapia triple utilizada para el tratamiento farmacológico de la fibromialgia

Tripe		Costo Mes				
		Paciente			Total Pacientes	
No. Pacientes	Medicamento	Mínimo	Medio	Máximo	Total Mínimo	Total Máximo
1	Acetaminofen + Hidrocodona + Duloxetina	\$ 59,268	\$ 124,772	\$ 207,453	\$ 59,268	\$ 207,453
3	Acetaminofen + Hidrocodona + Pregabalina	\$ 55,550	\$ 116,861	\$ 198,489	\$ 166,649	\$ 595,468
1	Acetaminofen + Codeina + Duloxetina	\$ 11,880	\$ 26,715	\$ 43,681	\$ 11,880	\$ 43,681
3	Acetaminofen + Codeina + Tramadol	\$ 9,738	\$ 20,509	\$ 36,605	\$ 29,213	\$ 109,816
1	Acetaminofen + Codeina + Fluoxetina	\$ 8,604	\$ 19,119	\$ 34,818	\$ 8,604	\$ 34,818
7	Acetaminofen+ Codeina + Pregabalina	\$ 8,161	\$ 18,803	\$ 34,717	\$ 57,130	\$ 243,020
1	Amitriptilina + Acetaminofen + Codeina	\$ 7,368	\$ 17,622	\$ 33,143	\$ 7,368	\$ 33,143
2	Acetaminofen + Pregabalina + Tramadol	\$ 3,862	\$ 6,089	\$ 9,380	\$ 7,724	\$ 18,759
2	Amitriptilina + Pregabalina + Tramadol	\$ 3,406	\$ 4,347	\$ 5,375	\$ 6,811	\$ 10,750
1	Acetaminofen + Amitriptilina + Pregabalina	\$ 1,492	\$ 3,203	\$ 5,918	\$ 1,492	\$ 5,918
(n 22) 29%	Total				\$ 356,139	\$ 1,302,827

Tabla 3.14. costeo de la terapia triple de los pacientes con fibromialgia los costos se calcularon para un paciente y para el total de pacientes que se les formulo los medicamentos como terapia triple, como lo muestra la tabla y se da el total para el manejo de 22 pacientes. Fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá.

3.5.4 Costos total de la terapia triple para la fibromialgia

Tabla 3-15 Costeo total del tratamiento farmacológico de la fibromialgia

Terapia	Total Mínimo	Total Máximo
Monoterapia	\$ 57,225	\$ 133,855
Dual	\$ 57,951	\$ 147,636
Tripe	\$ 356,139	\$ 1,302,827
Total	\$ 471,315	\$ 1,584,318

Tabla 3.15. costeo total del tratamiento farmacológico de la fibromialgia para el total de los pacientes. Fuente: cálculos propios a partir de la base de datos de las historias clínicas de la sub red sur de Bogotá

3.6 Discusión de los resultados

Los resultados obtenidos en la caracterización de la población, comparados con otros estudios son coherentes, dado que mostraron similitudes en la población adulta diagnosticada con FM, con mayor porcentaje en mujeres, de predominio en adultos jóvenes y viejos (55), No se conocen los criterios que se utilizaron para el diagnóstico de fibromialgia, ya que no se disponía de estos datos en la historia clínica.

El medicamento más utilizado solo o combinado fue el acetaminofén, las acciones del paracetamol (acetaminofén), en la modulación del sistema cannabinoide endógeno y como agonista del receptor de serotonina, puede ser beneficioso para el manejo de los síntomas, aunque no hay evidencia directa con respecto al uso de paracetamol en la FM (36). Su prescripción fue mayor como coanalgesico, la alta prescripción de este medicamento, puede deberse a que es seguro en la población geriátrica, y está indicado para manejo del dolor musculoesquelético crónico, (56) . EULAR lo recomienda solo en algunos casos(43)(28), como la asociación de fibromialgia y enfermedades reumatológicas, se realizó una revisión sistemática con acetaminofen para el manejo del dolor crónico por artrosis de rodilla y de cadera, el cual mostro que la mejoría que proporciona el acetaminofen en dolor y funcionalidad es mínima y este efecto no difiere de la dosis, los efectos adversos no son graves, pero se debe vigilar la función hepática por los riesgos que este presenta en comparación con placebo “(alteraciones hepáticas reportadas de 8/1000 participantes tratados con placebo y 70/1000 participantes tratados con paracetamol (RR 3.79, IC 95% 1.94 a 7.39))”(57), En este estudio su prescripción fue crónica y se aumentó la dosis en la revaloración con dosis máximas de 3000 mg al día y formulaciones hasta por un año.

Respecto al naproxeno, su prescripción fue escasa y no se formuló en el tratamiento final, la formulación de AINES está contraindicada, para el manejo de la FM, y se utiliza en bajas dosis y por cortos periodos de tiempo, debido a sus efectos secundarios(43).

Los opioides fueron formulados en ambos tratamientos, se formularon de baja potencia (tramadol, codeína) y de alta potencia (hidrocodona), se utilizaron siempre acompañados de un coanalgesico. El tramadol no fue utilizado como monoterapia, se asoció con

acetaminofén, pregabalina o amitriptilina, pero la combinación más utilizada fue con el acetaminofén. En la terapia dual fue mayor la formulación en el tratamiento inicial con respecto al tratamiento final (14% vs 2,6% respetivamente), este fenómeno puede darse por el aumento del dolor, lo que ocasionó que se cambiara la formulación para el segundo tratamiento, esta asociación de tramadol con acetaminofén no cuenta con estudios que avalen su uso en la FM, se desconoce la dosis optima y su eficacia a largo plazo (28). El uso de tramadol y acetaminofén como coanalgésico pueden tener un efecto beneficioso, ya que no solo ejerce efecto en el receptor mu (μ), debido a que esta vía está alterada, este también tiene actividad inhibitoria de la recaptación de 5HT y noradrenalina y el acetaminofén actúa en diferentes dianas de la vía del dolor esto puede causar sinergismo en su efecto, algunos estudios muestran efectividad para el control de los síntomas de la FM, EULAR lo recomienda en los casos de no respuesta a otros tratamientos y presencia de dolor severo (EULAR)(23).

La codeína y la hidrocodona se acompañó siempre con acetaminofén, la codeína fue la más formulada, aumentando su prescripción notablemente, lo que no ocurrió con el tramadol y el acetaminofén con hidrocodona. Los opioides, no son recomendados para el manejo de la FM debido a varias razones; 1. No son eficaces en la FM, debido a que la actividad opioide endógena está alterada, debido a la falta de unión del receptor μ por los opioides endógenos en la vía del dolor (33,58), 2. Los efectos adversos de los opioides, como la confusión mental, sedación y el déficit cognitivo, estos síntomas refuerzan los efectos psicológicos en pacientes con ansiedad y depresión 3. Su uso a largo plazo produce hiperalgesia inducida por opioides y pueden desarrollar una mayor sensibilidad al dolor como la alodinia difusa (23), 4. Preocupa la tendencia al abuso (28), el uso crónico de opioides conduce a la tolerancia, por lo cual se requieren mayores dosis para producir el mismo efecto analgésico (23).

La guía EULAR recomienda el tramadol nivel de evidencia III (al menos un ensayo controlado aleatorizado), aunque con un consenso bajo, el uso de este puede estar justificado en caso de osteoartritis (30). Para los otros opioides EULAR hace una recomendación nivel D (recomendación en contra de su uso) (21,33)

Otro opioide formulado en el tratamiento final fue el tapentadol aunque fue escasa su formulación, esta pudo deberse a su efecto doble en el receptor μ , y por inhibir la recaptación de norepinefrina, en un estudio doble ciego, presenta una eficacia

comparable a la oxicodona, con mejor tolerancia a nivel gastrointestinal, pero no se tienen estudios de su efectividad en la FM (23), no se contempla su uso en la guía EULAR, debido a su falta de estudios de seguridad y eficacia, por lo cual se desaconseja su uso.

Los antidepresivos en la FM, como los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación dual, actúan en la vía descendente del dolor, la primera opción de manejo es la amitriptilina debido a que es la más estudiada para la FM, se realizó una revisión sistemática en Cochrane para evaluar el uso de ésta en dolor neuropático y FM encontrando que la mayoría de los estudios están sesgados para apoyar un efecto beneficioso, está en FM solo es beneficiosa en una minoría de pacientes reportando para FM “un número necesario a tratar (NNT) de 4,6 (3,6 a 6,6). El análisis demostró que incluso al utilizar estos datos potencialmente sesgados, sólo alrededor del 38% de los participantes obtuvo beneficios con la amitriptilina y un 16% con placebo; la mayoría de los participantes no logró un alivio del dolor adecuado. Los beneficios potenciales de la amitriptilina fueron apoyados por una tasa inferior de ausencia de retiros debido a la falta de eficacia; 8/153 (5%) se retiraron debido a la falta de eficacia con amitriptilina y 14/119 (12%) con placebo” en cuanto a su seguridad refieren el número necesario para dañar (NND) fue de 4,1 (IC del 95%: 3,2 a 5,7)(58), no reporta el estudio los eventos adversos presentados para el NNT. EULAR sugieren que las dosis bajas son las que presentan mejores beneficios y obtuvo un alto grado de consenso (33, 35), en este estudio se formuló en su mayoría 25 mg día, lo cual se ajusta a la recomendación de la guía en su dosis, pero su formulación fue escasa y disminuyó aún más en el tratamiento final. Inició con 17 pacientes y terminó con 7, se desconocen las causas de estas decisiones, pero puede ser debido a que la población en su mayoría pertenecen a la tercera edad y este medicamento no es recomendado en la población geriátrica para uso crónico (59) o también se pudo dar por las contraindicaciones propias del medicamento (30).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como lo fluoxetina y paroxetina su uso fue escaso (se prescribió a un paciente), esto puede deberse a que los estudios muestran que no son superiores al placebo frente a la mejoría de los síntomas asociados, pero pueden ser beneficioso cuando se asocia con depresión o ansiedad, EULAR no recomienda su uso (28).

Los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina IRSN, actúa en la vía descendente del dolor, también ayudan a modular el estado de ánimo y el insomnio (28), aunque este efecto es marginal (38), se realizó una revisión sistemática con la duloxetina para manejo de dolor neuropático, dolor crónico y fibromialgia encontrando que con dosis de 60 mg se disminuye el dolor en fm, con un NNT para una mejoría del 50% del dolor es de 8. No es posible determinar si la dosis de 20 mg es efectiva, pero la dosis de 120 mg no es más efectiva. Debido a la asociación del dolor con depresión se requieren de más estudios para evaluar su efectividad, el NNT 6 reportan efectos adversos leves, los más reportados son insomnio o somnolencia, estreñimiento, cefalea malestar, sensación de sequedad en la boca o mareo (60). En este estudio la duloxetina aumentó su formulación en el tratamiento final, se encontró que los pacientes que al inicio fueron manejados con amitriptilina esta se cambió por duloxetina o por pregabalina, lo cual explicaría iniciar con un 13% de predominio en la monoterapia y terminar con el 32%, con usos similares en las tres modalidades de prescripción. EULAR recomienda su uso cuando la FM está asociado a depresión y ansiedad, y se deben ajustar las dosis según respuesta y seguridad, la dosis más utilizada fue de 30 mg, la cual se ajusta a las guías EULAR, muy poco se formuló de 60 mg, debido a que esta dosis no es recomendada por los expertos en el consenso, la duloxetina es de elección en dolor severo y en los trastornos del sueño (24).

El uso de anticonvulsivantes en la FM, como la pregabalina y gabapentina actúan como estabilizadores de membrana (24,58), se realizó una revisión sistemática en Cochrane de anticonvulsivos en fibromialgia. La cantidad y la calidad de las pruebas fueron insuficientes para establecer conclusiones definitivas sobre la eficacia y la seguridad de la gabapentina, la lacosamida, la pregabalina y el levetiracetam en la FM. Los estudios con pregabalina presentaron menos sesgos, con mayor reducción del dolor NNT de 12 en comparación con placebo, no redujo significativamente la fatiga, el insomnio y la tasa de abandono fue mayor en pregabalina vs placebo por efectos adversos con un NNT 13, el mareo fue el evento adverso más frecuente (61), se desconoce la dosis óptima, pero se postula que debe ser de 300 a 450 mg para mejorar el dolor en un 50%, (39), EULAR considera que tiene una recomendación débil para su uso (28), la prescripción de pregabalina aumentó en el tratamiento final, con mayor prescripción en la terapia triple, asociada con acetaminofén más codeína. El perfil de seguridad de estos dos medicamentos limita su uso de predominio a nivel del sistema nervioso central dado por

mareo, somnolencia edema y aumento de peso (55), respecto al uso de gabapentina su formulación fue escasa y EULAR no lo recomienda (28).

Al comparar la terapia combinada frente a la monoterapia para determinar cuál es más efectiva y segura o cuando se debe formular una o la otra, es difícil de establecer, debido a la falta de estudios de calidad que comparen estas terapias. Hay estudios que comparan el manejo de pregabalina, con amitriptilina o duloxetina mostrando mejor reducción de dolor en terapia combinada versus monoterapia, con efectos adversos tolerables, el problema está en que la mayoría de estudios que comparan la monoterapia y la terapia combinada, son estudios de baja calidad, son muy heterogéneos en la combinación de medicamentos y las dosis utilizadas, lo cual dificulta por un lado realizar metaanálisis y no permite realizar recomendaciones.(62).

EULAR recomienda que los tratamientos farmacológicos deben ser reevaluados para garantizar la necesidad de continuidad y deben prescribirse en la dosis efectiva más baja, e idealmente por un tiempo limitado (30).

Respecto a la seguridad, los reportes muestran que los síntomas no fueron graves, predominando los síntomas neurológicos (somnolencia y mareo), gastrointestinales (diarrea, vomito, náuseas y epigastralgia), solo el tramadol presentó un episodio de taquicardiase desconoce la dosis. Los reportes fueron escasos no se sabe si es por que no se presentaron o por que no se reportaron, si la causa es por no reporte en las historias clínicas, esto puede deberse a la falta de un programa de farmacovigilancia institucional, el subreporte puede darse por diferentes causas entre ellas están; 1. El no reporte de estos por los médicos tratantes, 2. Por la falta de monitoreo terapéutico, 3. La falta de cumplimiento de la terapia, puede estar relacionada con la no adherencia al manejo médico, la cual es muy frecuente en los pacientes con FM. un estudio de Farmacoepidemiología reportó que esta se debe a: a) una mala relación médico-paciente, b) que recibían tratamiento múltiple por un largo periodo de tiempo y c) no cumple las expectativas del paciente el tratamiento médico (63). O debido a que el tratamiento no fue dispensado en la farmacia.

Se puede encontrar en este estudio, prescripciones que aumentan el riesgo de eventos adversos dados por interacciones dadas por la terapia farmacologica instaurada para la fm, entre ellas encontramos la duloxetina con tramadol la cual puede aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico, también puede aumentar el riesgo de convulsiones no

relacionadas con este síndrome, con mayor probabilidad si es anciano(64). La combinación de amitriptilina y tramadol, aumenta el riesgo de convulsiones, en personas susceptibles como los adultos mayores, en abstinencia y/o afecciones que afecten el sistema nervioso central (64), codeína y tramadol puede causar convulsiones, dificultad respiratoria, coma e incluso la muerte (64), el uso de duloxetina con pregabalina aumenta los efectos adversos como mareo, somnolencia, confusión y dificultad para concentrarse (64), la combinación de Hidrocodona y pregabalina aumenta los efectos secundarios como mareo, somnolencia, confusión y dificultad para concentrarse, deterioro del pensamiento el juicio y la coordinación motora (64), la asociación de amitriptilina y pregabalina aumenta los efectos secundarios como mareos, somnolencia, confusión y dificultad para concentrarse, deterioro del pensamiento el juicio y la coordinación motora (64), el uso simultáneo de tramadol y pregabalina ocasiona mareos, somnolencia, confusión y dificultad para concentrarse, deterioro del pensamiento el juicio y la coordinación motora (64), el uso de codeína y pregabalina aumenta los efectos de mareos, somnolencia, confusión y dificultad para concentrarse, deterioro del pensamiento el juicio y la coordinación (64), la asociación de codeína y amitriptilina aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico (64) la combinación de Hidrocodona y duloxetina aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico (64), la combinación de codeína y duloxetina, la duloxetina puede reducir la efectividad de la codeína (64).

El riesgo de la duplicación terapéutica, al combinar medicamentos que afectan el sistema nervioso central (duloxetina, pregabalina, fluoxetina y tramadol) no deben ser más de tres igual que los analgésicos, los opioides solo se pueden combinar dos y los antidepresivos solo se debe utilizar uno (64).

Otro aspecto importante es el consumo de opioides, el cual presenta actualmente una epidemia en el uso de opioide en manejo de dolor crónico no oncológico, este aumenta el riesgo de abuso y eventos adversos fatales, por otro lado este mismo fenómeno se está observando con los anticonvulsivantes hay una tendencia de aumento en su prescripción y consumo en España y Estados Unidos de predominio la pregabalina y gabapentina, la mayoría de formulaciones son UNIRS, combinadas con opiáceos, benzodiazepinas y psicotrópicos, aumentando los efectos adversos, con mayor peligro en la población geriátrica (65) Es importante establecer que el problema de la FM es que su principal síntoma es el dolor, y el dolor se asocia a sufrimiento, es un fenómeno complejo

y multideterminado, resultado de la interacción entre factores sensoriales, emocionales, cognitivos y conductuales. Lo cual hace que el tratamiento se dificulte y que requiera de múltiples enfoques, debido a heterogeneidad en la población con FM, un componente importante que de objetividad es la medición de la escala numérica del dolor aunque es subjetivo, es un método fiable (66), esta escala permite cuantificar que tanto dolor experimenta el paciente. en este estudio la percepción de dolor tiende a aumentar con el tiempo, lo cual es congruente con lo reportado en la literatura (55). Lo cual indicaría una falla terapéutica el 79% de los casos, mostrando una eficacia muy pobre de los medicamentos para el control del dolor.

Los síntomas asociados en la FM reportados en la literatura aumentan y disminuyen con el tiempo, pero rara vez remiten completamente (59), los cuales permiten clasificar la severidad de este síndrome, los síntomas encontrados en este estudio, no son diferentes a los reportados en la literatura el insomnio es el más reportado, seguido de la tristeza, la ansiedad y los trastornos gastrointestinales, poco se reportaron la alteración en la memoria, la fatiga y la debilidad (24,67), los síntomas que se relacionan con el aumento de dolor, y severidad de la FM son ; el insomnio el cual afectado por los altos niveles de estrés y catastrofización (18,68), la fatiga (45) y la depresión (55,59). La presencia de estos síntomas por 3 meses o más hacen que el paciente pierda su capacidad de trabajar y aumente su discapacidad (24). Llama la atención que el reporte de estos síntomas fue escaso en las historias clínicas, a pesar de su importancia en esta patología, y no fue evaluada la mejoría o no de estos con el tratamiento farmacológico, lo cual es un criterio para continuar o suspender la terapia, esto puede deberse a la falta de conocimiento de los últimos criterios diagnósticos de FM (2016) y como evaluar el impacto de la enfermedad y la no unificación de las guías y/o pautas de tratamiento farmacológico.

EULAR recomienda que en caso de depresión relacionada con el dolor, ansiedad, catastrofismo, afrontamiento excesivamente pasivo o activo se debe dar manejo como primera línea terapia psicofarmacológico, otra opción es la terapia cognitiva conductual (30), la cual debe estar a cargo por personal capacitado para el manejo de dolor crónico.

La FM se caracteriza por estar asociado a otras comorbilidades, las cuales son esperadas para la este tipo de población hacia la tercera edad, en nuestro estudio las patologías asociadas a dolor, con mayor porcentaje fueron artritis reumatoide,

osteoartritis, dolor lumbar y síndrome miofascial. La asociación de FM y síndrome miofascial se da por las retracciones musculares ante la anticipación de movimientos que conllevan a mayor percepción de dolor (35, 61). Se ha visto que la asociación de fibromialgia y artritis, empeora la calidad de vida, y presentan mayores umbrales de dolor en comparación con los pacientes que tienen artritis reumatoide y no tienen fibromialgia (66), la osteoartritis, las discopatía y el dolor lumbar también son prevalentes en la FM, las patologías que no aumentan la percepción de dolor, pero están asociadas, son las enfermedades metabólicas como la diabetes y el hipotiroidismo y las enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial y la falla cardíaca, (30,67). Aunque se encontraron estas patologías, en la población de estudio su reporte fue escaso.

El afecto juega un papel importante en la FM, debido a la alta asociación de este síndrome con las enfermedades mentales, donde predomina la depresión, es discutible si esta unión es debido a causal o efecto, las dos entidades comparten la disminución de serotonina y noradrenalina, los cuales juega un papel importante en el afecto y en la vía del dolor, como la etiología de la FM es desconocida se postula que el origen de esta es por alteración del sistema inmune, mientras que la depresión es por alteración de la serotonina”, lo que establecería una diferencia entre las dos, otros postulan que es por causa y efecto que una lleva a la otra (68), desde la perspectiva biopsicosocial, el estrés físico o psicológico, asociado a una predisposición genética son factores que pueden ser desencadenantes de la patología (69), estos antecedentes hacen que se presenten diferentes subtipos de FM, debido a que son factores predisponentes, precipitantes y perpetuantes, donde interactúan también la personalidad y el compromiso psicológico (69), en este estudio se encuentra que en la parte afectiva el mayor compromiso es el trastorno de ansiedad y depresión, seguida del trastorno depresivo, en menor porcentaje se encuentran patologías asociadas al estrés o la personalidad, los cuales comparten una base fisiopatológica con la FM (69), en un 30% de los casos no se reportó ningún antecedente de enfermedad psiquiátrica, no es posible afirmar si este evento se dio, por su omisión en la historia clínica, o es debido a que estos pacientes no presentan ninguna enfermedad psiquiátrica asociada.

Otra posible causa o factor de riesgo para el desarrollo de FM, está dada por los eventos traumáticos desencadenados en la niñez, debido a que se encontró una asociación entre

estos y la FM, aunque no se encuentran en todos los pacientes con FM, si pueden estar relacionados con su severidad, o su pronóstico, los más reportados son el abuso sexual y el abuso físico y/ o verbal (30), hay estudios que muestran que las experiencias adversas infantiles, casusa una alteración en el eje hipotálamo hipófisis debido a la agresión constante a la que es sometido el infante, ocasiona que este eje permanezca activo de forma crónica, generando estrés crónico, lo que aumenta el cortisol, la adrenalina, altera la neuroplasticidad, causa inmunodepresión y altera la biouimica del niño, esto es debido a la interaccion directa que existe entre el hipotalao-hipocapo y la amígdala, debido a que estos juegan un papel en almacenar recuerdos, activación de el eje HPA y las emociones lo que predispone a dolores crónicos, enferedades, estrés postraumático y depresión (44). Estos antecedentes predisponen a presentar puntuaciones de dolor ás altas y ayor refractariedad al tratamiento faracologico (64), los reportes de estos antecedentes fueron pocos en las historias clínicas, donde no es posible establecer si es por qué no lo presentaban o por que se omitió este antecedente, y los reportes encontrados, estaban en la valoración psiquiátrica y no por el servicio tratante, lo cual nos hace pensar que el desconocimiento de este ítem y su impacto en la FM, no fue tenido en cuenta para el manejo multimodal, lo cual indicaría que estos pacientes se debe dar un manejo farmacologico diferente a los pacientes que no presentan experiencias traumáticas en la infancia, requieren un manejo multidisciplinario con medidas farmacológicas y no farmacológicas desde el inicio de tratamiento.

Los costos estimados, son los costos directos del tratamiento farmacológico, desde la perspectiva del sistema de salud, al comparar los costos de las diferentes terapias utilizadas en este estudio se encuentra que los costos del la terapia triple es la más costosa y la más riesgosa, la terapia combinada y la monoterapia no difieren mucho de sus costos, llama la atención el fracaso terapéutico del 79%, de los pacientes, ya que solo el 21% de los pacientes presento una percepción de disminución del dolor, esto pone en manifiesto que la inversión rrealizada no fue rentable, se debe buscar tratamientos que sean costo efectivos que permitan que el paciente experimente tiempos libres de enfermedad, que permita mejorar su calida de vida. Por otro lado los costos se, podrían disminuir considerablemente, al redistribuir este ahorro a la terapia multimodal y no farmacológica para crear un programa completo como el recomendado por la directriz EULAR para el tratamiento no farmacológico, basado en educación tanto para el paciente como el personal sanitario, brindar un manejo integral y multidisciplinario , el

cual debe ser escalonado e individualizado, brindar la terapia física encaminada a entrenamiento aeróbico con fortalecimiento, espacios donde se pueda realizar hidroterapia, personal capacitado para brindar terapia cognitiva conductual, otra opción es Biofeedback, acupuntura, terapias de movimiento meditativo (qigong, yoga, tai chi) (30). Estas diferentes opciones en su mayoría no están al alcance de esta población por el sistema de salud.

Limitaciones del estudio

Las limitaciones de este estudio, se dieron por una muestra pequeña, la cual pudo estar influenciada por la falta de código CIE 10 de fibromialgia en el software de la sub red, ya que la unificación del diagnóstico, podía aumentar la población del estudio. También influyó la calidad de la información registrada en la historia clínica lo cual pudo ocasionar una falta de reporte de antecedentes, reacciones adversas, criterios diagnósticos de la FM y los cambios en los síntomas asociados con el tratamiento farmacológico. Y por último, los costos realizados partieron del supuesto que todo lo formulado se dispense al paciente en la farmacia.

4. Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

La formulación de los pacientes con fibromialgia no está armonizada con la guía EULAR 2016, debido a que no se evaluaron los síntomas asociados, para su formulación y solo se contempló la evaluación del dolor, se continúa la formulación de medicamentos que

aumentan los riesgos y son nulos los beneficios, por lo cual no se deben utilizar en esta población.

En este estudio se encuentran tendencias de consumo altas para los opioides, los cuales no ofrecen ningún beneficio, tienden a aumentar el dolor y crean dependencia, por otro lado, la menor tendencia de consumo observada fue para los anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina), no obstante la asociación de estos con opiáceos, antidepresivos y/o otras sustancias depresoras del sistema nervioso central, crean interacción y aumentan los efectos adversos. La mayoría de medicamentos formulados para el tratamiento de la fibromialgia son UNIRS, lo cual nos indica una falta de evidencia, se desconoce su seguridad a largo plazo, se está asumiendo un riesgo, sin ningún beneficio, y ante la falta de recursos terapéuticos, se está prescribiendo de forma excesiva, creando una epidemia de uso indiscriminado de medicamentos en su mayoría narcóticos, depresores que aletaran los impulsos ocasionando problemas de dependencia, abuso y síndrome de retirada. Por ello estos medicamentos para esta patología se podrían clasificar según VITP como de valor dudoso o nulo.

El manejo farmacológico se centra en impactar dos dianas terapéuticas, una es aumentar los mecanismos inhibitorios del sistema nociceptivo y la otra diana es disminuir la excitación del sistema nociceptivo, en busca de interrumpir la transmisión del dolor, pero los resultados no son los esperados, debido a que la literatura muestra escasa efectividad, en la mayoría de los pacientes, y esto puede deberse a que el dolor requiere de un manejo integral que no solo es farmacológico, si no que también interviene la parte cognitiva, cultural, emocional, conductual y espiritual, por ello se requieren abarcar en lo posible la mayoría de estos aspectos para lograr un adecuado control de los síntomas.

La etiología de la FM, aún no está clara, pero en la literatura se encuentran fuertes asociaciones que intervienen en el desarrollo y pronóstico de esta enfermedad, a pesar de los escasos datos obtenidos en este estudio, si se puede observar, que es congruente con lo reportado, como es la asociación de enfermedades cardiovasculares, metabólicas, reumatológicas, y los abusos durante la infancia, las cuales al estar asociadas a la FM, tienden hacer mayor deterioro en la calidad de vida y aumentar la refractariedad al tratamiento farmacológico.

La percepción de dolor dada por la escala numérica del dolor muestra un dolor de moderado a severo, a pesar del tratamiento farmacológico, este tiende a aumentar y

cuando este disminuye la percepción de esta mejoría es escasa, debido a esto se busca impactar los síntomas asociados, ya que al mejorar el sueño, la fatiga, la depresión etc. Se está impactando el dolor de forma indirecta. En este trabajo no fue posible ver el impacto del tratamiento farmacológico en estos síntomas asociados, pero se logra describir los síntomas más relevantes, los cuales coinciden con lo reportado en la literatura.

Los costos del tratamiento farmacológico, pueden disminuirse de una forma dramática, si tenemos en cuenta, que los medicamentos más costosos, están contraindicados en esta patología, no es recomendable las terapias múltiples las cuales pueden por sus efectos ser limitantes para la población geriátrica, que los predisponen a caídas, lo que aumentaría su morbilidad y mortalidad. Por otro lado se pueden disminuir los tiempos de tratamiento y por ende el consumo en miligramos, si se hace una revaloración, para determinar si se requiere continuar con la terapia o ajuste de dosis.

3.1 Recomendaciones

1. Los médicos y pacientes deben conocer la FM y las diferentes pautas de tratamiento no farmacológico y farmacológico, conociendo los beneficios y los riesgos.
2. Si se toma la decisión de formular los medicamentos UNIRS esta debe ser discutida con el paciente.
3. Evaluar periódicamente la efectividad del tratamiento para definir si se debe o no continuar su uso.
4. Se debe mejorar la información en las historias clínicas, consignando los criterios diagnósticos, la escala numérica del dolor, los antecedentes, síntomas asociados, el tratamiento y los resultados de este con los efectos adversos. Tener en cuenta los factores pronósticos y como se podría impactar en ellos.
5. Se debe continuar con las investigaciones, realizar estudios clínicos para evaluar efectividad, eficacia, terapias combinadas, monoterapia, estudios económicos, epidemiológicos, etc., que nos permitan dilucidar esta patología, los cuales deben ser de calidad y por un tiempo amplio que permita realizar recomendaciones.
6. Los costos que se pueden disminuir en el tratamiento farmacológico, pueden ser invertidos en crear programas de farmacovigilancia y programas más

estructurados que permitan realizar y garantizar las medidas no farmacológicas en cada paciente de forma individual.

7. Se recomienda para futuras investigación crear el código CIE 10 para FM, esto facilitaría la búsqueda, permitiendo estudios epidemiológicos, clínicos y farmacoeconómicos.

Bibliografía

1. Reed M, Herrm M. The Difficulties in Developing and Implementing Fibromyalgia Guidelines. En: Wilke WS, editor. New Insights into Fibromyalgia [Internet]. InTech; 2012. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/new-insights-into-fibromyalgia/the-difficulties-in-developing-and-implementing-fibromyalgia-guidelines>
2. Schmidt-Wilcke T, Diers M. New Insights into the Pathophysiology and Treatment of Fibromyalgia. Biomedicines [Internet]. 2017;5(4):22. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2227-9059/5/2/22>
3. Lawson K. A Brief Review of the Pharmacology of Amitriptyline and Clinical Outcomes in Treating Fibromyalgia. Biomedicines. mayo de 2017;5(2).
4. Sitges C, Gonzalez-Roldan AM, Duschek S, Montoya P. Emotional Influences on Cognitive Processing in Fibromyalgia Patients With Different Depression Levels: An Event-related Potential Study. Clin J Pain. diciembre de 2018;34(12):1106–13.
5. Williams, David A KAL. Patient-Reported Outcomes and Fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am [Internet]. 42(2):317–32. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X16000107>
6. Littlejohn G, Guymer E. Modulation of NMDA Receptor Activity in Fibromyalgia. Biomedicines. abril de 2017;5(2).
7. Wolfe F, Walitt B. Fibromyalgia: A Short Commentary. J Headache Pain Manag [Internet]. el 26 de noviembre de 2016;1(3). Disponible en:

<http://headache.imedpub.com/fibromyalgia-a-short-commentary.php?aid=17314>

8. Blasco-Fontecilla H. Medicalization, wish-fulfilling medicine, and disease mongering: Toward a brave new world? *Rev Clin Esp* [Internet]. el 29 de noviembre de 2014;214(2):104–7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014256513002932>
9. Penfold S, St Denis E, Mazhar MN. The association between borderline personality disorder, fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: systematic review. *BJPsych open*. julio de 2016;2(4):275–9.
10. Theoharides TC, Tsilioni I, Arbetman L, Panagiotidou S, Stewart JM, Gleason RM, et al. Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments. *J Pharmacol Exp Ther*. noviembre de 2015;355(2):255–63.
11. Lin C, Lee S-H, Weng H-H. Gray Matter Atrophy within the Default Mode Network of Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies. *Biomed Res Int*. 2016;2016:7296125.
12. Williams DA, Kratz AL. Patient-Reported Outcomes and Fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. el 26 de noviembre de 2016;42(2):317–32. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X16000107>
13. Fitzcharles M-A, Ste-Marie PA, Pereira JX. Fibromyalgia: evolving concepts over the past 2 decades. *CMAJ*. septiembre de 2013;185(13):E645-51.
14. Karras S, Rapti E, Matsoukas S, Kotsa K. Vitamin D in Fibromyalgia: A Causative or Confounding Biological Interplay? *Nutrients*. junio de 2016;8(6).
15. Ghavidel-parsa B, Bidari A, Maafi AA, Ghalebaghi B. The Iceberg Nature of Fibromyalgia Burden : The Clinical and Economic Aspects. 2015;28(3):169–76.
16. Ali A, McCarthy PL. Complementary and integrative methods in fibromyalgia. *Pediatr Rev*. diciembre de 2014;35(12):510–8.
17. Alejandro G-RA. Ciencia latinoamericana sobre fibromialgia. *Rev Cuba Reumatol* [Internet]. 19(3):102–10. Disponible en:

- http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1817-59962017000300001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
18. Wilke William S, Reed M HM. New Insights into Fibromyalgia. En: The Difficulties in Developing and Implementing Fibromyalgia Guidelines [Internet]. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/new-insights-into-fibromyalgia/the-difficulties-in-developing-and-implementing-fibromyalgia-guidelines>
 19. Fleming KC, Volcheck MM. Central sensitization syndrome and the initial evaluation of a patient with fibromyalgia: a review. *Rambam Maimonides Med J.* abril de 2015;6(2):e0020.
 20. Napadow V, Harris RE. What has functional connectivity and chemical neuroimaging in fibromyalgia taught us about the mechanisms and management of “centralized” pain? *Arthritis Res Ther.* 2014;16(5):425.
 21. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience.* diciembre de 2016;338:114–29.
 22. Lopez-Sola M, Woo C-W, Pujol J, Deus J, Harrison BJ, Monfort J, et al. Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain.* enero de 2017;158(1):34–47.
 23. Ngian GS, Guymer EK, Littlejohn GO. The use of opioids in fibromyalgia. Vol. 14, *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2011. p. 6–11.
 24. Guymer EK, Littlejohn GO, Brand CK, Kwiatek RA. Fibromyalgia onset has a high impact on work ability in Australians. *Intern Med J.* septiembre de 2016;46(9):1069–74.
 25. Paiva ES, da Costa EDGM, Scheinberg M. Fibromyalgia: an update and immunological aspects. *Curr Pain Headache Rep.* octubre de 2008;12(5):321–6.
 26. Levine TD, Saperstein DS. Routine use of punch biopsy to diagnose small fiber neuropathy in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol.* marzo de 2015;34(3):413–7.
 27. Sawynok J, Lynch M. Qigong and fibromyalgia: randomized controlled trials and beyond. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:379715.

28. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *Biomedicines*. mayo de 2017;5(2).
29. Wolfe, Frederick, Clauw Daniel J, Fitzcharles Mary-Ann, Goldenberg Don L, Katz Robert S, Mease Philip, Russell Anthony S, Russell I. Jon, Winfield, John B YMB. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 62(5):600–10. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.20140>
30. Häuser W, Ablin J, Perrot S, Fitzcharles MA. Management of fibromyalgia: Key messages from recent evidence-based guidelines. *Polish Arch Intern Med*. 2017;127(1):47–56.
31. Welsch P, Uceyler N, Klose P, Walitt B, Hauser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane database Syst Rev*. febrero de 2018;2:CD010292.
32. Fitzcharles M-A, Shir Y, Ablin JN, Buskila D, Amital H, Henningsen P, et al. Classification and clinical diagnosis of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:528952.
33. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Hauser 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* [Internet]. el 26 de noviembre de 2011;38(6):1113–22. Disponible en: <http://www.jrheum.org/cgi/doi/10.3899/jrheum.100594>
34. Bawa FLM, Mercer SW, Atherton RJ, Clague F, Keen A, Scott NW, et al. Does mindfulness improve outcomes in patients with chronic pain? Systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. junio de 2015;65(635):e387-400.
35. Okifuji A, Gao J, Bokar C, Hare BD. Management of fibromyalgia syndrome in 2016. *Pain Manag*. mayo de 2016;6(4):383–400.
36. Arnold LM, Cappelleri JC, Clair A, Masters ET. Interpreting effect sizes and

- clinical relevance of pharmacological interventions for fibromyalgia. *Pain Ther.* junio de 2013;2(1):65–71.
37. Häuser Winfried, Walitt Brian, Fitzcharles Mary-Ann SC. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2014;16(1):201. Disponible en: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4441>
 38. Kwiatek R. Treatment of fibromyalgia. *Aust Prescr.* octubre de 2017;40(5):179–83.
 39. Bhusal S, Diomampo S, Magrey MN. Clinical utility, safety, and efficacy of pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Drug Healthc Patient Saf.* 2016;8:13–23.
 40. Sanada K, Diez MA, Valero MS, Perez-Yus MC, Demarzo MMP, Garcia-Toro M, et al. Effects of non-pharmacological interventions on inflammatory biomarker expression in patients with fibromyalgia: a systematic review. *Arthritis Res Ther.* septiembre de 2015;17:272.
 41. Lauche R, Cramer H, Hauser W, Dobos G, Langhorst J. A Systematic Overview of Reviews for Complementary and Alternative Therapies in the Treatment of the Fibromyalgia Syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:610615.
 42. Glombiewski JA, Bernardy K, Hauser W. Efficacy of EMG- and EEG-Biofeedback in Fibromyalgia Syndrome: A Meta-Analysis and a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:962741.
 43. 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.
 44. The Shriver Report – The Chronic Stress of Poverty: Toxic to Children [Internet]. [citado el 4 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://shriverreport.org/the-chronic-stress-of-poverty-toxic-to-children-nadine-burke-harris/>
 45. Arnold LM, Crofford LJ, Mease PJ, Burgess SM, Palmer SC, Abetz L, et al.

- Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. Patient Educ Couns. octubre de 2004;73(1):114–20.
46. Luna FA. Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y metodología. Pharm Pract (Granada) [Internet]. 2004;2(3):129–36. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=69020301>
 47. 36. J. Altimiras, J. Bautista FP. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos [Internet]. Publicació. 2002. 541-574 p. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefhpublicaciones/fichalibrolibre.php?id=4>
 48. , López-Valcárcel Beatriz González, Rubio Vicente Ortún, Mora Antonio Cabeza CAL, Díaz, Berenguer José Antonio SFÁ. Evolución de los estudios de utilización de medicamentos: del consumo a la calidad de la prescripción. Cuad económicos ICE [Internet]. 2004;(67):161–90. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1066867>
 49. Editores SL. V. Estudios de utilización de medicamentos : Neurología.com [Internet]. [citado el 4 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/96588>
 50. Luna FA. Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y metodología. Pharm Pract (Granada) [Internet]. 2004;2(3):129–36. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=69020301>
 51. Drug P, Concept PI, Luna FA. Farmacoepidemiología . Estudios de Utilización de Medicamentos . Parte I: Concepto y metodología and methodology. 2004;2(3):129–36.
 52. SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet]. [citado el 4 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefhpublicaciones/fichalibrolibre.php?id=4>
 53. S.L.U 2018 Viguera Editores. Estudios de utilización de medicamentos : Neurología.com [Internet]. 2018. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/96588>

54. intervenciones para modificar-habitos de prescripcion [Internet]. [citado el 4 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://www.paho.org/col/index.php?option=com_content&view=article&id=411:estudio-de-evaluacion-de-intervenciones-para-modificar-habitos-de-prescripcion&Itemid=0
55. Silverman S, Sadosky A, Evans C, Yeh Y, Alvir JMJ, Zlateva G. Toward characterization and definition of fibromyalgia severity. *BMC Musculoskelet Disord.* abril de 2010;11:66.
56. Sáez M., Sanchez N., Jiménez S., Alonso N. VJ. Tratamiento Del Dolor En El Anciano No Opioides 2016. *Soc Esp dolor* [Internet]. 2016 [citado el 18 de enero de 2019];23(1):39–44. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462016000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
57. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, Pinheiro MB, Day R, McLachlan AJ, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. el 25 de febrero de 2019 [citado el 30 de julio de 2019];(2). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013273>
58. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. En: Moore RA, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [citado el 22 de julio de 2019]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008242.pub2>
59. Jacobson SA, Simpson RG, Lubahn C, Hu C, Belden CM, Davis KJ, et al. Characterization of fibromyalgia symptoms in patients 55-95 years old: a longitudinal study showing symptom persistence with suboptimal treatment. *Aging Clin Exp Res.* febrero de 2015;27(1):75–82.
60. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. el 3 de enero de 2014 [citado el 22 de julio de 2019];(1). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007115.pub3>

61. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. En: Häuser W, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [citado el 22 de julio de 2019]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010782>
62. Thorpe J, Shum B, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. [Internet]. Vol. 2018, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2018 [citado el 9 de enero de 2019]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010585.pub2>
63. M. J. Sewitch, P. L. Dobkin, S. Bernatsky, M. Baron, M. Starr, M. Cohen M-AF. Medication non-adherence in women with fibromyalgia. *Rheumatology* [Internet]. 2004;43(5,1):648–654. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh141>
64. drugs.com. No Title [Internet]. Disponible en: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=11-0,2874-0,949-0,1937-0,718-0,2221-0,1115-0,168-0
65. Johansen ME. Gabapentinoid Use in the United States 2002 Through 2015 Letters. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2018;292–4. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.7856>
66. Levy O, Segal R, Maslakov I, Markov A, Tishler M, Amit-Vazina M. The impact of concomitant fibromyalgia on visual analogue scales of pain, fatigue and function in patients with various rheumatic disorders. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2 Suppl 96):S120-4.
67. Demirbag BC, Bulut A. Demographic characteristics, clinical findings and functional status in patients with fibromyalgia syndrome. *J Pak Med Assoc*. julio de 2018;68(7):1043–7.
68. Lise, Gormsen, Rosenberg Raben JTS. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *Eur J Pain* [Internet]. 14(2):127.e1-127.e8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.ejpain.2009.03.010>
69. Gonzalez B, Baptista TM, Branco JC, Novo RF. Fibromyalgia

characterization in a psychosocial approach. *Psychol Health Med.* 2015;20(3):363–8.