
Estrategias nutricionales y ejercicio físico en el tratamiento de la fibromialgia

MODALIDAD: REVISIÓN

Trabajo Final de Máster

Máster de Alimentación en la Actividad Física y el Deporte

Autor: David López Cajo
Director del TFM: Pedro José González Matarín

Junio de 2021

Índice

Resumen	3
Abstract	4
Índice de tablas	5
Índice de figuras	6
1. Introducción	8
1.1. Marco teórico.	8
1.2. Gasto anual.	8
1.3. Prevalencia.	9
1.4. Manifestación clínica.	10
1.5. Diagnóstico.	10
1.6. Fisiopatología.	12
1.7. Tratamiento.	13
2. Objetivos	16
2.1. Preguntas investigables.	16
3. Metodología	17
4. Resultados	20
4.1. Ejercicio físico.	20
4.1.1. Ejercicio de Fuerza-resistencia.	20
4.1.2. Ejercicio aeróbico.	22
4.2. Estrategias nutricionales.	29
5. Discusión	36
5.1. Sujetos con FM y estrategias nutricionales.	36
5.2. Intervenciones mediante EF en FM:	39
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación	42
7. Conclusiones	43
8. Bibliografía	44

Resumen

Introducción: La fibromialgia (FM) es una entidad de etiología desconocida muy prevalente en la actualidad. Existen multitud de teorías que coexisten e interactúan en el desarrollo y mantenimiento de esta enfermedad. El tratamiento de la FM debe abordarse desde un enfoque multidisciplinar, en el que tanto el ejercicio físico (EF) como la nutrición emergen como opciones de peso. No obstante, existe cierto desconocimiento acerca de parámetros concretos de EF y estrategias nutricionales óptimas que comporten mejores resultados en subgrupos poblacionales con FM.

Objetivos: Analizar si existen subgrupos de pacientes con fibromialgia que puedan beneficiarse en mayor medida de una intervención concreta, y revisar la efectividad de las intervenciones nutricionales y de ejercicio físico en pacientes con FM.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica en tres bases de datos: PubMed, PEDro y Embase. Se incluyeron únicamente estudios descriptivos de interés y ensayos clínicos aleatorizados con una puntuación ≥ 5 en la escala PEDro. De los 204 artículos encontrados, 101 cumplieron nuestros criterios de inclusión. Finalmente, un total de 31 artículos publicados a partir del 2016 fueron analizados.

Conclusión: Existe evidencia insuficiente acerca de una intervención nutricional óptima para el manejo de pacientes con FM. Por el contrario, parece haber consenso acerca de la efectividad de las intervenciones mediante EF y el diseño de las sesiones. Una correcta valoración y la individualización y la progresión del programa de tratamiento parecen ser aspectos claves para obtener unos buenos resultados.

Palabras clave: *Fibromialgia, ejercicios físico, nutrición y dieta.*

Abstract

Introduction: Fibromyalgia (FM) is an entity of uncertain etiology very prevalent nowadays. There are many theories that coexist and interact in the development and maintenance of this disease. Treatment in FM must be focus from a multidisciplinary approach, in which both, physical exercise (PE) and nutrition, emerge as important options. However, there is a lack of knowledge about the specific parameters of PE and optimal nutrition strategies lead to better results in subgroups suffering from FM.

Objectives: To analyze if there are specific characteristics in subgroups of patients with FM that may benefit to a greater extent from a specific intervention, and to review the effectiveness of nutritional and PE interventions in patients with FM.

Methods: Bibliographic review was carried out in three databases: PubMed, PEDro and Embase. Only descriptive studies of interest and randomized clinical trials with a score ≥ 5 were included. Of the 204 articles found, 101 met our inclusion criteria. Finally, 31 articles published from 2016 were analyzed and included in the present review.

Conclusion: Controversial evidence exist about an optimal nutritional intervention for the management of patients with FM. However, there seems to be a consensus about the effectiveness of the PE interventions and the design of the sessions. A correct assessment and the individualization and progression of the treatment program seem to be a key aspect to obtain good results.

Key words: *Fibromyalgia, physical exercise, nutrition and diet.*

Índice de tablas

Tabla 1. Composición de los criterios diagnósticos de la ACR 1990 – 2010/2011.

Tabla 2. Descripción de estrategia de búsqueda de artículos.

Tabla 3. Diseño, resultados y hallazgos relevantes de estudios de intervenciones mediante EF.

Tabla 4. Diseño, resultados y hallazgos relevantes de estudios de intervenciones nutricionales.

Índice de figuras

Figura 1. Prevalencia de fibromialgia estimada en diferentes regiones según los criterios diagnósticos utilizados.

Figura 2. Propuesta del abordaje de pacientes con fibromialgia.

Figura 3. Diagrama de flujo. Tratamiento de la información durante el proceso de elección.

1. Introducción

1.1. Marco teórico.

La Fibromialgia (FM) es una afección crónica de etiología multifactorial poco conocida, que se caracteriza por la presencia de dolor musculoesquelético generalizado, baja tolerancia al dolor y presencia de alodinia e hiperalgesia (1,2). Generalmente los enfermos de FM suele asociar otros síntomas entre los que destacan las alteraciones de sueño, fatiga, ansiedad y depresión, además de un gran abanico de disfunciones somáticas (1,2). Estos síntomas afectan de manera significativa la calidad de vida de quienes los sufren y resultan en discapacidades con influencia tanto en la esfera física como mental, con grandes implicaciones a nivel familiar, laboral y de independencia (1-3).

Esta enfermedad fue reportada por primera vez en 1592 por Guillaume de Baillou, en el "*Liber de reumatismo*", el cual utilizó el término "reumatismo" para describir el cuadro de dolor muscular que caracterizaba a quienes la sufrían (4). A principios del s. XX aparecieron los primeros trabajos histológicos en los que se observaron procesos inflamatorios en tabiques fibrosos de pacientes con presencia de reumatismo crónico, asentando las bases para lo que más tarde se denominó como "fibrositis". Pero no fue hasta 1976 cuando Hensch acuñó el término "fibromialgia" debido a la ausencia de inflamación en los tejidos afectados por el dolor (4). Ya en la década de los 90 el Colegio Americano de Reumatología estableció un primer conjunto de criterios diagnósticos que han sido modificados en 2010, 2011 y 2016, con el fin de mejorar su capacidad de cribaje (1-4). Desde entonces, aunque el número de publicaciones sobre esta condición ha aumentado considerablemente, no existe consenso sobre el manejo y los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la FM.

1.2. Gasto anual.

El impacto en la calidad de vida de los pacientes con FM se refleja en el alto coste sanitario. El gasto anual para la sanidad de un paciente diagnosticado de FM varía entre los 8.684€ de media en EEUU y los 7.813€ en España, lo cual se tradujo en un global anual de más de 12.993.000.000€ de gasto a nivel nacional en 2016, que ha ido aumentando en la medida en que lo hace su incidencia anual (6,88/1.000 personas en hombres y 11,28/1.000 personas en mujeres) (5).

1.3. Prevalencia.

En las consultas de atención primaria la FM es la tercera condición musculoesquelética en términos de prevalencia (3). De acuerdo con el estudio EPISER, en España la FM es una enfermedad que afecta al 2,4% de la población, con gran dominancia en el sexo femenino (21:1) y un mayor impacto en la década de los 40. La latencia media para el diagnóstico es de 6,6 años y se considera como el síndrome reumatológico con mayor presencia de depresión asociada (6). Por su lado, en EEUU se estima que la prevalencia se sitúa entre el 2% y el 6,4% con un más presencia en el sexo femenino (3:1) y un pico situado en la década de los 50. A nivel mundial, los valores de prevalencia se encuentran entre el 2,1% y el 2,7% con una relación mujer-hombre de 4:1 (2). No obstante, la disparidad de los resultados obtenidos según los criterios diagnósticos utilizados para definir la muestra de los diferentes estudios epidemiológicos (*Figura 1*) (1) solo pone de manifiesto la cautela con la que han de interpretarse (1-3).

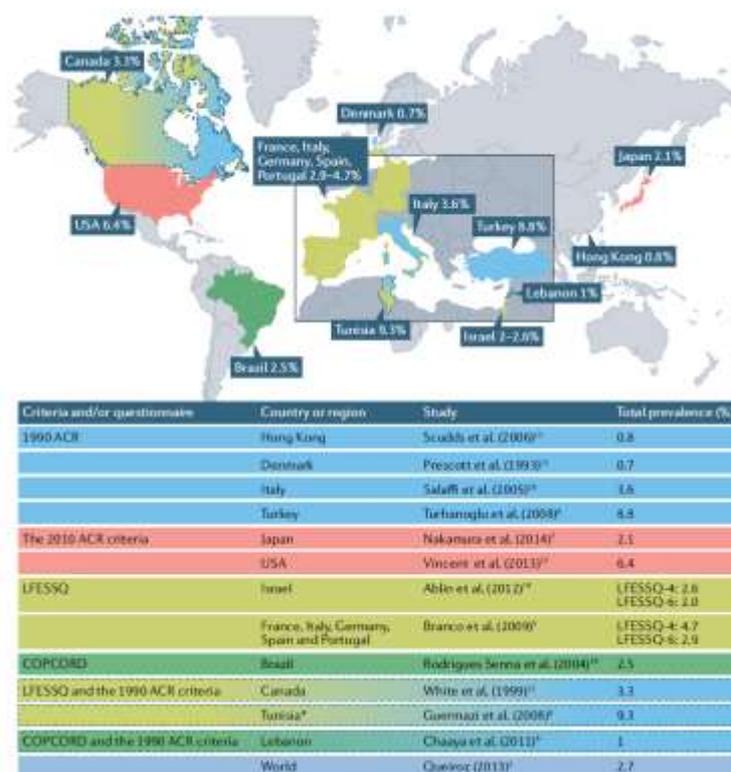


Figura 1. Prevalencia de fibromialgia estimada en diferentes regiones según los criterios diagnósticos utilizados. Fuente: Sarzi-Puttini P, 2020 (1).

1.4. Manifestación clínica.

La FM se caracteriza por la presencia de dolor generalizado, con un patrón dispar entre pacientes, que puede abarcar desde la cabeza hasta los pies (1-3). Los términos descriptivos para definir el dolor, aunque variables, a menudo hacen referencia a un origen neuropático, y en un 25-30% de los casos se asocian parestesias en extremidades y/o tronco (3). El tipo, la ubicación e intensidad del dolor dependen de una serie de factores moduladores relativos al entorno laboral, presencia de comorbilidades, estrés y variaciones de temperatura (3).

La fatiga y las alteraciones del sueño son los otros dos síntomas más frecuentes en pacientes con FM (6,7). El grado de fatiga puede abarcar desde un cansancio leve hasta un agotamiento similar al que se experimenta durante otras enfermedades sistémicas. A su vez, los problemas para dormir incluyen cualquier tipo de insomnio o despertares frecuentes, sin excluir a aquellos que aun presentando una calidad y duración normales, informan de tener la sensación de no haber descansado bien (6,7).

Esta enfermedad puede coexistir con gran multitud de síntomas clínicos que involucran casi la totalidad de órganos y sistemas (episodios de migraña, dispepsia, dolor abdominal y estreñimiento son síntomas también habituales), cuya gravedad varía de manera interpersonal, e intrapersonal durante el transcurso del síndrome (3). Las alteraciones del sistema nervioso autónomo no son raras y se correlacionan con la gravedad de la afección (sequedad de boca y ojos, fotofobia o visión borrosa, entre otros) (6,7).

Los niveles altos de ansiedad (60%) y depresión (14-35%) en pacientes con FM tienen un efecto negativo sobre el espectro de síntomas cognitivos, pero en ningún caso pueden explicar por completo su etiología ni determinar si participan como causa o consecuencia (7).

1.5. Diagnóstico.

Durante dos décadas, el diagnóstico de la FM se ha basado fundamentalmente en los criterios diagnósticos propuestos por la "*American College of Reumatology*" (ACR) de 1990, los cuales poseen un fuerte componente subjetivo por parte del evaluador (3, 8-10). Pero a diferencia de otras enfermedades reumáticas, la presentación clínica de la FM no se manifiesta a través de signos clínicos objetivables y puede pasar fácilmente desapercibida para muchos profesionales no experimentados (1-3). Por ello, en la guía

de criterios diagnósticos de la ACR 2010/11, *Wolfe et al* sustituyen la palpación de los “Tender Points” (TP) por la utilización de la “Symptoms Severity scale” (SSs), diseñada no solo para el diagnóstico de FM, sino también para identificar las disfunciones secundarias coexistentes, incluso a nivel cognitivo; y el “Widespread Pain Index” (WPI) para la localización del patrón doloroso (9). En la revisión de los criterios diagnósticos de 2010/2011 realizada en 2016 con la intención de aumentar la sensibilidad con respecto a otros síndromes de dolor regional, como el síndrome de dolor miofascial, se enfatiza la importancia de considerar la presencia de dolor crónico generalizado como aspecto clave en el diagnóstico de FM (*Tabla 1*) (2,9,10).

El principal problema para el diagnóstico de la fibromialgia se encuentra en la ausencia de biomarcadores que actúen como “*Gold standar*”. En los criterios diagnósticos de 1990 los valores de especificidad y sensibilidad se obtuvieron mediante la comparación con el diagnóstico de la figura del reumatólogo como “gold estándar”, sin especificar los métodos utilizados (4,8-10). A su vez, en la versión de 2010/2011 los resultados fueron obtenidos a partir de los criterios diagnósticos de 1990, utilizados como “gold standar” (4,9). El examen físico no es útil por su escala validez y reproducibilidad, pero se hace esencial para excluir otras patologías que puedan explicar la presencia de dolor y fatiga (4,8-10).

Criterios diagnósticos de FM “ACR 1990”		SENS – 88,4% / ESP – 81,1%
Criterios	Definición	
Historia de dolor generalizado > a 3 meses.	1. Dolor simétrico. 2. Distribución axial, por encima y por debajo de la cintura.	
Dolor a la palpación de, al menos, 11 de 18 TP (>4kg de presión)	1. Occipucio 2. Cervical inferior 3. Trapecio 4. Supraespinoso 5. Segunda costilla 6. Epicóndilo lateral 7. Glúteo 8. trocánter mayor 9. Rodilla	
Criterios diagnósticos de FM “ACR 2010”		SENS – 96,6% / ESP – 91,8%
Criterios	Definición	
Puntuaciones	WPI ≥ 7 // SS ≥ 5 WPI ≥ 3-6 // SS ≥ 9 WPI+SS ≥ 13	
Duración síntomas	> 3 meses de duración.	
Diagnóstico diferencial	El paciente no debe presentar otra patología que pueda explicar el dolor.	

Tabla 1. Composición de los criterios diagnósticos de la ACR 1990 – 2010/2011. Fuente: Bourgaize S, 2018 (2).

Por ello, y pese a los altos valores de sensibilidad y especificidad asociados a las guías de la RCA, la falta de soporte de algunos de sus criterios y la inexistencia de

biomarcadores que determinen la presencia de FM, se estima que un 35-50% de los casos no son correctamente diagnosticados (8).

1.6. Fisiopatología.

La etiología de la FM es poco conocida y coexisten diferentes hipótesis que interaccionan entre sí. Una de ellas es la distorsión mantenida en los sistemas de regulación del dolor del SNC, que parece ser responsable tanto de la respuesta amplificadora al dolor como de otros síntomas asociados a la enfermedad (1,3,11). Se ha observado que pacientes con FM muestran mayor activación en áreas del cerebro dedicadas a la percepción de dolor a la vez que una alteración de la activación funcional en los sistemas de analgesia endógenos (1,3,11).

A nivel microscópico este desequilibrio se refleja en diversos factores. *Russell et al* encontraron mayor presencia de sustancia P (especialmente relacionado con la sumación temporal del dolor) en muestras de líquido cefalorraquídeo en pacientes con FM, en comparación con población sana (12). También se han observado niveles disminuidos de neurotransmisores (SER-NOR) (13), una actividad dopaminérgica disminuida durante la estimulación dolorosa (14), y un aumento de los niveles de glutamato, así como una menor disponibilidad del receptor μ -opioide en regiones del cerebro involucradas en la modulación del dolor (núcleo accumbens, amígdala, y región dorsal de la circunvolución del cíngulo) (15). El trasfondo genético parece tener un papel fundamental en estos aspectos (1-3).

En este contexto, los estímulos provenientes de la periferia pueden influir, iniciando o potenciando los cambios plásticos en los procesos de sensibilización. Existen corrientes que centran el foco nociceptivo en el tejido articular, lo cual podría explicar la mayor prevalencia de esta enfermedad en personas con afecciones reumáticas, a la vez que los efectos beneficiosos en pacientes con FM de tratamientos dirigidos a enfermedades como la osteoartritis (3,4). Otra hipótesis es que la propia afectación del sistema nervioso periférico puede cursar como fuente nociceptiva principal, debido a neuropatías de fibras pequeñas causadas por la activación del sistema inmunológico en personas infectadas por procesos virales crónicos (4,16). De este modo se explicarían la presencia de anticuerpos específicos e inespecíficos en suero de población con FM y la mayor prevalencia de esta en personas con hepatitis C o VIH (16).

Otra teoría en estrecha relación con la anterior hace referencia al estrés oxidativo. Músculos y neuronas son muy sensibles al daño de radicales libres debido a su alto consumo de oxígeno, a los ácidos grasos fácilmente oxidables y a su, relativamente bajo, contenido de antioxidantes (17). De este modo, parece justificada la pérdida de homeostasis del tejido neural y muscular, y la alteración de la propia estructura, que se traduce en pérdidas de fibras tipo II, aumento de la co-contracción agonista-antagonista, menor producción de ADP... (1-3,17).

En la última década ha cobrado fuerza la relación entre los desórdenes digestivos y la presencia de FM. Varios trabajos han descrito una alteración de los niveles en sangre de citoquinas inflamatorias en pacientes con FM (18-20). En un metaanálisis realizado en 2011 con 25 ensayos clínicos aleatorizados y 1.255 pacientes se encontraron valores elevados de interleucina (IL) 6 plasmática en comparación con los grupos control (19). En este contexto, otros trabajos muestran una asociación entre FM e inflamación intestinal a través de la alteración de este parámetro, asociando cierto grado de inflamación con una alteración de la microbiota intestinal y disbiosis. La IL 1 y IL 8 parecen compartir estos resultados en pacientes con FM (18).

Por último, cabe hacer mención a la respuesta al estrés distorsionada debido a la alteración del eje hipotalámico-pituitario, y a la interacción con los mecanismos biopsicosociales como mecanismos subyacentes a los desórdenes cognitivos y comorbilidades psiquiátricas asociadas (7,20). Con todo, conocer si estas alteraciones preceden o son causa de la FM se plantea como un objetivo a largo plazo.

1.7. Tratamiento.

Hasta la fecha no existe un tratamiento único y efectivo para los síntomas de la FM y la intervención terapéutica más apropiada parece ser un abordaje multidisciplinar, incluyendo intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas (1-3). Según las recomendaciones del estudio EULAR el abordaje del paciente con FM debe basarse en cuatro pilares fundamentales: Educación, psicoterapia, tratamiento farmacológico y aptitud física (Figura 2) (1,21). No obstante, la guías clínicas recomiendan la utilización de abordajes conservadores como opciones prioritarias (17,21). Dentro de este último subgrupo el ejercicio físico (EF) y la nutrición tienen un papel determinante (17,18,22,23).

Varios trabajos han demostrado que los pacientes con FM son físicamente menos activos y tienen un estilo de vida más sedentario, características que se asocian con una mayor presencia de sobrepeso y obesidad (entre el 40-70%) en esta población (1-3,22,23). Estas características se asocian con un aumento en la probabilidad de aparición de comorbilidades que a menudo mantienen y/o empeoran el número y magnitud de los síntomas (1-3,22,23). En este sentido, el ejercicio físico ha demostrado ser un componente importante en el manejo de la FM ya que supone una herramienta fundamental para mejorar el índice de masa corporal, y contrarrestar así la pérdida de masa ósea, muscular y de la función relacionadas con la cronicidad de los síntomas (1-3,22,23). Aunque pacientes con FM a menudo toleran muy mal la actividad física, trabajos como el de *Bidonde et al* afirman que existen tipologías concretas que pueden ser bien toleradas (22).

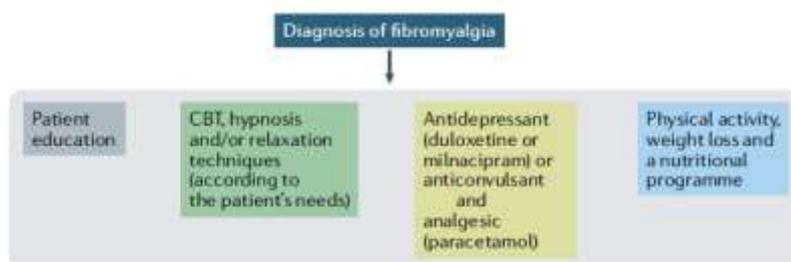


Figura 2. Propuesta del abordaje de pacientes con fibromialgia. Fuente: Sarzi-Puttini P,2020 (1).

El ejercicio aeróbico ha sido el tipo de EF más estudiado y que mayores beneficios reporta, habiendo demostrado ayudar a reducir la inflamación y el estrés oxidativo, y aumentar la secreción hipotalámica de neurotransmisores, incluida la serotonina, lo cual favorece la disminución en la intensidad del dolor percibido y un mejor estado de ánimo y calidad del sueño (22). No obstante, en algunos casos de pacientes con FM, el dolor se exacerba el movimiento resultando en el desarrollo de estados de kinesiofobia asociados (23). Estiramientos, ejercicio acuático o trabajo isométrico se muestran como alternativas interesantes en estos subgrupos. Además, otras tipologías de trabajo como ejercicios de fuerza o disciplinas propias como el Tai-chi e, incluso, el ejercicio basado en realidad virtual tienen un papel relevante en el tratamiento de la FM (23,24).

Los hábitos alimenticios de estos pacientes han demostrado ser también un factor modificable importante en el manejo de los síntomas de la FM (17,18). Estudios como el de *Rafeca et al* muestran que pacientes con FM tienen hábitos alimenticios de menor

calidad con un reparto más desigual de carbohidratos, proteínas y lípidos, al igual que de diferentes micronutrientes que la población sana analizada (25). De acuerdo con la Asociación Brasileña de Reumatología, se debe tener en cuenta la nutrición en este tipo de pacientes, ya que la reducción en el consumo de azúcar, sal, alcohol y grasas, y un aumento en la ingesta de frutas, verduras, fibra y agua puede prevenir la aparición de otras enfermedades y sobrepeso (17). Y es que, en un estudio de 2.596 pacientes se asoció un mayor índice de masa corporal con mayores niveles de dolor y niveles de función física más reducidos (26).

Existe evidencia que muestra una asociación beneficiosa entre la modificación de los hábitos alimenticios con una mejora de los síntomas y del estado de salud general en pacientes con FM (17,18). El aumento en la ingesta de fuentes alimenticias de triptófano se asocia con niveles más altos de serotonina, que puede mejorar los niveles de depresión y ansiedad asociados a la FM. La utilización de componentes dietéticos con potencial función antiinflamatoria (flavonoides, vitamina D3 o ácidos grasos Omega 3, entre otros) y antioxidante (vitaminas A,C y E o la coenzima coQ10) se muestran prometedoras en el tratamiento de aquellos pacientes con alteraciones neuroinflamatorias y de estrés oxidativo (17,18). Asimismo, algunos micronutrientes como el calcio y el magnesio pueden ser de utilidad para mejorar tanto la contracción muscular como la transmisión nerviosa. Además, la modificación en la composición de la microbiota intestinal descrita en estos pacientes emerge como una oportunidad para las intervenciones nutricionales orientadas a la mejora de los síntomas en pacientes con FM (18). Los resultados del trabajo de *Goebel and colleagues* muestran que existe relación entre la intensidad del dolor y el grado de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, que a menudo se asocia a un aumento de la permeabilidad intestinal, en pacientes con FM (27).

Numerosos trabajos han descrito los beneficios de la realización de ejercicio físico y, en los últimos años, del manejo nutricional y de la suplementación en pacientes FM. Con todo, la literatura se muestra confusa acerca de la descripción de directrices concretas. Existe falta de consenso e información acerca de intensidades, tipo de ejercicio, consejo nutricional o suplemento y progresión en el manejo de personas con FM. Como resultado, los profesionales sanitarios y nutricionistas no se encuentran facultados para realizar un manejo óptimo de estos pacientes y, en consecuencia última, la toma de decisiones en la práctica clínica puede comportar resultados adversos o poco satisfactorios para la salud de los pacientes.

2. Objetivos

- **Objetivo principal:**
 - Analizar la efectividad de las intervenciones nutricionales y de ejercicio físico en conjunto y por separado, en pacientes con fibromialgia, según la evidencia científica.

- **Objetivos secundarios:**
 - Investigar qué tipo de ejercicio físico tiene mejores resultados en el manejo de pacientes con fibromialgia.
 - Estudiar qué tipo de intervención nutricional tiene mayor respaldo en el manejo de pacientes con fibromialgia.
 - Analizar si existen subgrupos de pacientes con fibromialgia que puedan beneficiarse en mayor medida de una intervención concreta.
 - Revisar si existe evidencia que respalde los resultados a largo plazo.

2.1. Preguntas investigables.

- ¿Existen características concretas de pacientes con FM, en los que intervenciones nutricionales o de ejercicio físico concretas, produzcan resultados óptimos en la mejora de la calidad de vida, fatiga y presencia de comorbilidades?

- ¿En pacientes adultos con fibromialgia, las intervenciones conjuntas de ejercicio físico y consejos nutricionales, tienen beneficio añadido en comparación con estas intervenciones realizadas por separado, en la mejora de la calidad de vida, dolor percibido, fatiga y presencia de comorbilidades?

- ¿En pacientes adultos con FM, qué tipo de ejercicio físico es más beneficioso en diferentes momentos de la enfermedad, en la mejora de la calidad de vida, intensidad de dolor percibido, fatiga y presencia de comorbilidades?

- ¿Existe un subgrupo de pacientes con fibromialgia en los que la suplementación, en comparación a otros tipos de intervención nutricional, tiene mejoras significativas en relación a la intensidad de dolor percibido, calidad de vida, fatiga y presencia de comorbilidades?

3. Metodología

Se realizó una revisión sistemática con el fin de obtener un estudio actualizado de los resultados de múltiples investigaciones acerca de los beneficios de intervenciones nutricionales y de ejercicio físico en pacientes adultos con FM.

La búsqueda bibliográfica se ha diseñado siguiendo la guía PRISMA (Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta-analyses).

En la tabla 2 se describen los aspectos determinantes que han definido la estrategia de búsqueda:

BUSCADOR	PALABRAS CLAVE	DESCRIPTORES	ARTÍCULOS ENCONTRADOS/ SELECCIONADOS
Pubmed	<i>"fibromyalgia" AND "physical exercise" OR "diet" OR "nutrition"</i>	<p>Tipo de estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - "Randomized Controlled Trial" <p>Año de publicación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Últimos 5 años. <p>Idioma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Español o inglés. <p>Población:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Raza humana 	<p>N=60</p> <p>Eliminados a partir de título y/o resumen. N=22</p> <p>Seleccionados. N=38</p>
PEDro	<i>"fibromyalgia" AND "physical exercise" OR "diet" OR "nutrition"</i>	<p>Tipo de estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - "Randomized Controlled Trial" <p>Año de publicación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Últimos 5 años. <p>Idioma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Español o inglés. <p>Población:.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raza humana 	<p>N=53</p> <p>Eliminados a partir de título y/o resumen. N=34.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artículos repetidos. N=10 • Puntuación ≤ 5 escala PEDro. N=12 • Idioma francés. N=1 <p>Seleccionados. N=19</p>
Embase	<i>"fibromyalgia" AND "physical exercise" OR "diet" OR "nutrition"</i>	<p>Tipo de estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - "Randomized Controlled Trial" <p>Año de publicación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Últimos 5 años. <p>Idioma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Español o inglés. <p>Población:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raza humana 	<p>N=91</p> <p>Eliminados a partir de título y/o resumen. N=47</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artículos repetidos. N=17 <p>Seleccionados. N=44</p>

Tabla 2. Descripción de la estrategia de búsqueda

Selección de estudios:

Se encontraron un total de 204 artículos. Durante una primera selección a partir de la lectura del título y/o resumen 27 de ellos fueron eliminados por estar repetidos, 12 más por tener una puntuación igual o menor a 5 en la escala PEDro, 1 por estar redactado en francés y 63 más por no estar relacionado con el tema de interés. Finalmente 101 estudios fueron seleccionados para su lectura íntegra.

Para la extracción de datos de los trabajos seleccionados, se procedió a la lectura completa de los manuscritos, obteniéndolos directamente de la base de datos o solicitándolos a través del servicio de obtención de documentos de la “*Universitat Oberta de Catalunya*”, cuando la primera opción no era posible. La información obtenida se ha clasificado y estructurado mediante la elaboración de una tabla de extracción de datos teniendo en cuenta los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Estar realizados en población adulta.
- Incluir, al menos, una de las variables de interés en las escalas de valoración utilizadas.
- Valorar la efectividad de intervenciones nutricionales o mediante el ejercicio físico en, al menos, uno de los grupos que definen la muestra.
- Haberse publicado en los últimos 5 años.

Criterios de exclusión:

- No utilizar los criterios diagnósticos propuestos por la ACR, en cualquiera de sus versiones, para definir la muestra.
- No aportar información relevante para el objetivo del trabajo.
- Realizar la intervención en subgrupos poblaciones que manifiesten otra enfermedad sistémica asociada.

En esta última fase un total de 68 artículos fueron eliminados, resultando en un total de 31 estudios los que conformaron la muestra del presente trabajo.

Para la lectura crítica se ha seguido el programa CASPE “*Critical Appraisal skills Programme Español*”.

La calidad metodológica de los trabajos incluidos se considera moderada. Todos los estudios utilizan los criterios diagnósticos de la ACR, en alguna de sus versiones, para definir la muestra, y además, las escalas utilizadas para definir los resultados son lo suficientemente homogéneas como para poder obtener algunos datos globales. El 80% de los estudios realizan la asignación de la intervención de manera aleatoria y la mayoría de protocolos de EF como de intervenciones nutricionales son reproducibles, describiéndose en la metodología de los mismos o habiéndose publicado ya en estudios anteriores.

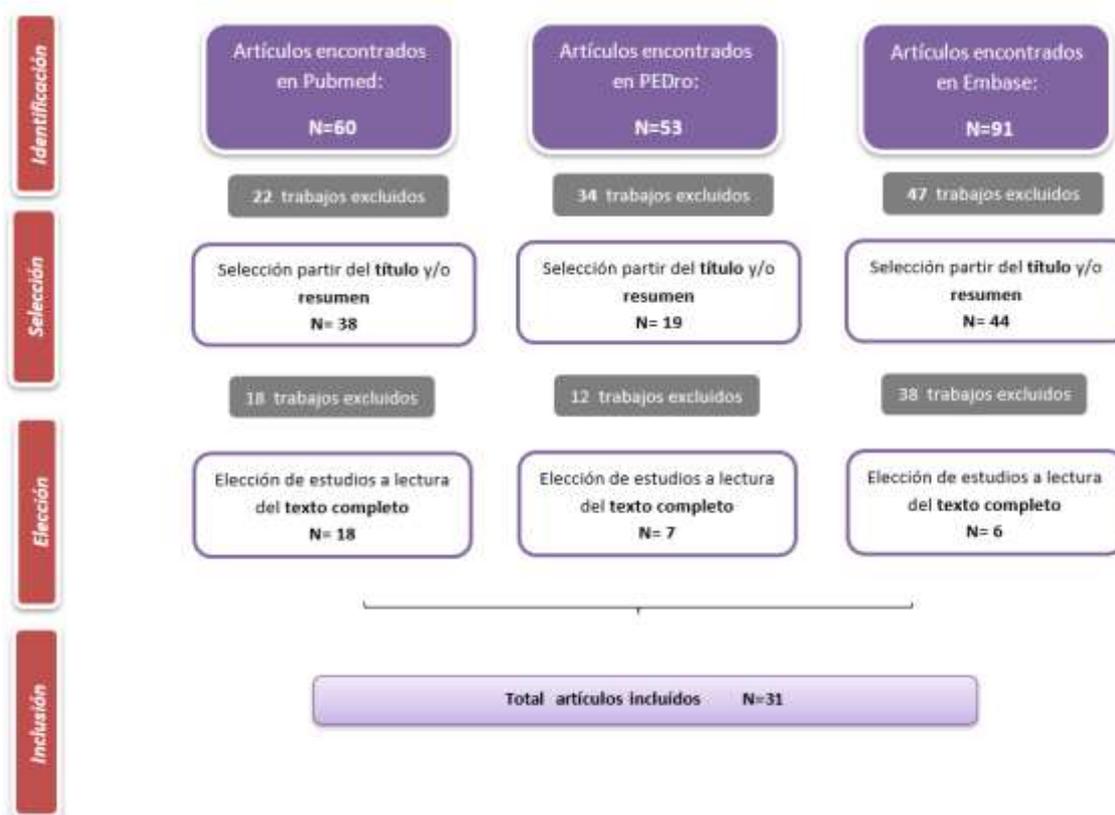


Figura 3. Diagrama de flujo. Tratamiento de la información durante el proceso de elección.

4. Resultados

De los 101 estudios seleccionados para ser revisados mediante un análisis del texto completo, finalmente 31 artículos se incluyeron en la presente revisión. Todos ellos definieron la muestra de pacientes con FM mediante la utilización de los criterios diagnósticos propuestos por la ACR en cualquiera de sus versiones e incluyen, al menos, una de las variables de interés.

4.1. Ejercicio físico.

De los 18 estudios que evalúan la efectividad de un protocolo de ejercicio físico en el tratamiento de pacientes con FM, 9 se centran en programas de ejercicio aeróbico (30-34,41,42,44,45) y 8 en programas de ejercicio de resistencia (28,29,35-39,43).

Por su lado, *Bravo et al* analizan la efectividad de un programa de terapia básica de conciencia corporal de 5 semanas añadido al abordaje multidisciplinar tradicional, sin pauta de EF (40). En la comparación entre grupos encuentran que la adición de este tipo de trabajo comporta resultados significativos en HADS y SF-36 a las 7 y 19 semanas post-intervención.

4.1.1. Ejercicio de Fuerza-resistencia.

8 estudios analizan la efectividad de un programa de ejercicios de fuerza-resistencia en pacientes adultos con FM (28,29,35-39,43).

Todos los trabajos describen el protocolo de ejercicio de fuerza-resistencia utilizado a excepción del de *van Bulow et al* (38). Los autores compararon la efectividad de 16 sesiones de un programa de adaptación a las actividades de la vida diaria con respecto a 10 sesiones de ejercicios de fuerza-resistencia con bandas elásticas. Aunque ambos grupos mejoraron la puntuación en el AMPS no hubo diferencias significativas entre ellos, ni en FIQ y SF-36 entre las mediciones pre y post-intervención.

En 5 de los trabajos se realizan programas de ejercicio de fuerza-resistencia con carga progresiva (29,35,36,37,39).

Biersing et al fueron los únicos que no incluyeron grupo control, pero observaron que un programa combinado de ejercicios de extremidades, trabajo de CORE y estiramientos,

a intensidades progresivas de 40%-60%-80% de la FCMax obtuvieron resultados significativos en todas las variables de interés (29). Además, las personas con menores IMC se asociaron a mejores resultados en dolor y fatiga.

Resultados similares se obtienen cuando se compara un programa de ejercicio de fuerza-resistencia con carga progresiva con un grupo control (37) y un programa de EF genérico (36). En este último caso ambos programas de EF mostraron mejoras en FIQ, EVA y HADS, pero el diseño con carga progresiva obtuvo mejoras significativas en el MFI-20 en comparación con el programa de EF genérico. Calidad de sueño y horas de trabajo fueron predictores de cambio en el MFI-20.

Assumpcao et al compararon la efectividad de un programa de estiramientos con la de otro programa de ejercicio de fuerza-resistencia, ambos con carga progresiva, con un grupo control (35). En este caso, ambos programas de EF obtuvieron también resultados positivos en dolor, depresión y calidad de vida, pero en la comparación entre grupos, el que realizó el programa de estiramientos obtuvo resultados significativos en el SF-36 y el umbral de dolor a la presión, mientras que el grupo de ejercicio de fuerza-resistencia lo hizo en la esfera de depresión del FIQ.

Ernberg et al, que valoran la efectividad de dos programas de EF, uno de relajación y otro de fuerza-resistencia con intensidad progresiva, en mujeres con FM, y los cambios que estos producen en los niveles plasmáticos de citoquinas, no encontraron cambios significativos en ninguna de las variables de interés (39). Aunque obtuvieron valores iniciales de citoquinas plasmáticas elevados en mujeres con FM, no consiguieron demostrar relación entre el cambio en estos marcadores y los resultados obtenidos en el resto de variables, a excepción del umbral de dolor a la presión.

Kurt et al proponen una intervención de 5 días a la semana durante 3 semanas (28). Los resultados de su trabajo demuestran que un programa de balneoterapia y ejercicio de fuerza-resistencia realizado a intensidades de entre el 60-70% FCMax, es significativamente más efectivo en TMS, BDS y FIQ, que ambas intervenciones realizadas por separado, en las mediciones post-intervención y 12 semanas después (28).

En el estudio de *Atan et al*, en el que también proponen una frecuencia de 5 días de EF a la semana durante 6 semanas, los autores concluyen que un programa de ejercicio de fuerza-resistencia de características similares al anterior es igual de efectivo que un programa de ejercicio de alta intensidad (HIT) realizado al 80-95% de la FCMax a intervalos de 4 minutos, con 3 minutos de descanso entre ellos (43). Ambos grupos

obtienen resultados significativos en EVA, FIQ y SF-36, y cuando se comparan con el grupo control, pero no muestran diferencias estadísticas entre ellos.

4.1.2. Ejercicio aeróbico.

Nueve trabajos evalúan la efectividad de un programa de ejercicio aeróbico en pacientes adultos con FM (30-34,41,42,44,45). Tres de ellos evaluaron la efectividad de un programa de telerehabilitación comparado con sus respectivos grupos control (30,31,33).

Hernando-Garijo et al diseñaron un programa de EF de 16 semanas, según las directrices de la Guía de la Sociedad Americana del dolor en FM, en el que fueron ajustando la intensidad mediante el número de repeticiones de ejercicios con la ayuda de la escala de Borg. Obtuvieron mejoras significativas en EVA y BDS, no encontrando diferencias entre grupos en el resto de variables en la comparación entre grupos (33)

Collado-Mateo et al proponen un programa de EF de 8 semanas de duración, basado en los juegos de realidad virtual (30). En el diseño del mismo introdujeron ejercicios de control postural, coordinación y marcha continua. Los pacientes que realizaron EF dos días a la semana mostraron resultados significativos en FIQ y EQ-5D-5L frente a aquellos que siguieron con su vida habitual.

Villafaina et al utilizan la muestra del trabajo anterior para observar si 24 semanas de entrenamiento mediante el mismo programa de EF mostraban correlación entre la mejora en la calidad de vida y la percepción subjetiva de dolor (31). Siguiendo la tendencia, los resultados evidenciaron cambios significativos para EVA y EQ-5D-5L, en comparación con el grupo control, que además, se correlacionaron entre sí.

Chenchen et al compararon la efectividad de un programa de ejercicio aeróbico progresivo a intensidades situadas entre el 50-60% y 60-70% de la FCMax, con respecto a otro basado en el Tai-Chi (34). Los participantes del grupo Tai-Chi fueron divididos en 4 grupos diferentes y realizaron programas de 1 o 2 sesiones a la semana, durante 12 o 24 semanas. Las mediciones fueron realizadas a las 12, 24 y 52 semanas. Los autores encontraron resultados significativos en todos los grupos para FIQ, pero estos fueron ligeramente superiores para la intervención no aeróbica, al igual que sucedió en la SF-36 y BDS a las 24 semanas. No hubo diferencias entre los grupos que practicaban 1 y 2 veces por semana.

En su ensayo clínico de tres brazos, *Norouzi et al*, evalúan los efectos de un programa de Zumba frente a otro grupo que basó el programa de ejercicio aeróbico en realizar caminatas al 60-75% FCMax, y un grupo control (45). DBI y TUG mejoraron significativamente en aquellos grupos que asociaban algún tipo de EF con respecto al grupo control. Aunque los resultados fueron ligeramente superiores en el grupo Zumba, la diferencia no fue significativa entre ellos.

De medeiros et al demostraron que un programa aeróbico acuático obtiene resultados similares a la realización de un programa de Pilates en colchoneta para EVA y FIQ (44). Además, el primero obtuvo puntuación significativa para PSQI mientras que el segundo lo hizo para SF-36. Ambas intervenciones tuvieron una duración de 12 semanas y aumentaron su intensidad de manera progresiva.

Andrade et al realizan una intervención cruzada en dos grupos de pacientes diagnosticados de FM en la que se reevalúan los efectos del desentrenamiento 16 semanas después del periodo de trabajo (32). No obstante, a pesar de que se observan beneficios adicionales en VO2 e índice de masa corporal (IMC), además de en FIQ, EVA y umbral de dolor a la presión, en un programa acuático de características similares al anterior, los autores describen una pérdida de la significancia de resultados tras un periodo de desentrenamiento de 16 semanas.

Por su lado, *Fernández et al* encontraron que un programa de EF basado en caminar a intensidades de FC situadas en el umbral anaeróbico obtiene resultados muy similares a un programa de natación realizado a 11 pulsaciones por debajo del umbral anaeróbico en EVA, FIQ y SF-36, no mostrando significancia en la comparación entre grupos en la medición post-intervención (41).

Finalmente, *Gómez et al* analizaron los efectos de la realización de una sesión de 45 minutos de estiramientos añadida a un programa de 2 días semanales de 12 minutos de ciclismo, a intensidades situadas entre el 50-70% FCMax, durante 12 semanas (42). El grupo que asoció la sesión de estiramientos obtuvo mejoras significativas en EVA, FIQ y PSQI. El programa de estiramientos se compuso de 21 ejercicios realizados en intervalos de 2 series de 10 segundos en extremidades y de 3 series de 10 segundos para aquellos focalizados en musculatura de tronco.

Tabla 3. Diseño, los resultados y los hallazgos relevantes de estudios de intervenciones mediante EF

Autores y año de publicación	Grupos	Intervención	Criterios diagnósticos/ Variables	Resultados	Conclusiones del autor
Kurt E. Koçac F. 2016 (28)	N=120 Mujeres	5 sesiones/semana, durante 3 semanas.	<u>ACR 2010 diagnostic criteria.</u>	Balneoterapia + EF más efectivo en TMS y BDS (P<0.001) post intervención.	La combinación de balneoterapia con EF obtienen resultados mejores y más duraderos que estas intervenciones realizadas por separado.
	G1. Balneoterapia	G1. Sesiones de 20 min.	Estado de salud: <i>FIQ</i>	3 meses después, la balneoterapia y el EF + balneoterapia obtuvieron resultados significativos (P<0.001) en PSQI y BDS.	
	G2. EF	G2. Estiramientos + ejercicios de fuerza y de relajación. FC: 60-70%.	Calidad sueño: <i>PSQI</i>		
	G3. Balneoterapia + EF	G3. G1+G2.	Depresión: <i>BDS</i>		
		Evaluaciones a las 3 y 15 semanas.			
Bjersing L, Larsson A. 2017 (29)	N=43 mujeres. Edad: 20-65 años.	2 sesiones/semana, durante 15 semanas.	<u>ACR 1990 diagnostic criteria.</u>	Las ausencia de sobrepeso u obesidad (n=18) se asoció a mejores resultados en dolor (P=0.039) y fatiga (P=0.022) a las 15 semanas del inicio de la intervención.	Un programa basado en ejercicios de resistencia parece ser beneficioso para mujeres con FM delgadas.
	Duración síntomas: 7-10 años.	1 hora/sesión. Progresión individualizada.	Dolor: EVA		
		Programa supervisado progresivo de ejercicios de resistencia.	Fatiga: MFI-20		
		Evaluación post-intervención.	Fuerza: Dinamometría EXT rodilla + FLEX codo.		
Collado-Mateo D, Domínguez FJ. 2017 (30)	N=83 mujeres	2 sesiones/semana durante 8 semanas. Sesiones de 60'.	<u>ACR 2010 diagnostic criteria.</u>	G1. Mejoras significativas (P<0.05) en EQ-5D-5L (++ movilidad, dolor y depresión), y en FIQ (P<0.01), 8 semanas después de iniciar el programa de EF virtual.	Los "exergames" parecen ser una intervención efectiva para reducir el dolor y mejorar la sensación subjetiva de calidad de vida en mujeres con FM.
	G1. Programa de 8 semanas de EF virtual	G1. Programa EF virtualEx-FM.	Estado de salud: <i>FIQ</i>		
	GC. No intervención.	GC. Seguir con su vida.	Calidad de vida: <i>EQ-5D-5L</i>		
		Evaluación post-intervención.			

Villafaina S, Collado-Mateo D. 2019 (31)	N=55 mujeres	2 sesiones/semana durante 24 semanas. Sesiones de 60'.	<u>ACR 2010 diagnostic criteria.</u> Calidad de vida: <i>EQ-5D-5L</i> Dolor: EVA	GI. Valores significativos en mejora en la sensación subjetiva de calidad de vida e intensidad del dolor (P<0.05)	Los "exergames" puede ser una herramienta útil para mejorar el dolor y la calidad de vida en mujeres con FM.
	GI. Programa de 24 semanas de EF virtual	GI. Programa EF virtualEx-FM.			
	GC. No intervención.	GC. Seguir con su vida. Evaluación post-intervención.			
Andrade CP, Zamuner AR. 2019 (32)	N=54 mujeres	2 sesiones/semana durante 16 semanas. 45 minutos/sesión.	<u>ACR 1990 diagnostic criteria.</u> Dolor: EVA Estado de salud: <i>FIQ</i> Depresión: <i>BDS</i> Calidad sueño: <i>PSQI</i> Calidad de vida: <i>SF-36</i>	GI. Mayor VO2 asociado a cambios en el IMC (P=0.01), y mejoras en el umbral de dolor a la presión (P=0.02), EVA (P=0,01) y FIQ (P=0.04). No se observa relación (P>0.05).	Los resultados sugieren que los programas de entrenamiento acuáticos son útiles para mejorar tanto los síntomas clínicos como la capacidad aeróbica en mujeres con FM. Los cambios no se mantuvieron tras el desentrenamiento.
	GI. Programa EF acuático.	Tratamientos cruzados.			
	GC. No intervención.	Evaluación a las 16 y 32 semanas para analizar el efecto del <u>desentrenamiento</u> .			
Hernando-Garijo I, Ceballos-Laita L. 2021 (33)	N=34 mujeres	2 sesiones/semana durante 16 semanas. 50 minutos/sesión.	<u>ACR 2010 diagnostic criteria.</u> Dolor: EVA Estado de salud: <i>FIQ</i> Depresión: <i>BDS</i>	GI. Mejoras significativas en EVA (P=0.02), y distrés psicológico (P=0.005) en comparación a GC. No diferencias entre grupos en el resto de variables.	Un programa de telerehabilitación basado en ejercicio aeróbico produce mejoras en dolor, umbral de dolor a la presión y distrés psicológico en mujeres con FM.
	GI. Programa telerehabilitación ejercicio aeróbico.	Evaluación post-intervención.			
	GC. No intervención.				
Chenchen W, Schmid C. 2018 (34)	N=226 Mujeres.	G1-G4. Programa de Tai-chi. 1-2 Sesiones durante 12/24 semanas. G5. Programa de EA progresivo. Animados a realizar 30 min de EF. Evaluación a las 12, 24 y 52 semanas.	<u>ACR 1990 y 2010 diagnostic criteria.</u> Estado de salud: <i>FIQ</i> Depresión: <i>BDS</i> Calidad sueño: <i>PSQI</i> Calidad de vida: <i>SF-36</i> Función: Tests físicos.	A las 24 semanas mejora significativa de todos los grupos en FIQ, pero más en grupos G1-G4. También en BDS (P=0.01) y SF-36 (P=0.02). Estos resultados fueron menos significativos a las 12 y 52 semanas.	El Tai-chi obtuvo mejores resultados que el programa de EF en todos los parámetros medidos, en pacientes con FM. Este tipo de abordajes deben ser considerados en el manejo multidisciplinar de esta enfermedad.
	G1-G4. Tai-chi.				
	G5. Programa de ejercicio aeróbico.				
	30% de pérdidas a las 52 semanas.				

Assumpção A, Matsutani N. 2018 (35)	N=44 Mujeres. G1. Grupo Estiramiento. G2. Grupo EF G3. Grupo control.	2 sesiones/semana durante 12 semanas. 40' con carga progresiva. G1. Estiramientos 3 a 5 repeticiones de 30". 7 grupos musculares. G2. Entrenamiento resistencia 3 Series de 8 repeticiones. 10 grupos musculares. Evaluación post-intervención.	ACR 1990 diagnostic criteria. Dolor: EVA Calidad de vida: SF-36 Estado de salud: FIQ) Umbral de dolor la presión: Algómetro.	G1 obtuvo los mejores resultados para SF-36 (P=0.01) y umbral de dolor a la presión (P=0.01). G2 obtuvo los mejores resultados relativos a la esfera de depresión en FIQ (P=0.02).	Ambos tipos de trabajo deben ser tenidos en cuenta durante el manejo de mujeres con FM.
Ericsson A, Palstam A. 2016 (36)	N=130 Mujeres. G1. EF de resistencia individualizado. GC. Programa EF genérico.	2 sesiones/semana durante 15 semanas. G1. Extremidades y tronco. 60'. Carga progresiva, 40-80% RM. GC. Ejercicios de sugestión + estiramientos. 50'. Evaluación post-intervención.	ACR 1990 diagnostic criteria. Dolor: EVA 5 dimensiones de la fatiga: MFI-20 Estado de salud: FIQ Depresión: HADS	G1 mejor que GC en todas las dimensiones del MFI-20 (P=0.013). La calidad de sueño fue el mayor predictor de cambio en el MFI-20 (P=0.031). A su vez, las horas de trabajo fue un predictor independiente de mejora de la fatiga física.	Un programa individualizado de EF de resistencia mejora la fatiga en mujeres con FM. Este tipo de intervenciones deberían tenerse en cuenta en el manejo de mujeres con FM.
Izquierdo-Alventosa R, Inglés M. 2020 (37)	N=32 Mujeres. G1. EF de baja intensidad combinado. GC. No intervención.	2 sesiones/semana durante 8 semanas. Sesiones de 60 minutos. Carga progresiva. Evaluación post-intervención.	2016 ACR 2010 diagnostic criteria. Depresión: HADS Estado de salud: FIQ Percepción de dolor: Algómetro	G1. Resultados significativos en todas las variables (P<0.05) en comparación con el GC . Este último no obtuvo mejoras en ninguno de los parámetros de interés.	Un programa de trabajo progresivo, individualizado, combinando ejercicios de resistencia y coordinación mejora síntomas físicos y psicológicos en mujeres con FM.
Von Bulow C, Amris K. 2017 (38)	N=85 Mujeres. Edad: 45,3±2,5 años. G1. Programa ADAPT. G2. Programa de EF..	16 semanas. 120'. G1. 1 sesión/semana. Dispositivos de asistencia, modificación de tareas o entornos. G2: 10 sesiones. Ejercicios con bandas elásticas.	ACR 1990 diagnostic criteria. Calidad de vida: SF-36 Estado de salud: FIQ Habilidades motoras: AMPS	Ambos grupos presentaron buenos resultados en AMPS, pero no hubo diferencia significativa entre ellos (P=0.047).	Ambas propuestas producen beneficios en el esfuerzo, eficiencia, independencia y seguridad en el desempeño de diferentes AVD. Con todo, debido a la gran pérdida de pacientes durante el

		Evaluación 4 semanas post-intervención.		En el resto de variables no hubo resultados significativos.	seguimiento, los datos finales deben interpretarse con precaución.
Ernberg M, Christidis N. 2018 (39)	N=255 Mujeres. Edad: 50,1±10,4 años.	2 sesiones/semana durante 15 semanas.	ACR 1990 diagnostic criteria.	IL-2, IL-6 y TNF α obtuvieron valores iniciales más elevados en mujeres con FM (P=0.041). Débil correlación entre reducción de citoquinas y aumento de PPT (P=0.04) y disminución en HADS (P<0.05), pero no con el resto de variables.	Los cambios en estos marcadores no se correlacionan con mejoras en los parámetros medidos. A su vez, 15 semanas de distintos tipos de EF no producen mejoras significativas en ninguno de los signos o síntomas clínicos estudiados.
	G1. EF de resistencia.	G1. Ejercicios de core y fuerza. 60'. Progresivo. 40% RM al 70-80%.	Dolor: EVA Calidad de vida: SF-36 Estado de salud: FIQ Depresión: HADS Función física: Dinamometría EXT rodilla, FLEX codo y agarre.		
	G2. Programa de relajación.	G2. Ejercicios mentales de sugestión + estiramientos. 50'.			
	GC. Referencia para valores plasmáticos de citoquinas.	Evaluación 1 semana post-intervención.			
Bravo C, Skjaerven H. 2017 (40)	N=41 pacientes (40 Mujeres - 1 hombre). Edad: 52,8±10 años.	G1. + 2 sesiones/semana durante 5 semanas. 1ª sesión/60' - 2ª-10ª sesión/90'.	ACR 1990 diagnostic criteria.	G1. Resultados significativos en EVA (P=0.037), y en BARS-MQ (P=0.000) a las 24 semanas. En el análisis entre grupos el G1 mostró mejoras significativas en SF-36 a las 12 (P=0.001) y 24 semanas (P=0.014), y en HADS a las 12 semanas (P=0.019).	La TBCC es una intervención efectiva para la reducción del dolor, ansiedad y mejora de la calidad de movimiento en el tratamiento de mujeres con FM.
	G1. Terapia básica de conciencia corporal.	Se animó a incluir este trabajo en su día a día.	Dolor: EVA Calidad de vida: SF-36 Depresión: HADS Calidad de movimientos: BARS-MQ		
	GC. Tratamiento farmacológico.	GC. Según estudio EULAR. Evaluación post-intervención (5 semanas), y a las 12 y 24 semanas.			
Fernández G, Jennings F. 2016 (41)	N=75 Mujeres. Edad: 20-60 años.	3 sesiones/semana durante 12 semanas. Sesiones de 50'.	ACR 1990 diagnostic criteria.	Ambos grupos presentaron mejoras a las 12 semanas en todos los ítems medidos, pero no presentaron diferencias significativas entre ellos (P=0,658).	La natación, así como caminar, son métodos eficaces para disminuir el dolor y mejorar la calidad de vida en mujeres con FM.
	G1. EF aeróbico acuático	G1. Natación. FC. 11 latidos por debajo del umbral anaeróbico.	Dolor: EVA Calidad de vida: SF-36 Estado de salud: FIQ Variables cardiorrespiratorias: Prueba espiroergométrica.		
	GC. EF aeróbico	GC. Caminar. FC. En el umbral anaeróbico. Evaluación a las 6 y 12 semanas.			

Gómez M, Gallego T. 2020 (42)	N=64 Mujeres. Edad: 54,27±6,94 años.	3 sesiones/semana durante 12 semanas.	<u>ACR 2010 diagnostic criteria.</u>	G1 mostró mejoras significativas a las 4 semanas en comparación con GC para EVA, FIQ y PSQI (P<0.001). Resultados similares a las 12 semanas.	La adición de un programa de estiramientos a un programa de EF moderado tiene mejores resultados en la mejora de la calidad de vida y EVA en mujeres con FM.
	G1. Ciclismo + estiramientos.	G1. + 1 sesión estiramientos extra/semana.	Dolor: EVA Estado de salud: <i>FIQ</i> Calidad sueño: <i>PSQI</i>		
		GC. Ciclismo.	GC. Sesiones ciclismo intensidad moderada (50-70% FCMax). Evaluación a las 4 y 12 semanas.		
Atan T, Karavelioglu Y. 2020 (43)	N=60 Mujeres. Edad: 53,21±8,09 años.	5 sesiones/semana durante 6 semanas.	<u>ACR 1990 diagnostic criteria.</u>	G1 y G2 obtuvieron mejores resultados que G3 en todos los parámetros (P=0.001 para FIQ y P<0-05 para SF-36 y EVA). No hubieron diferencias significativas entre G1 y G2 para FIQ.	La realización de HIIT y programas de EF continuo a intensidad moderada obtienen resultados positivos en la mejora del dolor y calidad de vida en mujeres con FM. Solo el entrenamiento MICT mejoró la composición corporal de mujeres con FM.
	G1. EF tipo HIIT	HIIT. 4 ciclos/4' al 80-95% FCMax. 3' recuperación al 70% FCMax.	Calidad de vida: <i>SF-36</i> Estado de salud: <i>FIQ</i>		
	G2. EF continuo de intensidad moderada (MICT).	MICT. 45' al 65-70% FCMax. Ejercicios de fortalecimiento + estiramiento.	Parámetros de composición corporal.		
		G3. No intervención.	Evaluación post-intervención.		
de Medeiros S, de Almeida H. 2020 (44)	N=42 Mujeres. Edad: 54,27±6,94 años.	2 sesiones/semana durante 12 semanas.	<u>ACR 2010 diagnostic criteria.</u>	G1 y G2 obtuvieron mejoras en EVA y FIQ al final de la intervención (P<0.05). G1 además, resultados significativos en SF-36 (P<0.05). G2 mejores resultados en PSQI (P<0.05).	Ambos tipos de ejercicios producen mejoras en la calidad de vida y síntomas relacionados con la FM en mujeres.
	G1. Pilates en colchoneta.	G1. Sesiones de 50 minutos. 9 ejercicios con progresion mensual	Dolor: EVA Estado de salud: <i>FIQ</i> Calidad sueño: <i>PSQI</i> Calidad de vida: <i>SF-36</i>		
		G2. Ejercicio aeróbico acuático.	G2. Sesiones de 40 minutos. Evaluación post-intervención.		
Norouzi E, Fatemeh S. 2020 (45)	N=60 Mujeres. Edad media: 35,76 años.	3 sesiones/semana durante 12 semanas. Sesiones de 60'.	<u>ACR 1990 diagnostic criteria.</u>	TUG y BDI-II mejoraron significativamente en G1 (P=0.01 y P= 0.03), y G2 (P=0.001 en ambos) con respecto a G3 (P>0.05).	El entrenamiento con EF aeróbico y el Zumba obtienen resultados beneficiosos en la reducción de los síntomas depresivos y en la mejora de la función motora en mujeres con FM.
	G1. EF aeróbico.	G1. Caminar al 60-75% FCMax.	Depresión: <i>BDI-II</i>		
	G2. Entrenamiento mediante Zumba.	G2. Zumba + Estiramientos.	Función motora: <i>TUG</i>		
		G3. No intervención.	Evaluación post-intervención.		

4.2. Estrategias nutricionales.

Del total de artículos incluidos, 13 analizan la efectividad de intervenciones nutricionales en pacientes con FM (46-58).

En su trabajo, *Martínez et al* son los únicos que comparan la efectividad de un programa de 4 semanas compuesto por una dieta lacto-vegetariana y un programa de ejercicios de estabilización en mujeres adultas con FM (49). Este obtuvo resultados significativamente superiores en relación a un grupo control y otro, que únicamente siguió la dieta lacto-vegetariana y un programa de ejercicio “placebo”, en EVA e IMC a corto plazo. Por su lado, el grupo control no solo empeoró los resultados de dolor, si no que aumentó el porcentaje de masa grasa y disminuyó el de masa magra, mientras que el que siguió únicamente la estrategia nutricional no mostró cambios significativos en los parámetros medidos.

Cuatro estudios analizaron la relación entre niveles de vitamina 25 (OH) D y los síntomas de la FM (50,54,55,57).

Dos de ellos, realizaron un análisis descriptivo entre los niveles plasmáticos de vitamina 25 (OH) D y equilibrio (54), y dolor y calidad de vida (57), tomando como referencia los niveles de sujetos sanos. Ninguno encontró diferencia significativa en el porcentaje de pacientes con niveles de vitamina 25 (OH) D bajos, al inicio del estudio, en comparación con sujetos sanos. No obstante, sí hubo relación entre peores puntuaciones en BBS, EVA y FIQ y personas con FM con bajos niveles de vitamina 25 (OH) D.

En la misma línea transcurren los resultados de *Freire et al*, quienes suplementaron con 50.000 IU/semanales, durante 12 semanas, a 11 pacientes con bajos niveles de vitamina 25 (OH) D (55). Los autores encontraron correlación entre la mejora en los niveles séricos de vitamina 25 (OH) D y la puntuación obtenida en EVA. Pero al no contar con grupo control, no se describe relación causal entre FM y niveles de vitamina 25 (OH) D.

Dogru et al, pese a no encontrar diferencias significativas en los niveles plasmáticos de vitamina 25 (OH) D en sujetos sanos y personas diagnosticadas de FM al inicio de su estudio, observaron que, mediante una intervención idéntica a la del estudio anterior, los pacientes mejoraron significativamente las puntuaciones obtenidas en FIQ, EVA, SF-36 y BDI 12 semanas después de la suplementación (50).

Dos estudios valoraron los hábitos nutricionales y su relación con la intensidad de los síntomas en pacientes con FM (47,58).

Ruiz et al realizaron un seguimiento de 52 semanas mediante auto-cumplimentación de cuestionarios de frecuencia de consumo a 486 mujeres. Un 73% de la muestra presentaba obesidad o sobrepeso al inicio del estudio. Los autores encontraron que un mayor consumo de frutas y verduras, junto con un consumo moderado de pescado se asoció a mejores resultados en SF-36 y BDI.

Del mismo modo, *Días et al*, quienes compararon los hábitos alimenticios de sujetos sanos con respecto a personas diagnosticadas de FM, evidenciaron que el grupo de sujetos sanos presentaba una cantidad de calorías ingeridas más acorde a sus necesidades junto con una mejor distribución de los macronutrientes (58). Además, la presencia de vitaminas A, E y B12, así como el selenio y calcio también fue significativa en el grupo de personas sanas. Los autores encontraron correlación positiva entre cantidad de proteínas ingeridas y mejor puntuación en EVA.

Por último, 6 trabajos evaluaron la efectividad de diferentes estrategias nutricionales en personas diagnosticadas de FM (46,48,51,52,53,56).

Marum et al reportaron que una intervención de 8 semanas basada en el seguimiento de una dieta baja en FODMAP fue efectiva para mejorar significativamente las puntuaciones en FIQ y EVA. Un 71% de los sujetos presentaron obesidad o sobrepeso al inicio del estudio. Y aunque los participantes disminuyeron el peso y el diámetro de cintura significativamente, no presentaron cambios en su composición corporal. Con todo, los autores encontraron correlación positiva entre el seguimiento de la dieta y la disminución de síntomas.

Pagliai et al realizaron una intervención cruzada de 8 semanas de duración, con 8 semanas de descanso entre medias, para analizar la efectividad de la utilización de trigo de Jorasán (con muy baja presencia en gluten) en relación a la utilización de trigo semi-integral (48). Ambos grupos presentaron mejores puntuaciones en FIQ, WPI y SS después de la intervención con trigo de Jorasán, siendo estas mayores en aquellos pacientes que presentaban una mayor severidad de síntomas al inicio del estudio.

En este sentido, *Slim et al* compararon la efectividad de una dieta sin gluten en relación a una dieta hipocalórica de 1.500 kcal como máximo en pacientes diagnosticados de FM, cuyo IMC medio fue de 28,6 (56). Ambos grupos consiguieron resultados estadísticamente significativos en EVA y FIQ, pero no hubo diferencias significativas entre ellos. Los parámetros que hicieron referencia a la valoración de aspectos en la esfera psicológica fueron los que menos cambios obtuvieron.

Por su lado, *Martínez et al* demostraron que el seguimiento de 16 semanas de una dieta mediterránea enriquecida con triptófano y magnesio es más útil en la mejora de aspectos psicológicos (STAI y POMS-29) en mujeres con FM, que el seguimiento de una dieta mediterránea sin suplementación (51).

Los resultados obtenidos por *Rus et al* apoyan la efectividad del AOVE como agente antioxidante (52). En su trabajo, una intervención de 3 semanas con AOVE obtuvo resultados estadísticamente significativos en FIQ, EVA y SF-12, mientras que los obtenidos en el grupo que utilizó aceite de oliva refinado no cambiaron para FIQ y empeoraron para el SF-12. Además, los autores encontraron correlación positiva en los niveles de peroxidación lipídica y la mejora en los resultados de EVA y FIQ.

En último lugar, *Schweiger et al* compararon la efectividad de la suplementación con coenzima Q10, vitamina 25 (OH) D, magnesio, triptófano y ácido alfa lipoico en relación a la aplicación de un programa de acupuntura de 12 semanas de duración (53). Aunque ambos grupos presentaron mejoras en EVA y FIQ, estas fueron significativamente superiores en el grupo que recibió el tratamiento de acupuntura en las mediciones realizadas a las 4 y 12 semanas.

Tabla 4. Diseño, los resultados y los hallazgos relevantes de estudios de intervenciones nutricionales

Autores y año de publicación	Grupos	Intervención	Criterios diagnósticos/ Variables	Resultados	Conclusiones del autor
Marum AP, Moreira C. 2017 (46)	N=38 Mujeres. Edad: 51±10,1 años. Dieta baja en FODMAP 37% sobrepeso y 34% de obesidad. El IMC medio fue de 27,4±4,6.	Intervención de 8 semanas. M0. Recogida datos y registro 72h. M1. Educación nutricional. Anamnesis clínica/dietética. M2. Reevaluación de variables M1 + adherencia y satisfacción. M3. Reevaluación de variables M1 y M2 + adherencia y satisfacción.	<u>ACR 2010 diagnostic criteria.</u> Dolor: EVA Estado de salud: FIQ Alteraciones intestinales: IBS-SSS	El peso y diámetro de cintura disminuyeron significativamente con FODMAPs, pero no la composición corporal. FIQ y EVA mejoraron significativamente (P<0.01). Correlación entre mejora de síntomas y seguimiento de la dieta (P<0.01).	Este estudio muestra FODMAPs como un enfoque equilibrado nutricionalmente que contribuye a la pérdida de peso y a la mejora de la severidad de los síntomas en pacientes con FM.
Ruiz P, Soriano A. 2017 (47)	N=486 Mujeres. Edad: 35-65 años 73% de la muestra presentaba obesidad o sobrepeso. IMC: 28,6±5,5.	Se reportaron los hábitos nutricionales durante 52 semanas. Auto-cumplimiento de cuestionario de frecuencia de alimentos.	<u>ACR 1990 diagnostic criteria.</u> Calidad de vida: SF-36 Depresión: BDI-II	Mayor frecuencia en consumo de frutas, verduras y pescado (2-5 veces/sem) se asocian con mejores puntuaciones de optimismo (P<0.005) y salud mental (P<0.001), y menores de depresión (P<0.001). Consumo frecuente de embutidos y bebidas azucaradas, al contrario.	El aumento en la frecuencia de ingesta de verduras, frutas y pescado en personas con FM puede estar asociada a la mejora de disfunciones psicológicas en personas con FM.
Pagliai J, Colombini B. 2020 (48)	N=20 (19 Mujeres-1 hombre). Edad: 48,9±12,3. GI. Trigo de Jorasán. GC. Trigo orgánico semi-integral. IMC: 25,3±4,67.	8 semanas intervención 8 semanas descanso 8 semanas intervención cruzada 500g/semana pasta 150g/día pan 500g/mes crackers 1kg/mes galletas Evaluación post-intervención.	<u>ACR 2010 diagnostic criteria.</u> Estado de salud: FIQ Dolor: WPI Severidad síntomas: SSS Descanso Nocturno: FOSQ	GC y GI obtienen mejores resultados post-intervención. En comparación, GI obtiene mejores resultados en FIQ (P=0.037), WPI y SSS. El beneficio fue mayor en pacientes con más severidad de síntomas.	La utilización del trigo de Jorasán en intervenciones nutricionales parece ser beneficiosa en la disminución del dolor, la mejora del sueño e impacto de síntomas principales en pacientes con FM.

Martínez A, Leyva B. 2018 (49)	N=21 mujeres. Edad: 34,3±3 años.	4 semanas de intervención. G1 y G2. Dieta adaptada a requerimientos energéticos. <20% proteínas – 50-60% HC – 20-30% lípidos. Isocalórica.	ACR 1990 diagnostic criteria. Composición corporal: Bioimpedancia. Dolor: EVA	G1. Muestra mejores resultados que G2 y G3. Mejora composición corporal y disminuye puntuación EVA. G2. No se observan diferencias significativas . G3. Muestra aumento de peso y de masa grasa, así como de EVA, y menor % de masa magra.	Un programa de 4 semana de ejercicios de estabilización junto con una dieta vegetariana isocalórica, reduce el dolor y mejora la composición corporal en mujeres con FM y dolor lumbar.
Dogru A, Balkarli A. 2017 (50)	N=135 mujeres. Edad: 38,7±5,2.	En pacientes con déficit de vitD, suplementación con 50.000 UI durante 12 semanas. Agrupados según nivel: Deficiente (<20ng/ml) Inadecuado (20-30ng/ml) Suficiente (>30ng/ml) Evaluación post-intervención.	ACR 2010 diagnostic criteria. Dolor: EVA Estado de salud: FIQ Depresión: BDS Calidad de vida: SF-36	Valores inadecuados en el 60% de la muestra del GI y en el 50% del GC. Post intervención, diferencias significativas en FIQ (P=0.001), SF36, EVA (P=0.001) y BDI (P=0.001) en pacientes suplementados.	La deficiencia de vitamina D parece tener relación en la patogénesis de la FM. La suplementación parece mejorar la calidad de vida de estos pacientes.
Martínez A, Rubio J. 2020 (51)	N=22 mujeres. Edad:49±5.	16 semanas de intervención. Dieta de ambos grupos: 55% HC, 15% PR y 30% lípidos. GI suplemento de 60mg de triptófano y 60mg de magnesio. Evaluación post-intervención.	Revisión de 2016 de la ACR 2010 diagnostic criteria. Estado de ánimo: POM-29 Ansiedad: STAI Calidad sueño: PSQI	Diferencias significativas entre grupos post-intervención en STAI (P=0.001) y POMS-29 (P=0.001), pero no en PSQI.	El presente trabajo concluye que la dieta mediterránea enriquecida con triptófano y magnesio mejora aspectos psicológicos en mujeres con FM.
Rus A, Molina F. 2016 (52)	N=23 mujeres. Edad:53,63±5,5.	Se miden marcadores de estrés oxidativo antes y después de la intervención. Consumo de 50 ml/día de aceite de oliva durante 3 semanas.	ACR 1990 diagnostic criteria. Estado de salud: FIQ Dolor: EVA Calidad de vida: SF-12	FIQ mejoró en GI y no variaron en GC. SF-12 disminuyó en GI , aumentando en GC. La peroxidación lipídica se correlacionó de manera	El AOVE puede proteger a mujeres con FM del estrés oxidativo, además de mejorar la capacidad funcional y alteraciones en la esfera psicológica.

	IMC: 27±2,5.	Evaluación post-intervención.		positiva con resultados en FIQ y VAS (P<0.008).	
Schweiger V, Secchettin E. 2020 (53)	N=55 mujeres. Edad:50±8. GI. Intervención nutricional "Migratens" GC. Acupuntura	Intervención de 12 semanas. GC. Suplementación con Coenzima Q10, vitD, magnesio, triptófano y ácido alfa lipoico. GI. Basada en principios de medicina tradicional china. Evaluación a las 4, 12 y 24 semanas.	Revisión de 2016 de la ACR 2010 diagnostic criteria. Severidad síntomas: FSS Estado de salud: FIQ Dolor: EVA	GI muestra reducción significativa de dolor a las 4 (P=0.025) y 12 (P=0.012) semanas. GC también (P<0.001) en ambas evaluaciones. En FIQ GC , reducción significativa en las 3 evaluaciones (P≤0.001).	Ambas intervenciones mejoran los síntomas en mujeres con FM. Debido a la complejidad del manejo de esta enfermedad, se recomienda el tratamiento cíclico o simultáneo con diferentes abordajes para mejorar la adherencia y resultados a largo plazo.
Kasapoglu M, Altan L. 2016 (54)	N=100 pacientes. Edad:45±8,4. GI. Pacientes con FM GC. Pacientes sanos IMC medio: 27,5	Se miden niveles plasmáticos de vitamina 25(OH) D. 61% GI niveles inferiores a 30ng/ml. 50% GC niveles inferiores a 30ng/ml.	ACR 1990 diagnostic criteria. Estado de salud: FIQ Dolor: EVA Equilibrio: BBS	Diferencia significativa entre grupos en todas las escalas en evaluación inicial. Existe correlación entre niveles de vitamina 25(OH) D y peor puntuación de BBS y EVA en pacientes con FM (P<0.05).	Niveles bajos de vitamina 25(OH) D afectan al equilibrio tanto en sujetos sanos como en pacientes con FM.
Freire J, Glasner FA. 2018 (55)	N=11 Mujeres.. Edad media: 48,5. GI. Pacientes con niveles bajos de vitamina 25(OH)D.	Intervención de 12 semanas. Suplementación con 50.000 UI/semana de vitamina 25(OH)D. Evaluación post-intervención.	ACR 1990 diagnostic criteria. Dolor: EVA	Niveles séricos post-intervención mejoraron significativamente (P=0.01). Además, mejora significativa en puntuación EVA (P=0.002).	En mujeres con FM y niveles bajos de vitamina 25(OH)D, la suplementación parece reducir la severidad de los síntomas y normalizar los niveles séricos.
Slim M, Calandre E. 2018 (56)	N=75 pacientes (73 mujeres - 2 hombres). Edad: 52,5. GI. Dieta sin gluten. GC. Dieta hipocalórica.	Intervención de 24 semanas. GI. Dieta libre de gluten GC. Dieta hipocalórica de 1.500kcal máx.	ACR 2010 diagnostic criteria. Estado de salud: FIQ Dolor: EVA Calidad sueño: PSQI Depresión: BDS	No diferencias entre grupos en ninguno de los parámetros analizados. Ambos consiguieron mejoras en severidad de síntomas, pero tuvieron	Ambas intervenciones nutricionales aportan beneficios similares en la reducción de los síntomas de sensibilidad al gluten y valores secundarios.

	IMC: 28,6±5,5.	Seguimiento telefónico. Evaluación post-intervención.	Calidad de vida: <i>SF-12</i>	menor impacto en la esfera psicológica.	Aun siendo más específica, la dieta libre de gluten no aportó beneficios superiores.
Ramazanazim O, Burhanfatih K. 2016 (57)	N=159 Mujeres. Edad:37±9. G1. Pacientes con FM. G2. Pacientes sanos. IMC:27,2±4,5.	Valoración niveles plasmáticos de vitamina 25(OH) D. Subdivisión según niveles de vitamina 25(OH)D: Deficiencia (<20ng/ml). Insuficiencia (20-30ng/ml) Normal (>30ng/ml)	<u>ACR 1990 diagnostic criteria.</u> Estado de salud: <i>FIQ</i> Dolor: EVA	En ambos grupos un 10% de pacientes obtuvieron niveles normales de vitamina 25(OH)D. En G1 el número de pacientes con déficit fue un 15% mayor. Niveles más bajos se correlacionaron con peores puntuaciones en VAS y FIQ (P<0.001).	Niveles bajos de vitamina 25(OH)D se correlacionan con mayor severidad de síntomas en mujeres con FM.
Días E, Andretta A. 2016 (58)	N=87 Mujeres. Edad:47,5±9,1. G1. Pacientes con FM. G2. Pacientes sanos. IMC: 26,3±4	Estudio hábitos alimenticios en pacientes con FM. Registro nutricional 24h. Se objetivaron calorías totales, macronutrientes, vitaminas y minerales.	<u>ACR 1990 diagnostic criteria.</u> Estado de salud: <i>FIQ</i> Dolor: EVA Umbral de dolor la presión: <i>Algómetro.</i>	G2 mostró mejores hábitos alimenticios. Cantidad de calorías ingeridas y distribución de macronutrientes, además de cantidades de vitamina A, E, B12, selenio y calcio Vit E obtuvo correlación negativa con FIQ y la cantidad de proteína se correlacionó de manera positiva con EVA.	Las mujeres con FM mostraron unos hábitos nutricionales cualitativa y cuantitativamente inferiores en comparación con pacientes sanas.

5. Discusión

En los ensayos clínicos aleatorizados la duración de las intervenciones varía entre 3 y 20 semanas, no realizándose seguimiento a largo plazo en ninguno de ellos, a excepción de en el de *Chenchen et al* (34). El número de participantes varía de sobremanera, entre los 11 y los 486. Todos los trabajos incluyeron un tamaño muestral de entre 11 y 226, con la excepción de uno de ellos (N=486). La prevalencia superó el 99% a favor del sexo femenino con una edad que varía entre los 18 y los 65 años (47,5 de media) y una duración de síntomas, cuando se describe, que va de los 2 a los 10 años. Estos datos concuerdan con las características de pacientes con FM descritos en estudios epidemiológicos, todo y que la presencia de, únicamente 4 sujetos masculinos, dificulta la extrapolación de resultados a este subgrupo poblacional.

La FM es una condición clínicamente incapacitante que tiene un importante impacto en la calidad de vida relacional y laboral de quienes la sufren. Como ya se ha dicho, la etiopatogenia de la FM sigue siendo poco conocida e implica una desregulación de los mecanismos de control del dolor, la inflamación de terminaciones nerviosas periféricas, presencia de citoquinas inflamatorias y un alto nivel de estrés oxidativo. En este cuadro complejo la evidencia propone un enfoque multidisciplinar en el que tanto la nutrición como el EF han demostrado ser una herramienta terapéutica útil para mitigar algunos de los signos y síntomas relacionados con la enfermedad. Así, identificar características comunes o frecuentes en personas con FM puede proporcionar un importante campo de actuación para su diagnóstico y manejo.

5.1. Sujetos con FM y estrategias nutricionales.

Los trabajos analizados describen que pacientes con FM suelen asociar un IMC elevado, a la vez que niveles alterados de oxidación lipídica (52), vitamina 25(OH) D (50,54,55,57), triptófano, magnesio (51), selenio, calcio y/o vitaminas A, E, y B12 (58). La calidad del sueño y las horas de trabajo se identificaron como los mayores predictores de cambio en relación a la fatiga (36).

En los trabajos en los que se describe, los pacientes con FM suelen asociar estados de sobrepeso u obesidad con un IMC igual o superior a 25 (46-58). Pero más allá de este hecho, varios autores han encontrado una relación entre una mayor severidad de

síntomas y un mayor IMC (46,57,58). En este sentido, varios metaanálisis han determinado una fuerte correlación entre obesidad y dolor (59-60). En 2010, *Shiri et al* describieron como aquellos pacientes con sobrepeso asociaban una mayor severidad de síntomas de dolor lumbar (59). Sin embargo, el dolor en estos sujetos no se limitaba a aspectos meramente mecánicos, sino que la distribución espacial del mismo junto con el impacto en la esfera psicológica y los síntomas asociados, incluso en aquellos pacientes sin una enfermedad crónica de base, reforzaron la idea de una posible relación directa entre dolor y obesidad mediada por mecanismos neurobiológicos independientes. Y es que, al igual que la FM, la obesidad está fuertemente relacionada con niveles plasmáticos elevados de citoquinas proinflamatorias. Varios modelos preclínicos han demostrado que la obesidad conduce a la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo y a un cambio en las células inmunes centinelas a un fenotipo proinflamatorio (61). Con todo, y pese a que *Ernberg et al* describieron niveles de IL-6 elevados en pacientes con FM con respecto a sujetos sanos, reforzando así una de las teorías subyacentes a la etiopatogenia de la FM, no encontraron correlación entre la mejora del dolor o la depresión y la reducción en los niveles de citoquinas plasmáticas (39). Este estudio no asoció ningún tipo de intervención nutricional y no se reportan medidas antropométricas en la medición post-intervención, por lo que cualquier relación existente ha podido quedar distorsionada por la metodología utilizada.

Parece estar justificado que pacientes con FM presentan peores hábitos alimenticios que la población sana en relación a la cantidad de kcal ingeridas y la distribución de macronutrientes, y el impacto que esto tiene en las esferas tanto física como psicológica (46,58). *Ruiz et al* encuentran correlación positiva entre una mayor presencia de bebidas azucaradas y embutidos con peores puntuaciones en los parámetros de depresión y optimismo. Pero estos autores demostraron que aquellos pacientes que modificaron sus hábitos e incluyeron una mayor presencia de frutas, verduras y pescado en su dieta mejoraron estos valores de manera significativa con respecto a aquellos que lo hicieron en menor medida (47). Asimismo, *Rus et al* describen cómo la utilización de AOVE como método sustitutivo del aceite de oliva refinado tiene efectos directos en la oxidación lipídica, disminuyendo el impacto de radicales libres y mejorando las puntuaciones de EVA y FIQ en mujeres con FM (52). Además, estos autores encuentran una fuerte correlación entre los niveles de peroxidación lipídica y las mejoras en la puntuación de los parámetros de interés. Del mismo modo, *Martínez et al* evidenciaron cómo la adición de 60 mg de triptófano y magnesio a una dieta mediterránea con niveles basales de 350 y 375mg de estos micronutrientes, mejoraron parámetros relativos a la esfera psicológica de pacientes con FM (51).

Por su lado, en la presente revisión los niveles de vitamina 25 (OH) D en pacientes con FM ha sido el parámetro más estudiado (50,54,55,57). Aunque varios trabajos no han encontrado diferencia significativa en el porcentaje de sujetos con niveles insuficientes de vitamina 25(OH) D con respecto a la población sana, se han evidenciado mejoras en dolor y calidad de vida después de 12 semanas de suplementación mediante 50.000 IU/semana en aquellos sujetos con niveles inferiores a los recomendados. Además, se ha observado que existe correlación entre niveles bajos de vitamina 25(OH) D y peores puntuaciones en EVA, FIQ y equilibrio (54,57). De igual manera, existe evidencia que soporta los resultados obtenidos en este estudio (62), pero la inexistencia de diferencias significativas en la alteración de los niveles basales de vitamina 25 (OH) D entre pacientes con y sin FM pone en entredicho una relación causal con el desarrollo de la enfermedad. No obstante, parece justificado que la suplementación en aquellos sujetos con insuficiencia de esta vitamina, puede jugar un rol importante en la mejora de los síntomas más frecuentes de la FM.

Varias revisiones reportan la presencia de deficiencias nutricionales y la importancia del rol de la suplementación y la modificación de hábitos alimenticios en el manejo de pacientes con FM (17,62). Los resultados obtenidos tras la modificación de los niveles basales de los diferentes micronutrientes y vitaminas y las mejoras en el dolor y la calidad de vida parecen realzar la importancia del rol de estos parámetros en el desarrollo o el mantenimiento de la enfermedad, y su relación con algunas de las diferentes teorías sobre su etiopatogenia. De este modo, identificar alteraciones en los parámetros descritos en pacientes con FM, o con sospecha de sufrirla, puede proporcionar una herramienta útil para su manejo.

Por último, cabe decir que, todo y que los criterios diagnósticos de la ACR son los más ampliamente aceptados existen carencias y diferencias importantes entre ellos que determinan que exista un gran porcentaje de pacientes sin diagnosticar, y que aquellos que lo están, asocien una larga evolución de la enfermedad y una media de 3,7 profesionales visitados. Por ello, en 2018, la Asociación Americana del Dolor junto con la Administración del Alimento y el Medicamento de EEUU han desarrollado la taxonomía del dolor ACTION-APS como un nuevo enfoque diagnóstico mediante la definición de criterios básicos sobre el dolor y la inclusión de otros signos y síntomas asociados, comorbilidades y su impacto en la función y en otras dimensiones (63). Así, el desarrollo de nuevas herramientas para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con FM proporcionará a los profesionales sanitarios herramientas para un mejor manejo

clínico de esta enfermedad, y por ende, a un menor gasto económico y una reducción del impacto de la FM justificado en gran medida por la incertidumbre que la rodea.

5.2. Intervenciones mediante EF en FM:

Durante las dos últimas décadas, los efectos del EF se han estudiado como parte del tratamiento multimodal para las condiciones asociadas al dolor crónico por ser una intervención de bajo coste y fácil de prescribir para la mayoría de personas. Y es que, la práctica de EF aeróbico y de resistencia produce una activación de la vía NO/cGMP/K⁺ atp y los sistemas opioidérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos y endocannabinoides con la consecuente liberación de opioides, serotonina, norepinefrina y endocannabinoides, los cuales producen una activación de sus respectivos receptores (64). Todo ello, da como resultado una hiperpolarización de la neurona nociceptiva por la salida de K⁺ y, en consecuencia, antinocicepción. Así, existe amplia evidencia que avala su efectividad y respalda su utilización en el manejo propio de la FM (1,64). Muestra de ello son los 7 trabajos incluidos, que comparan la efectividad de algún tipo de programa de EF, con indiferencia del tipo de intervención, con un grupo control (30,31,32,33,35,37,45). En estos estudios todos los grupos que realizaron algún tipo de programa de EF obtuvieron mejores resultados en alguno de los parámetros de interés, en la evaluación post-intervención.

En esta revisión las diferentes intervenciones de EF aeróbico se basan en caminar, ciclismo, natación o baile. Todas ellas han demostrado ser efectivas en la reducción del dolor, la mejora de calidad de vida y/o de aspectos psicológicos relacionados con la FM, en todas las intervenciones analizadas. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas entre grupos cuando se han comparado diferentes programas de EF aeróbico (41,44). Por otro lado, los trabajos de *Chenchen et al* (34) y *Norouzi et al* (45) muestran mejores resultados para protocolos de zumba y tai-chi cuando se comparan con sus respectivos programas de EF aeróbico, mientras que la adhesión de sesiones de estiramientos (42) y balneoterapia (28) han demostrado aumentar los resultados obtenidos en mujeres con FM. Del mismo modo, los ejercicios de fuerza-resistencia han demostrado ser útiles para mejorar el dolor y calidad de vida, pero no tanto en aspectos psicológicos asociados a la enfermedad, obteniendo mejoras añadidas que programas de EF genéricos (36) o de adaptación a las actividades de la vida diaria (38). Como normal general, los diferentes programas de EF de fuerza-resistencia han estado conformados por series de ejercicios realizados con resistencias progresivas. No

obstante, debido a la abrumadora evidencia que soporta la efectividad de ambas tipologías de EF, en la actualidad el foco atencional se encuentra en analizar si existe consenso acerca de la metodología de EF óptima que ayude a mitigar los síntomas más prevalentes de la FM.

En este sentido, aunque solo 2 estudios diseñan el programa de EF según las directrices del Colegio Americano de Medicina de Deporte (37,44), prácticamente todos los protocolos de trabajo siguen una distribución basada en: calentamiento, cuerpo de la sesión y vuelta a la calma. Se proponen una media de 2-3 sesiones semanales con una duración que varía entre los 40-60 minutos, a excepción de aquellas modalidades que por definición asocian altas intensidades de trabajo en cortos periodos de tiempo, como es el caso de los HIIT (43).

3 estudios han basado el cuerpo de la sesión de EF aeróbico en caminar, ciclismo o actividades acuáticas a intensidad de entre el 50-70% de la FCMax (28,42,45), mientras que *Fernández et al* compararon la efectividad de sesiones de natación a intensidades de FC en el umbral anaeróbico con caminatas a 11 latidos por debajo de este umbral, no encontrando diferencias en los resultados obtenidos (41). Las intensidades de los programas de ejercicios de fuerza-resistencia incluidos varían entre el 50-80% RM. Varios trabajos justifican estas intensidades habiendo encontrado un aumento en los niveles de b-endorfina durante y después de la realización de EF. *Sforzo et al* describen cambios en los niveles de b-endorfina después de correr entre el 40-70% de VO2Max (65), mientras que *Howlett et al* compararon un protocolo progresivo de ejercicio al 60%, 70% y 80% VO2Max durante una hora, demostrando que cada intensidad produjo un aumento de los niveles de b-endorfina similar (66). Otro estudio de la década de los 80 realizado en 5 hombres, que comparó series de ejercicios de fuerza-resistencia a intensidades del 60-70% RM con trabajo aeróbico en cinta, encontró también un aumento similar en los niveles de b-endorfina en ambos grupos (67). Sin embargo, no todos los resultados son favorables, pues la realización de 3 series de 8 repeticiones a intensidades del 80% RM en ocho atletas entrenados, no produjeron cambios en los niveles plasmáticos de esta hormona (68). Sea cual sea la tipología e intensidad elegidas, parece ser que un periodo de desentrenamiento de 16 semanas produce una pérdida de las mejoras obtenidas durante un programa de EF de más de 12 semanas de duración (32).

La evidencia disponible afirma que la disparidad de los resultados puede deberse a las diferencias interpersonales determinadas por las características antropométricas, la experiencia y la condición física de cada individuo. En ocasiones, los pacientes con FM

muestran mayores niveles de dolor y de fatiga percibida después de realizar una tarea física fatigante en comparación con sujetos sanos (69), lo cual suele convertirse en una barrera para el EF regular que promueve un estilo de vida sedentario. Al contrario de lo que sucede con el ejercicio regular, una sola sesión de ejercicio intenso en presencia de dolor crónico puede aumentar la fosforilación de los receptores NMDA en la médula rostral ventromedial (MRV) provocando una mayor facilitación central y, por tanto, una exacerbación del dolor (70). La fatiga mental y física son síntomas comórbidos comunes en pacientes con dolor crónico, particularmente en aquellos con dolor musculoesquelético crónico. *Sluka et al* desarrollaron modelos animales en los que la fatiga física en combinación con un estímulo nocivo por debajo del umbral “normal”, resultaba en un dolor aumentado y extendido en el tiempo (71). Observaron que la fatiga, junto con una perturbación de la musculatura, activaba neuronas específicas del encéfalo y que mediante el bloqueo de los receptores de glutamato en dichas estructuras centrales durante la realización de la tarea que producía el cansancio, se prevenía la hiperalgesia en este modelo de dolor inducido por la fatiga. Lo más interesante fue que, la hiperalgesia que aparecía por la combinación de fatiga y dolor muscular solo se daba en animales sedentarios, no siendo así en los físicamente activos. Este modelo se ha dado en personas con FM, aunque se encontraron algunas discrepancias al respecto. Entender el rol de la fatiga y sus interacciones con el dolor será muy importante para desarrollar un mejor manejo de este tipo de pacientes.

Por último, cabe hacer mención a los procesos de individualización y progresión que se describen en, al menos, uno de los grupos que realizan protocolos de EF en la mayoría de los estudios incluidos. Enlazado con el punto anterior, la tendencia en la actualidad parece ser la evaluación de los diferentes niveles de función y la adaptación de los programas de EF a las necesidades individuales. La educación y el empoderamiento de los pacientes con FM junto con los procesos citados anteriormente serán pilares fundamentales sobre los que construir los programas de EF, con el fin de evitar posibles efectos adversos de exacerbación del dolor y, por tanto, de evitación o abandono de la actividad física.

6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

El número y la calidad metodológica de los artículos que analizan la efectividad de intervenciones nutricionales es sensiblemente inferior a la de la muestra de estudios incluidos que analizan la efectividad de intervenciones mediante EF. Tanto el coste como el seguimiento de los pacientes que realizan intervenciones nutricionales son mayores y más complejos, pero la realización de un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados afianzará aquellas directrices faltas de respaldo en la presente revisión. Con todo, se hacen necesarios también estudios descriptivos al respecto ya que la información obtenida en consecuencia suple en cierta medida el vacío existente en relación a unos criterios diagnósticos bien establecidos.

Del mismo modo, existe evidencia suficiente y de calidad que respalda la utilización del EF en mujeres con FM. Muchos de los trabajos analizados centran su atención en comparar diferentes tipos de intervención mediante EF, o intervenciones personalizadas en comparación con programas genéricos. No obstante, poca evidencia se centra en comparar intensidades de trabajo en diferentes subgrupos de pacientes con FM clasificados según sus características antropométricas, o el nivel de función física. Parece claro que existe la necesidad de ir un paso más allá en el diseño metodológico de los ensayos clínicos aleatorizados en relación al tema que nos compete. A su vez, se hacen necesarias revisiones sistemáticas más específicas que puedan evaluar los mecanismos de acción y la influencia de diferentes entornos, poblaciones y contextos en los resultados de intervenciones mediante EF.

La mayoría de los trabajos analizados incluyeron, únicamente, participantes femeninas. Así, trabajos adicionales que se centren en intervenciones para hombres indicarán si tanto las intervenciones de entrenamiento con EF y/o mediante consejos nutricionales tienen efectos similares en ambos sexos.

7. Conclusiones

La FM es una enfermedad de difícil manejo en la que coexisten multitud de signos y síntomas que interactúan entre sí. La inexistencia de un “gold standard” y el amplio abanico de manifestaciones clínicas solo pone en evidencia la dificultad para describir unos estándares para su tratamiento.

La presente revisión concluye que existe evidencia insuficiente para recomendar una intervención nutricional concreta en el manejo de pacientes con FM. De manera general, las personas con FM parecen tener unos hábitos alimenticios deficientes en cuanto a calidad, cantidad y distribución de macro y micronutrientes. La dieta mediterránea se postula como una buena alternativa para paliar las posibles alteraciones en marcadores aparentemente relacionados con algunas de las teorías que subyacen a la etiología de esta enfermedad. Más allá de directrices genéricas, la intervención óptima parece comenzar por una correcta anamnesis y una valoración exhaustiva de hábitos nutricionales y posibles alteraciones en los niveles de oxidación lipídica, vitamina 25(OH) D, triptófano, magnesio, selenio, calcio y vitaminas A, E, y B12. De este modo, la efectividad de una intervención concreta estará determinada por la relación entre la mejora de los síntomas junto con cambios en los marcadores alterados.

Las intervenciones mediante EF (tanto aeróbico, como de resistencia), en todas las formas estudiadas, parecen ser efectivas para el tratamiento de personas con FM. Además, la adhesión de sesiones de estiramientos, balneoterapia o la combinación de ambas parece aumentar sus resultados. Existe cierto consenso acerca de la metodología de entrenamiento. Se proponen 2-3 sesiones de trabajo a la semana de entre 40-60 minutos a intensidades de entre el 50-75% de la FCMax, o de entre el 40-80% de RM. No obstante, será imprescindible que aquella intervención mediante EF no produzca una exacerbación de los síntomas y, por tanto, la adaptación y la individualización de la misma, del mismo modo que serán importantes la progresión y la constancia en el tiempo para evitar efectos adversos.

Aunque sólo un estudio de la muestra incluida evalúa la efectividad de un programa de EF junto con intervenciones nutricionales, los resultados obtenidos por separado orientan hacia una mayor efectividad asociando ambas intervenciones. Investigaciones futuras deben ir encaminadas a proporcionar información al respecto.

8. Bibliografía

1. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16(11):645-660.
2. Bourgaize S, Newton G, Kumbhare D, Srbely J. A comparison of the clinical manifestation and pathophysiology of myofascial pain syndrome and fibromyalgia: Implications for differential diagnosis and treatment. . *J Can Chiropr Assoc.* 2018; 62(1):26-41
3. Maffei ME. Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(21):78-87.
4. García DF, Abud C. Fisiopatología de la fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2020; 16(3):191-194.
5. Cabo-Meseguer A. Fibromialgia: prevalencia, perfiles epidemiológicos y costes económicos. *Med Clin (Barc).* 2017; 149(10):441–448
6. Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B. EPISER study group. Prevalence and impact of fibromialgia on function and quality of life in individuals from the general population: Results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26:519–26.
7. Glass JM. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009; 35(2):299-311.
8. Jones, G. T. et al. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67:568–575.
9. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011; 38(6):1113-22.

10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, Mease PJ, Russell AS, Russell IJ, Walitt B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 46(3):319-329.
11. Pomares FB, Funck T, Feier NA, Roy S, Daigle-Martel A, Ceko M, Narayanan S, Araujo D, Thiel A, Stikov N, et al. Histological underpinnings of grey matter changes in fibromyalgia investigated using multimodal brain imaging. *J Neurosci.* 2017; 37(5):1090–101.
12. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(11):1593-601.
13. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol.* 1992; 19(1):90-4.
14. Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, Dagher A, Hakyemez H, Rabiner EA, Bushnell MC, Chizh BA. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci.* 2007; 25(12):3576-82.
15. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci.* 2007; 27(37):1000-6.
16. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Cazzola M. Chronic widespread pain and fibromyalgia: could there be some relationships with infections and vaccinations? *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29(6 Suppl 69):118-26
17. Tomaino L, Serra-Majem L, Martini S, Ingenito MR, Rossi P, La Vecchia C, Bamonti F, Vigna L. Fibromyalgia and Nutrition: An Updated Review. *J Am Coll Nutr.* 2020; 9:1-14.
18. Silva AR, Bernardo A, Costa J, Cardoso A, Santos P, de Mesquita MF, Vaz Patto J, Moreira P, Silva ML, Padrão P. Dietary interventions in fibromyalgia: a systematic review. *Ann Med.* 2019; 51(sup1):2-14.
19. Uceyler N, Hauser W, Sommer C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC musculoskeletal disorders.* 2011; 12:245

20. Almansa C, Rey E, Sánchez RG, Sánchez AA, Díaz-Rubio M. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in patients with fibromyalgia and the role of psychologic distress. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7(4):438-45.
21. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(2):318-328.
22. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Góes SM, Boden C, Foulds HJ. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 21(6): 1-127.
23. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Webber SC, Musselman KE, Overend TJ, Góes SM, Dal Bello-Haas V, Boden C. Mixed exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; (5): 1-179.
24. Collado-Mateo D, Dominguez-Muñoz FJ, Adsuar JC, Garcia-Gordillo MA, Gusi N. Effects of Exergames on Quality of Life, Pain, and Disease Effect in Women With Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017; 98(9):1725-1731.
25. Batista ED, Andretta A, de Miranda RC, Nehring J, Dos Santos Paiva E, Schieferdecker ME. Food intake assessment and quality of life in women with fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016; 56(2):105-10.
26. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007; 9:8:27.
27. Goebel A, Buhner S, Schedel R, Lochs H, Sprotte G. Altered intestinal permeability in patients with primary fibromyalgia and in patients with complex regional pain syndrome. *Rheumatology*. 2008; 47(8):1223-7.
28. Kurt EE, Koçak FA, Erdem HR, Tuncay F, Kelez F. Which Non-Pharmacological Treatment is More Effective on Clinical Parameters in Patients With Fibromyalgia: Balneotherapy or Aerobic Exercise? *Arch Rheumatol*. 2016 6; 31(2):162-169.

29. Villafaina S, Collado-Mateo D, Domínguez-Muñoz FJ, Gusi N, Fuentes-García JP. Effects of exergames on heart rate variability of women with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2020; 10(1):51-68.
30. Collado-Mateo D, Domínguez-Muñoz FJ, Adsuar JC, García-Gordillo MA, Gusi N. Effects of Exergames on Quality of Life, Pain, and Disease Effect in Women With Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017; 98(9):1725-1731.
31. Villafaina S, Collado-Mateo D, Domínguez-Muñoz FJ, Fuentes-García JP, Gusi N. Benefits of 24-Week Exergame Intervention on Health-Related Quality of Life and Pain in Women with Fibromyalgia: A Single-Blind, Randomized Controlled Trial. *Games Health J.* 2019; 8(6):380-386.
32. Andrade CP, Zamunér AR, Forti M, Tamburús NY, Silva E. Effects of aquatic training and detraining on women with fibromyalgia: controlled randomized clinical trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2019; 55(1):79-88.
33. Hernando-Garijo I, Ceballos-Laita L, Mingo-Gómez MT, Medrano-de-la-Fuente R, Estébanez-de-Miguel E, Martínez-Pérez MN, Jiménez-Del-Barrio S. Immediate Effects of a Telerehabilitation Program Based on Aerobic Exercise in Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(4):1-12.
34. Wang C, Schmid CH, Fielding RA, Harvey WF, Reid KF, Price LL, Driban JB, Kalish R, Rones R, McAlindon T. Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: comparative effectiveness randomized controlled trial. *BMJ.* 2018; 21(3): 360-374.
35. Assumpção A, Matsutani LA, Yuan SL, Santo AS, Sauer J, Mango P, Marques AP. Muscle stretching exercises and resistance training in fibromyalgia: which is better? A three-arm randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2018; 54(5):663-670.
36. Ericsson A, Palstam A, Larsson A, Löfgren M, Bileviciute-Ljungar I, Bjersing J, Gerdle B, Kosek E, Mannerkorpi K. Resistance exercise improves physical fatigue in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2016; 18:176-184.

37. Izquierdo-Alventosa R, Inglés M, Cortés-Amador S, Gimeno-Mallench L, Chirivella-Garrido J, Kropotov J, Serra-Añó P. Low-Intensity Physical Exercise Improves Pain Catastrophizing and Other Psychological and Physical Aspects in Women with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(10):36-51.
38. von Bülow C, Amris K, Bandak E, Danneskiold-Samsøe B, Wæhrens EE. Improving activities of daily living ability in women with fibromyalgia: An exploratory, quasi-randomized, phase-two study, IMPROvE trial. *J Rehabil Med*. 2017; 49(3):241-250.
39. Ernberg M, Christidis N, Ghafouri B, Bileviciute-Ljungar I, Löfgren M, Bjersing J, Palstam A, Larsson A, Mannerkorpi K, Gerdle B, Kosek E. Plasma Cytokine Levels in Fibromyalgia and Their Response to 15 Weeks of Progressive Resistance Exercise or Relaxation Therapy. *Mediators Inflamm*. 2018; 39(8):51-64.
40. Bravo C, Skjaerven LH, Espart A, Guitard Sein-Echaluce L, Catalan-Matamoros D. Basic Body Awareness Therapy in patients suffering from fibromyalgia: A randomized clinical trial. *Physiother Theory Pract*. 2019; 35(10):919-929.
41. Fernandes G, Jennings F, Nery Cabral MV, Pirozzi Buosi AL, Natour J. Swimming Improves Pain and Functional Capacity of Patients With Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016; 97(8):269-285.
42. Gómez-Hernández M, Gallego-Izquierdo T, Martínez-Merineró P, Pecos-Martín D, Ferragut-Garcías A, Hita-Contreras F, Martínez-Amat A, Montañez-Aguilera FJ, Achalandabaso Ochoa A. Benefits of adding stretching to a moderate-intensity aerobic exercise programme in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2020; 34(2):242-251.
43. Atan T, Karavelioğlu Y. Effectiveness of High-Intensity Interval Training vs Moderate-Intensity Continuous Training in Patients With Fibromyalgia: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020; 101(11):1865-1876.
44. de Medeiros SA, de Almeida Silva HJ, do Nascimento RM, da Silva Maia JB, de Almeida Lins CA, de Souza MC. Mat Pilates is as effective as aquatic aerobic exercise in treating women with fibromyalgia: a clinical, randomized and blind trial. *Adv Rheumatol*. 2020; 60(1):21.

45. Norouzi E, Hosseini F, Vaezmosavi M, Gerber M, Pühse U, Brand S. Zumba dancing and aerobic exercise can improve working memory, motor function, and depressive symptoms in female patients with Fibromyalgia. *Eur J Sport Sci.* 2020; 20(7):981-991.
46. Marum AP, Moreira C, Tomas-Carus P, Saraiva F, Guerreiro CS. A low fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols (FODMAP) diet is a balanced therapy for fibromyalgia with nutritional and symptomatic benefits. *Nutr Hosp.* 2017; 34(3): 667–74.
47. Ruiz-Cabello P, Soriano-Maldonado A, Delgado-Fernandez M, Alvarez-Gallardo IC, Segura-Jimenez V, Estevez-Lopez F, Camiletti-Moir_on D, Aparicio VA. Association of dietary habits with psychosocial outcomes in women with fibromyalgia: the Al-Andalus project. *J Acad Nutr Diet.* 2017; 117(3):422–32.
48. Pagliai G, Colombini B, Dinu M, Whittaker A, Masoni A, Danza G, Amedei A, Ballerini G, Benedettelli S, Sofi F. Effectiveness of a Khorasan Wheat-Based Replacement on Pain Symptoms and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. *Pain Med.* 2020; 21(10):2366-2372.
49. Martínez-Rodríguez A, Leyva-Vela B, Martínez-García A, Nadal-Nicolás Y. Effects of lacto-vegetarian diet and stabilization core exercises on body composition and pain in women with fibromyalgia: randomized controlled trial. *Nutr Hosp.* 2018; 35(2):392-399.
50. Dogru A, Balkarli A, Cobankara V, Tunc SE, Sahin M. Effects of Vitamin D Therapy on Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. *Eurasian J Med.* 2017; 49(2):113-117.
51. Martínez-Rodríguez A, Rubio-Arias JÁ, Ramos-Campo DJ, Reche-García C, Leyva-Vela B, Nadal-Nicolás Y. Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(7):22-27.
52. Rus A, Molina F, Ramos MM, Martínez-Ramírez MJ, Del Moral ML. Extra Virgin Olive Oil Improves Oxidative Stress, Functional Capacity, and Health-Related

- Psychological Status in Patients With Fibromyalgia: A Preliminary Study. *Biol Res Nurs.* 2017; 19(1):106-115.
- 53.** Schweiger V, Secchettin E, Castellani C, Martini A, Mazzocchi E, Picelli A, Polati E, Donadello K, Valenti MT, Dalle Carbonare L. Comparison between Acupuncture and Nutraceutical Treatment with Migratens® in Patients with Fibromyalgia Syndrome: A Prospective Randomized Clinical Trial. *Nutrients.* 2020; 12(3):821-836.
- 54.** Kasapoğlu M, Altan L, Ökmen B. The relationship between balance and vitamin 25(OH)D in fibromyalgia patients. *Mod Rheumatol.* 2017; 27(5):868-874.
- 55.** de Carvalho JF, da Rocha Araújo FAG, da Mota LMA, Aires RB, de Araujo RP. Vitamin D Supplementation Seems to Improve Fibromyalgia Symptoms: Preliminary Results. *Isr Med Assoc J.* 2018; 20(6):379-381.
- 56.** Slim M, Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Molina-Barea R, Rodriguez-Lopez CM, et al. The Effects of a Gluten-free Diet Versus a Hypocaloric Diet Among Patients With Fibromyalgia Experiencing Gluten Sensitivity-like Symptoms: A Pilot, Open- Clinical Trial. *Journal of clinical gastroenterology.* 2017; 51(6):500-7.
- 57.** Ramazanazim O, Burhanfatih K. Vitamin d levels in women with fibromyalgia and relationship between pain, tender point count and disease activity. *Acta Medic Mediterr,* 2016; 32:243-249.
- 58.** Batista ED, Andretta A, de Miranda RC, Nehring J, Dos Santos Paiva E, Schieferdecker ME. Food intake assessment and quality of life in women with fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2016; 56(2):105-110.
- 59.** Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The association between obesity and low back pain: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2010; 171(2):135-54.
- 60.** Liu Y, Hazlewood GS, Kaplan GG, Eksteen B, Barnabe C. Impact of Obesity on Remission and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* 2017; 69(2):157-165.

61. Schrepf A, Harte SE, Miller N, Fowler C, Nay C, Williams DA, Clauw DJ, Rothberg A. Improvement in the Spatial Distribution of Pain, Somatic Symptoms, and Depression After a Weight Loss Intervention. *J Pain*. 2017; 18(12):1542-1550.
62. Pagliai G, Giangrandi I, Dinu M, Sofi F, Colombini B. Nutritional Interventions in the Management of Fibromyalgia Syndrome. *Nutrients*. 2020; 12(9):2525.
63. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, Fitzcharles MA, Paiva ES, Staud R, Sarzi-Puttini P, Buskila D, Macfarlane GJ. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Pain*. 2019; 20(6):611-628.
64. Chinn S, Caldwell W, Griksenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep*. 2016; 20(4):25-37.
65. Sforzo GA. Opioids and exercise. An update. *Sports Med*. 1989; 7(2):109-24.
66. Howlett TA, Tomlin S, Ngahfoong L, et al. Release of beta endorphin and met-enkephalin during exercise in normal women: response to training. *Br Med J*. 1984; 288(35):1950-1952.
67. Elliot DL, Goldberg L, Watts WJ, Orwoll E. Resistance exercise and plasma beta-endorphin/beta-lipotrophin immunoreactivity. *Life Sci*. 1984; 34(6):515-8.
68. Pierce EF, Eastman NW, Tripathi HT, Olson KG, Dewey WL. Plasma beta-endorphin immunoreactivity: response to resistance exercise. *J Sports Sci*. 1993; 11(6):499-52.
69. Gregory NS, Gibson-Corley K, Frey-Law L, Sluka KA. Fatigue-enhanced hyperalgesia in response to muscle insult: induction and development occur in a sex-dependent manner. *Pain*. 2013; 154(12):2668-2676.
70. Kim YJ, Byun JH, Choi IS. Effect of Exercise on μ -Opioid Receptor Expression in the Rostral Ventromedial Medulla in Neuropathic Pain Rat Model. *Ann Rehabil Med*. 2015; 39(3):331-339.
71. Sluka KA, Westlund KN. Behavioral and immunohistochemical changes in an experimental arthritis model in rats. *Pain*. 1993; 55(3):367-377.

