

# Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica: Concepto y Abordaje Integral

Dr. Jorge Fragío M.D. PhD

Médico Especialista En Reumatología. Hospital Ribera IMSKE

Doctor en Medicina por la Universidad Católica de Valencia

Rheumatology Consultant and Resident Mentoring Responsible at Hospital General Universitario de Valencia

Investigator at Fundación Investigación Hospital General Universitario de Valencia

Genetics, Immunology and Rheumatology Senior Professor at Grupo CTO



Rheumatology is more than arthritis  
or joint pain



- **¿Quién soy y de dónde vengo?**
- **Especialista en Reumatología con práctica clínica focalizada en enfermedades autoinmunes, especialmente el Lupus Eritematoso Sistémico**
- **Las pacientes con lupus presentan alta prevalencia de fatiga crónica, dolor crónico y comorbilidades**
- **Mi misión en SFC y FM → Poner al servicio del conocimiento y las pacientes nuestra experiencia clínica e investigador**

Operations of the  
Immune System

Autoimmune  
Diseases

Explore advanced  
therapies



10470602  
Data and AI are  
transforming roles

# ¿Qué es la reumatología?



Una disciplina médica devota al estudio de las enfermedades reumáticas y problemas musculoesqueléticos



Problemas que son diversos:

- Enfermedades Autoinmunes
- Artritis inflamatorias
- Artritis no inflamatorias
- Patología de partes blandas
- Lesiones
- Enfermedades metabólicas óseas

# ¿Cuáles son las raíces de la Reumatología?

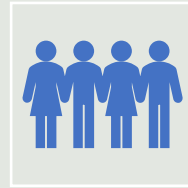


**Siglo I aC: Primera aparición del término "Rheuma"**

Refers to "a substance that flows"  
Probably derived from "phlegm", an ancient primary humor which was believed to originate from the brain and flow to various parts of the body causing ailments



**1642: Reumatismo es aceptado como término de la mano del francés Dr. G. Baillou que postulaba que la artritis era un problema sistémico**



**1928: El American Committee for the control of Rheumatism se funda y comienza su actividad**



**1940: Dr. Hollander y Comroe acuñan REUMATOLOGÍA como término y especialidad**

# ¿Cómo de frecuente es una enfermedad reumática?

---

36.8% población adulta (91.2 million) tiene un reumatismo crónico

---

2/3 de ellos requieren asistencia médica con frecuencia

---

22.7% de los adultos tiene una enfermedad reumática codificada en su historia médica

---

Una mujer tiene 1/12 de probabilidad a lo largo de su vida de tener una enfermedad reumática

---

Un hombre, 1/20

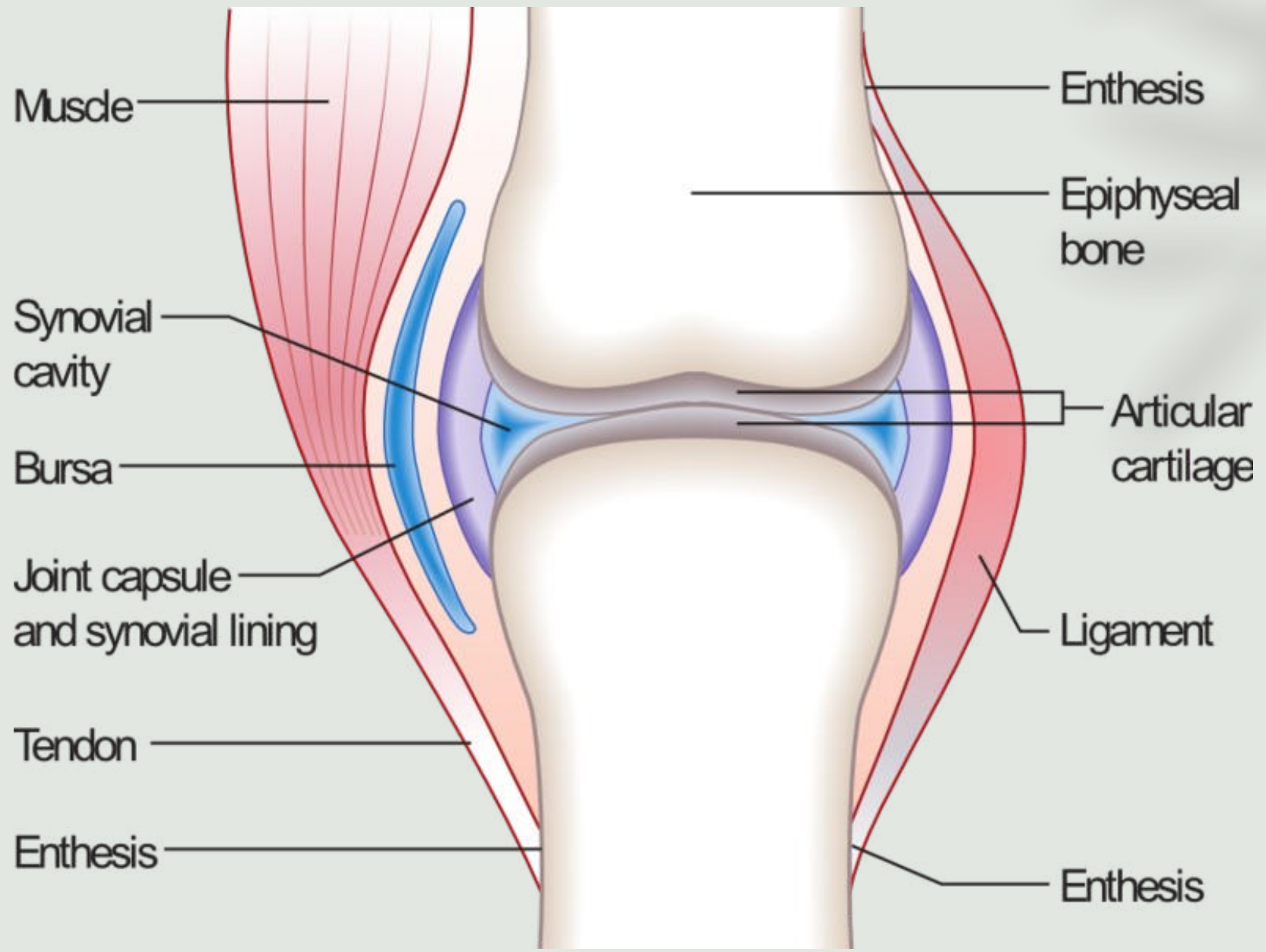


# Entendiendo el trasfondo



# Anatomía y Fisiología Esenciales

- i. Bases del Aparato locomotor
- ii. Sistema Inmune y Autoinmunidad
- iii. La membrana sinovial

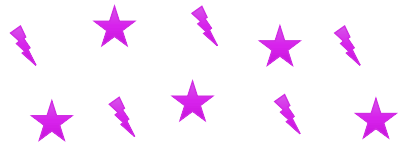


# The immune System and Autoimmunity

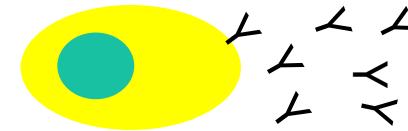
Sistema Innato

Sistema Adaptativo

**Complemento**  
"Minas Terrestres"

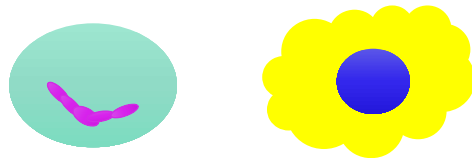


**B Cells**  
"Fuerzas aéreas"



IMMUNITY

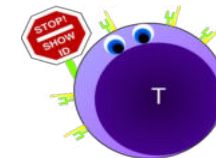
**Fagocitos**  
"Marines"



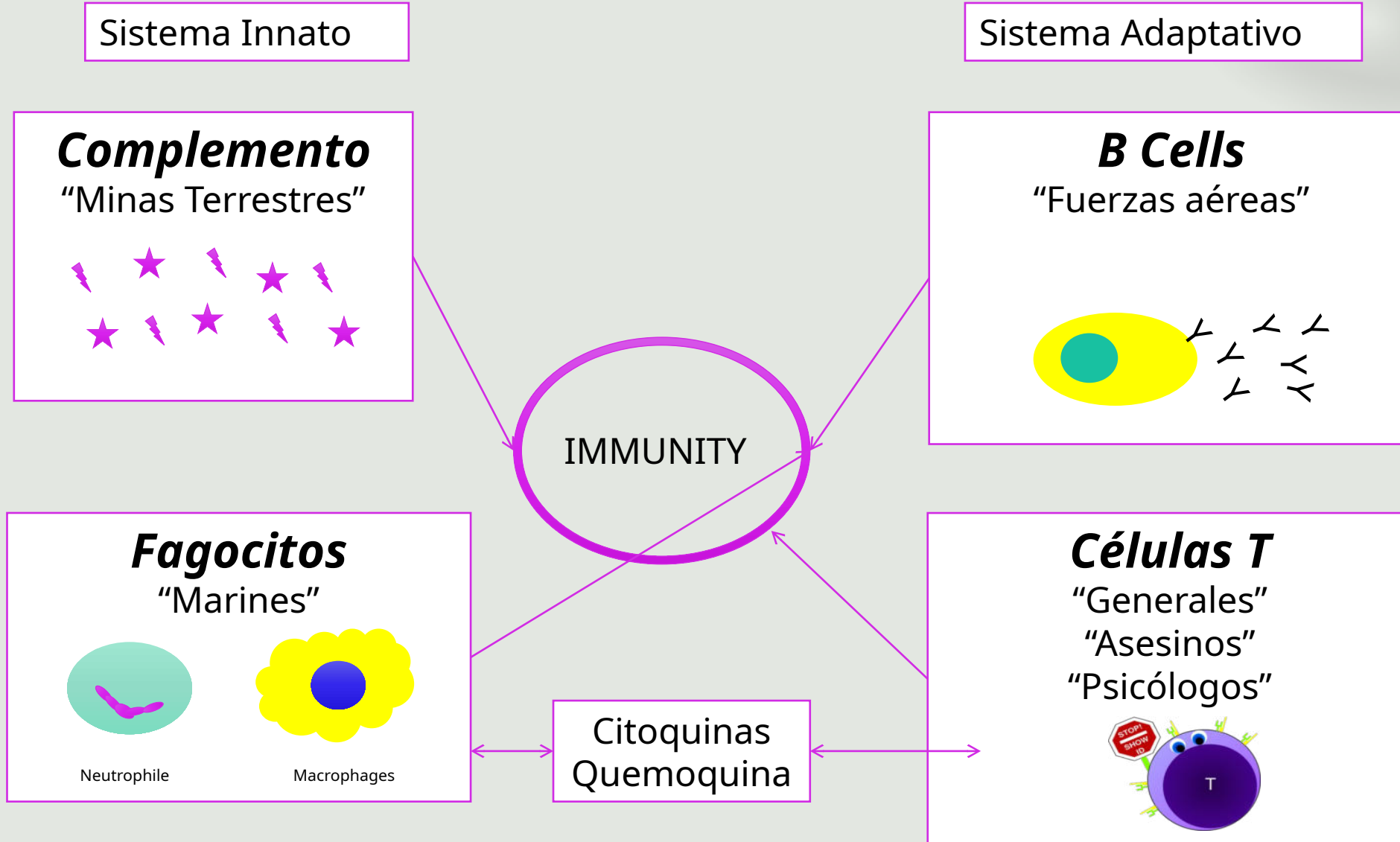
Neutrophile

Macrophages

**Células T**  
"Generales"  
"Asesinos"  
"Psicólogos"



Citoquinas  
Quemoquina

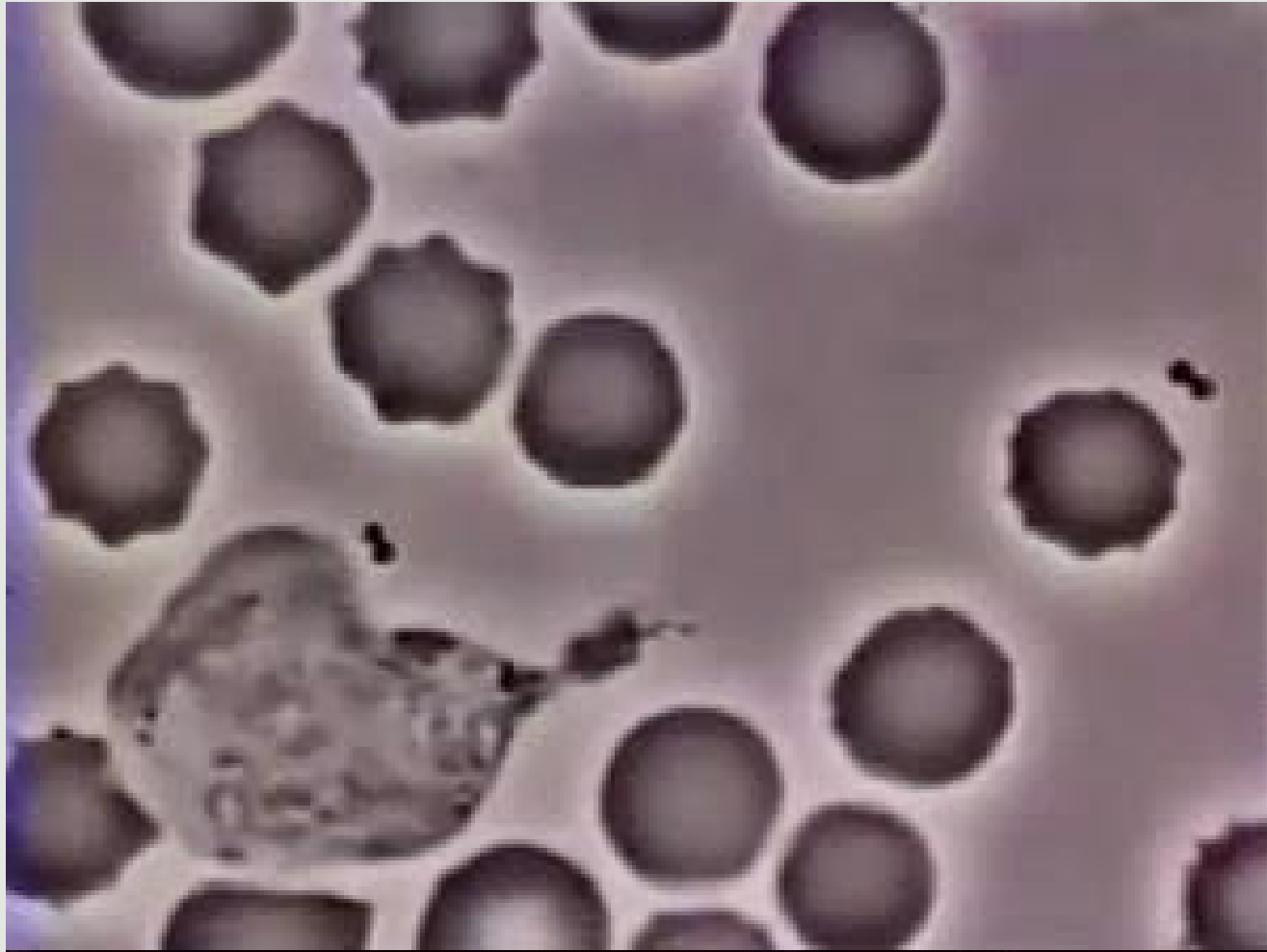


# 1 – Select Target

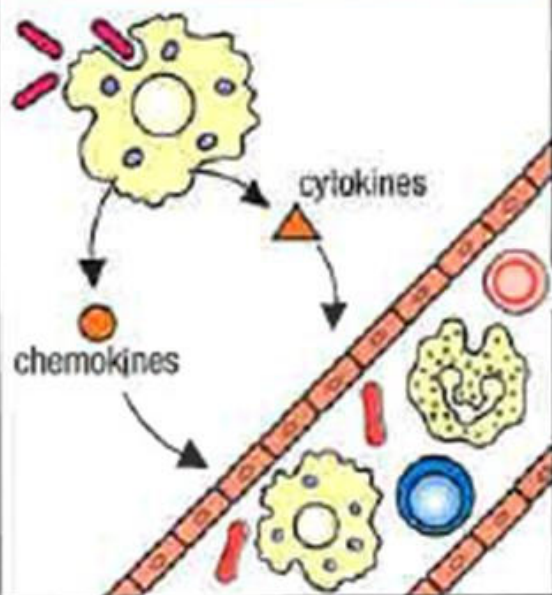


© Immense Immunology Insight

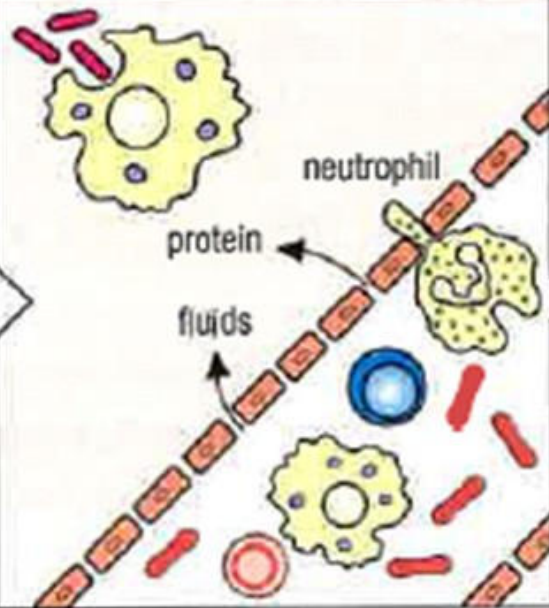
## 2 - Destroy it



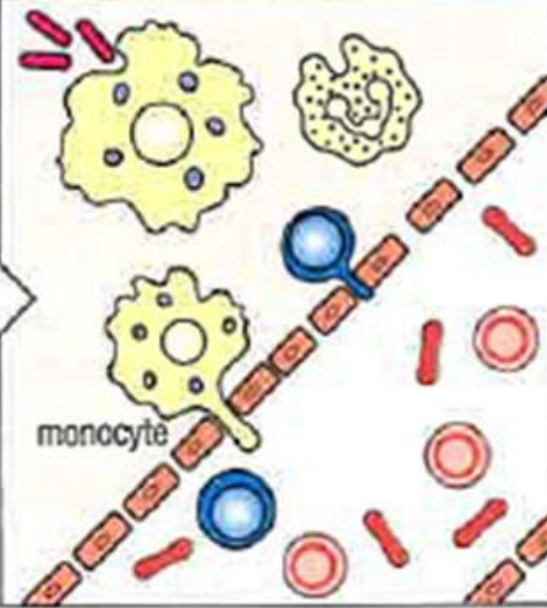
**Bacteria trigger  
macrophages to release  
cytokines and chemokines**



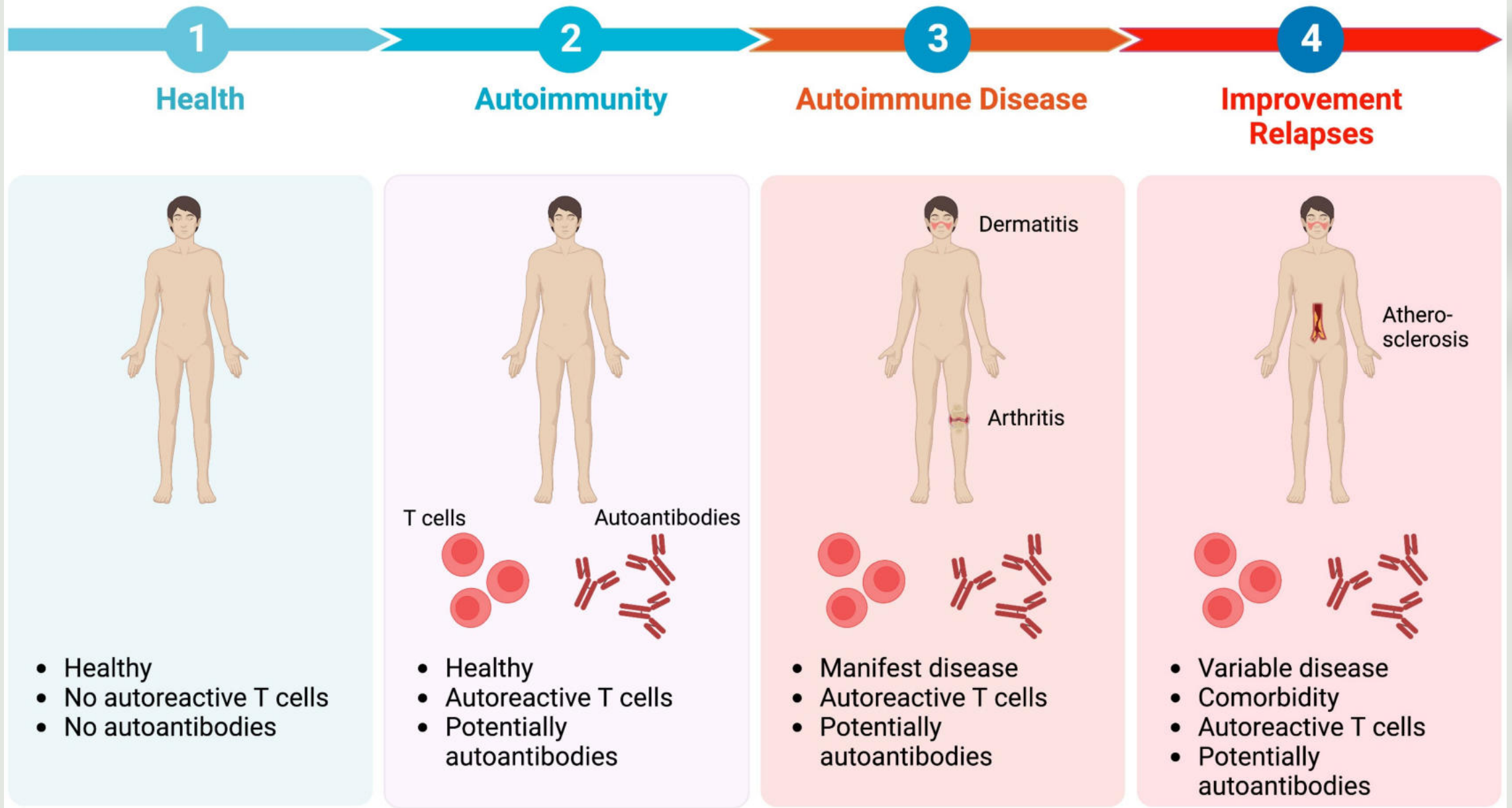
**Vasodilation and increased  
vascular permeability cause  
redness, heat, and swelling**



**Inflammatory cells migrate  
into tissue, releasing  
inflammatory mediators  
that cause pain**



# Autoimmunity



# El largo camino de la EM / SFC

De “fatiga inexplicada” a enfermedad sistémica compleja

A lo largo de las últimas décadas se han descrito cuadros de fatiga crónica postinfecciosa bajo múltiples etiquetas:

- “Epidemic neuromyasthenia”, “síndromes de fatiga post-viral”, etc.

La ausencia de biomarcadores diagnósticos y la heterogeneidad clínica favorecieron:

- Cuestionamiento de la entidad.
- Atribuciones simplistas a factores exclusivamente psicológicos.

El informe de la National Academy of Medicine (NAM, 2015) define la ME/CFS como:

- Una enfermedad grave, crónica y compleja, con afectación profunda de calidad de vida y funcionamiento.

Concepto actual:

- ME/CFS como trastorno multisistémico, con fatiga incapacitante, malestar post-esfuerzo y disfunción del sueño, cognitiva y autonómica.

# De la fibrositis al dolor nociplástico: Cambios de paradigmas en fibromialgia



Los primeros trabajos utilizaban el término “fibrositis”, sugiriendo un proceso inflamatorio muscular periférico.



Con el tiempo, los estudios histológicos y bioquímicos demostraron:

Ausencia de inflamación muscular consistente.  
Ausencia de lesiones estructurales específicas.



En paralelo, la evidencia en neurofisiología del dolor, genética y neuroimagen apuntó a:

Alteraciones en el procesamiento central del dolor.  
Fenómenos de sensibilización central y disfunción de los sistemas moduladores del dolor.



Hoy, la fibromialgia se considera un síndrome de dolor crónico generalizado de tipo nociplástico, prototipo de los llamados síndromes de sensibilidad central.

# Definiciones y conceptos clave: Fibromialgia

- Trastorno caracterizado por:
  - Dolor musculoesquelético crónico y generalizado, de al menos 3 meses de duración.
  - Asociado a fatiga, sueño no reparador, alteraciones cognitivas y del estado de ánimo.
  - En ausencia de otra enfermedad que explique mejor el cuadro.
- 3 tipos de dolor:
  - Nociceptivo: “Si te cortas, duele”
  - Neuropático: “ciática”
  - Nociplástico: No daño en tejido ni en nervio pero sí demostrado en SNC
- Ambos son diagnósticos clínicos, basados en constelaciones de síntomas tras excluir otras causas.

# Definiciones y conceptos clave: Síndrome de Fatiga Crónica / Encefalomiелitis miálgica

- Síndrome crónico y debilitante definido por:
  - Reducción sustancial y persistente en el nivel previo de actividad.
  - Fatiga intensa, de nueva aparición, no debida a sobre esfuerzo y no aliviada de forma sustancial por el descanso.
  - Malestar post-esfuerzo (PEM), sueño no reparador.
  - Y al menos uno de: deterioro cognitivo u ortostatismo / intolerancia ortostática.
- Ambos son diagnósticos clínicos, basados en constelaciones de síntomas tras excluir otras causas.

# Epidemiología de la Fibromialgia

Prevalencia, distribución y carga

Prevalencia en población general: aproximadamente 2-4 %, según criterios y población estudiada.

Marcada predominancia femenina; aumento de prevalencia con la edad hasta la mediana edad.

Alta frecuencia en consultas de Reumatología.

Coexistencia frecuente con otras enfermedades reumáticas (p.ej. artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico), modulando:

- Percepción del dolor.
- Impacto funcional y calidad de vida.

Contribución relevante a:

- Uso de recursos sanitarios.
- Incapacidad laboral y limitación en actividades cotidianas.

# Epidemiología del SFC

Prevalencia, infradiagnóstico y contexto post-infeccioso

Estimaciones previas a la pandemia de COVID-19 (Estados Unidos):

- Entre 836.000 y 2,5 millones de personas con ME/CFS, según criterios utilizados.

Puede presentarse a cualquier edad, aunque es más frecuente el diagnóstico en adultos de 40–60 años.

Mayor frecuencia en mujeres.

Alto grado de infradiagnóstico y retraso en el diagnóstico:

- Muchos pacientes no reciben etiqueta diagnóstica específica durante años.

Las cifras de incidencia y prevalencia están probablemente aumentando en el contexto de los síndromes post-agudos tras infecciones virales, incluida la infección por SARS-CoV-2.

# Patogenia de la fibromialgia: Visión General

Entidad multifactorial con sustrato neurobiológico

La patogenia de la fibromialgia es multifactorial:

- Susceptibilidad genética:
  - Agregación familiar de dolor crónico generalizado y síndromes relacionados.
  - Estudios genómicos con loci implicados en procesamiento del dolor y regulación del calcio.
- Factores ambientales y psicosociales:
  - Estrés crónico, acontecimientos vitales adversos, traumatismos.
- Modificaciones epigenéticas y alteraciones en la expresión génica (incluyendo BDNF).

Los perfiles genéticos de la fibromialgia se solapan más con síndromes de dolor crónico y disfunción intestinal que con las clásicas enfermedades autoinmunes.

Modelo actual: interacción entre predisposición genética, experiencias vitales y disfunción en sistemas de procesamiento del dolor y del estrés.

# Patogenia de la FM: Procesamiento Central del Dolor

## Sensibilización central y redes cerebrales del dolor

## Estudios de sensibilidad cuantitativa muestran:

- Umbrales de dolor reducidos.
- Respuestas dolorosas desproporcionadas a estímulos repetidos (temporal summation).
- Déficit de inhibición condicionada del dolor (conditioned pain modulation).

## Neuroimagen funcional:

- Activación aumentada en áreas cerebrales implicadas en la percepción y la modulación del dolor (corteza somatosensorial, ínsula, corteza cingulada anterior).
- Activación reducida en redes inhibitorias del dolor.

## Disfunción de los sistemas moduladores descendentes del dolor:

- Alteraciones en neurotransmisores como serotonina, noradrenalina, dopamina, sustancia P, glutamato.

Estos hallazgos son coherentes con un estado de hipersensibilización del sistema nervioso central.

# Patogenia de la FM: Sueño, estrés y Sistema nervioso autónomo

## Alteraciones del eje sueño-estrés-autonomía

- Los trastornos de sueño, ánimo y cognición son extremadamente frecuentes en la fibromialgia.
- Sueño no reparador y alteraciones de la arquitectura del sueño:
  - Estudios longitudinales muestran que los problemas de sueño preceden y predicen la aparición de dolor generalizado y fibromialgia.
- Disfunción del sistema nervioso autónomo (SNA):
  - Hallazgos de predominio simpático en pruebas de variabilidad de la frecuencia cardíaca.
  - Respuestas cardíacas anómalas en reposo y ante el estrés.
- Disregulación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HPA):
  - Alteraciones en niveles de cortisol y en la respuesta al estrés.
  - Correlaciones entre medidas del eje HPA, dolor y síntomas cognitivos.
- Conjunto de datos que apuntan a un trastorno en la regulación central del estrés y de la homeostasis.

# Patogenia de la FM: Mecanismos inmunológicos

## Interacción periferia–sistema nervioso central

- Aunque la fibromialgia se considera principalmente un trastorno de dolor nociplástico, los mecanismos periféricos pueden contribuir:

- En algunos pacientes se han descrito hallazgos de neuropatía de fibras pequeñas, con disminución de densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas y afectación autonómica.

- Aferencias nociceptivas procedentes de articulaciones, músculos o vísceras pueden mantener y amplificar la sensibilización central.

- En el contexto de enfermedades autoinmunes o inflamatorias coexistentes:

- La actividad inflamatoria periférica y la fibromialgia pueden coexistir y retroalimentarse, complicando la evaluación del dolor y la respuesta a tratamientos.

- Estos mecanismos periféricos no explican por sí solos la fibromialgia, pero ayudan a entender la heterogeneidad clínica.

# Patogenia del SFC: Disparadores e inmunidad

Modelo de predisposición genética + desencadenantes ambientales

- En ME/CFS se postula una combinación de:
  - Predisposición genética.
  - Disparadores ambientales, con un papel destacado de infecciones agudas:
    - Muchos pacientes describen un inicio brusco tras un cuadro pseudogripal o enfermedad infecciosa aguda.
- Alteraciones inmunológicas descritas:
  - Cambios en perfiles de citoquinas, con indicios de inflamación de bajo grado en determinados subgrupos.
  - Anomalías en función de células inmunes innatas y adaptativas.
- Los hallazgos son heterogéneos y no permiten aún definir una firma inmune única.
- En conjunto, los datos apoyan un modelo de activación inmune crónica/disregulación inmunitaria en al menos una proporción de pacientes.

# Patogenia del SFC: Eje neuroendocrino, sistema autónomo y metabolismo

- Alteración de la homeostasis energético-autonómica
- Disfunción del sistema nervioso autónomo:
  - Alta frecuencia de intolerancia ortostática, taquicardia postural y alteraciones en la regulación cardiovascular.
- Estudio del eje HPA:
  - Respuestas de cortisol atenuadas y patrones anómalos en algunos pacientes, relacionados con fatiga y tolerancia al estrés.
- Alteraciones metabólicas y mitocondriales:
  - Datos de metabolismo oxidativo alterado y cambios en rutas de generación de energía, aunque con resultados aún no completamente consistentes.
- Neuroimagen:
  - Anomalías estructurales y funcionales en áreas cerebrales relacionadas con atención, dolor, interocepción y regulación autonómica.
- Modelo integrador: ME/CFS como trastorno sistémico con disfunción en la producción de energía, regulación autonómica y comunicación neuroinmune.

# Fibromialgia: Manifestaciones clínicas



Síntoma central: dolor musculoesquelético generalizado:

Afecta a ambos lados del cuerpo, por encima y por debajo de la cintura. Incluye con frecuencia dolor axial (cuello, espalda).



Características del dolor:

Dolor sordo, quemante o punzante, rigidez, hiperestesia, alodinia.

Fatiga marcada.

Sueño no reparador.

Dificultades cognitivas ("fibro-fog"): atención, memoria, velocidad de procesamiento.

Trastornos del ánimo (ansiedad, depresión).

Cefalea, parestesias.

Síntomas autonómicos (palpitaciones, intolerancia ortostática).



Síntomas acompañantes muy frecuentes:



Curso fluctuante, con exacerbaciones relacionadas con estrés físico o emocional, alteraciones del sueño y otros factores.

# Fibromialgia: Diagnóstico

La fibromialgia es un diagnóstico clínico:

- No existe una prueba de laboratorio o imagen específica.

Enfoque actual basado en:

- Índice de dolor generalizado (WPI).
- Escala de severidad de síntomas (SS), según criterios ACR contemporáneos.
- Duración de síntomas  $\geq 3$  meses.
- Ausencia de otra entidad que explique mejor el dolor generalizado.

Las pruebas complementarias se emplean para descartar otras patologías (endocrinas, inflamatorias, neuromusculares, metabólicas), no para “confirmar” la fibromialgia.

Importante reconocer la fibromialgia en pacientes con enfermedades reumáticas establecidas para:

- Evitar escaladas innecesarias de inmunosupresión.
- Interpretar correctamente dolor y fatiga en el contexto de la enfermedad de base.

# SFC: Manifestacion es clínicas y Diagnóstico

## Criterios de la National Academy of Medicine para ME/CFS:

- Reducción sustancial del nivel de actividad previa, >6 meses.
- Fatiga profunda, de nueva aparición, no explicada por sobreesfuerzo y no aliviada significativamente con el descanso.
- Malestar post-esfuerzo (PEM): empeoramiento de síntomas tras esfuerzo físico, cognitivo o emocional, a menudo retardado y prolongado.
- Sueño no reparador.
- Y al menos uno de:
  - Deterioro cognitivo.
  - Intolerancia ortostática.

Los síntomas deben estar presentes al menos la mitad del tiempo y con intensidad moderada o mayor.

El diagnóstico es clínico, tras:

- Historia detallada y exploración física.
- Pruebas dirigidas para excluir otras enfermedades médicas o psiquiátricas que puedan explicar la fatiga crónica.

# FM y SFC: Solapamiento o y Diagnóstico Diferencial

## Fibromialgia y ME/CFS muestran:

- Alta tasa de coexistencia en algunos pacientes.
- Solapamiento con otros síndromes de sensibilidad central:
  - Síndrome de intestino irritable, cefaleas crónicas, trastorno temporomandibular, etc.

## Síntomas comunes:

- Fatiga, alteraciones del sueño, quejas cognitivas, síntomas autonómicos, hipersensibilidad al dolor y a otros estímulos.

## Elementos distintivos:

- FM: predominio de dolor musculoesquelético generalizado y puntos dolorosos.
- ME/CFS: malestar post-esfuerzo prominente y exacerbación marcada tras actividad.

## Diagnóstico diferencial de ambos cuadros incluye:

- Endocrinopatías (hipotiroidismo), enfermedades reumáticas inflamatorias, trastornos neuromusculares.
- Síndromes de apnea del sueño.
- Trastornos psiquiátricos primarios.
- Efectos secundarios de fármacos.

Requiere una evaluación estructurada para evitar tanto el infradiagnóstico como el sobrediagnóstico.

# Fibromialgia: Principios generales del tratamiento



No existe un tratamiento farmacológico curativo; el objetivo es:

Reducir síntomas.  
Mejorar función y calidad de vida.



Elementos nucleares del manejo:

Educación del paciente sobre la naturaleza del trastorno (dolor nociplástico, sensibilización central).

Ejercicio físico:

- Preferentemente aeróbico combinado con fortalecimiento.
- Iniciado de forma gradual y ajustado a tolerancia.

Intervenciones psicológicas/psicoeducativas (p.ej., terapia cognitivo-conductual, enfoques basados en aceptación) cuando hay elevado impacto emocional



Tratamiento farmacológico como coadyuvante en pacientes con dolor intenso o insomnio persistente:

Antidepresivos tricíclicos a baja dosis (amitriptilina, ciclobenzaprina oral clásica).

Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (duloxetina, milnaciprán).

Gabapentinoides (pregabalina).



La selección se basa en el perfil sintomático predominante (dolor, sueño, ánimo, fatiga) y comorbilidades.

# SFC: Abordaje global y tratamiento sintomático

Tampoco disponemos de un tratamiento farmacológico curativo para ME/CFS.

## Ejes fundamentales del manejo:

- Educación sobre la enfermedad y su curso.
- Gestión de la energía (“energy envelope”) y pacing:
  - Ajuste fino entre descanso y actividad.
  - Evitar tanto el sobreesfuerzo que precipita PEM como la inactividad prolongada.

## Manejo de dominios sintomáticos específicos:

- Sueño: higiene del sueño, abordaje cuidadoso de fármacos hipnóticos cuando se consideren.
- Dolor: combinación de estrategias no farmacológicas y analgésicos seleccionados.
- Intolerancia ortostática: medidas no farmacológicas (hidratación, aporte de sal, medias de compresión) y fármacos específicos cuando estén

## Tratamiento de comorbilidades concomitantes:

- Trastornos del ánimo, ansiedad, cefalea, síndrome de intestino irritable, etc.

Intervenciones inmunomoduladoras o “modificadoras de la enfermedad” se consideran investigacionales en el momento actual.

# Nuevo tratamiento: Ciclobenzaprina sublingual (NO APROBADO EN EUROPA)



## Ciclobenzaprina:

Derivado tricíclico relacionado estructuralmente con amitriptilina, utilizado a dosis bajas en FM para mejorar sueño y dolor.



## Nueva formulación sublingual de baja dosis:

Administrada en toma única nocturna. Absorción transmucosa que evita en parte el primer paso hepático y modifica la relación entre fármaco y metabolitos.



## Ensayos clínicos en fibromialgia con la formulación sublingual:

Demuestran mejoría en intensidad de dolor y parámetros de sueño frente a placebo en determinados estudios. Los efectos adversos observados son consistentes con el perfil farmacológico (somnolencia, alteraciones sensoriales orales), generalmente leves o moderados.



## Situación regulatoria (según el documento de referencia):

La formulación sublingual de ciclobenzaprina ha sido aprobada por la FDA como opción terapéutica para la fibromialgia. No está aprobada por las agencias reguladoras europeas (EMA, AEMPS) en el momento actual.



## Posicionamiento:

Opción adicional dentro del abordaje farmacológico, especialmente en pacientes con dolor y sueño no reparador pese a otras medidas. Debe integrarse siempre en un enfoque multimodal, con expectativas realistas sobre la magnitud del beneficio y la variabilidad de la respuesta.

# Mensajes clave



La fibromialgia y la ME/CFS son entidades reales, crónicas y potencialmente muy discapacitantes, con un cuerpo creciente de evidencia biológica.



La patogenia es compleja y multifactorial:

En fibromialgia, predominan los fenómenos de sensibilización central y disfunción en la modulación del dolor, en interacción con factores periféricos e inmunes.  
En ME/CFS, los datos señalan alteraciones en la respuesta inmune, el eje neuroendocrino, el sistema autónomo y el metabolismo energético.



El diagnóstico es clínico, basado en criterios definidos y en una evaluación rigurosa, no en una “diagnosis of exclusion” infinita ni en la ausencia de hallazgos.



El tratamiento requiere un abordaje integral e individualizado, combinando educación, estrategias de actividad, intervenciones psicológicas y tratamientos farmacológicos selectivos.



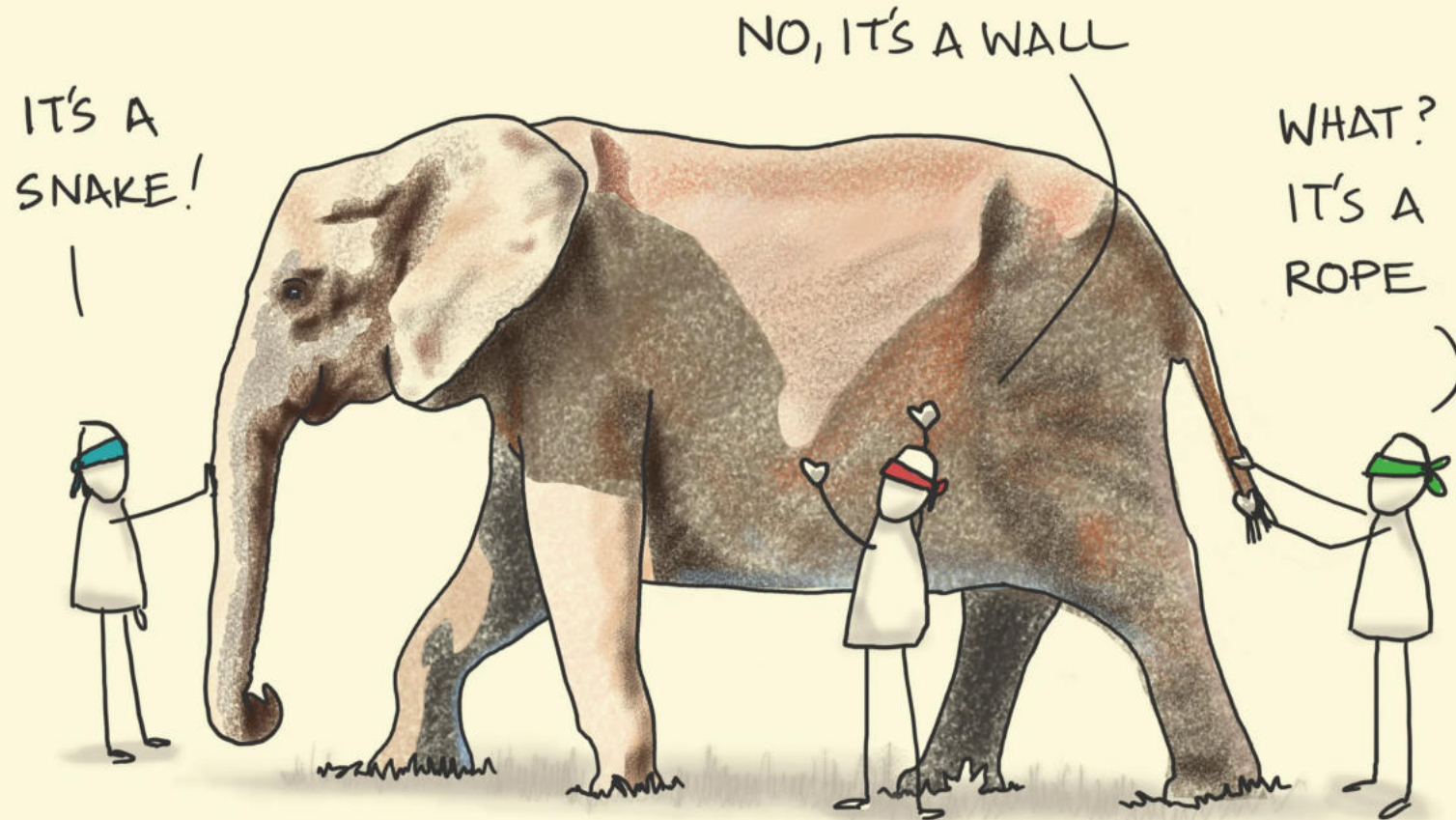
Las nuevas terapias, como la ciclobenzaprina sublingual, representan avances incrementales en el manejo sintomático, pero no constituyen curas.



La investigación continuada es esencial para refinar los modelos fisiopatológicos y desarrollar intervenciones más específicas y efectivas.

# THE BLIND AND THE ELEPHANT

OUR OWN EXPERIENCE IS RARELY THE WHOLE TRUTH



sketchplanations