

# El efecto de la crioterapia sobre la fibromialgia: un ensayo clínico aleatorizado realizado en una cabina de criosauna

- Autores
- [Autores y afiliaciones.](#)
- Javier rivera
- Maria jose tercero
- Javier salas salas
- Julio Hernández Gimeno
  - Nicolás Sansó M.

## Acceso abierto

Ensayos clínicos

**Primero en línea:** 23 de octubre de 2018

## Resumen

La evidencia de tratamiento sintomático para la fibromialgia (FM) es muy baja. La crioterapia de cuerpo entero (WBC, por sus siglas en inglés) modula diferentes neurotransmisores, que podrían tener un papel en el alivio del dolor y podrían ejercer un efecto sobre la FM. Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia de WBC para el control del dolor y el impacto de la enfermedad en la FM. Para esto, realizamos una prueba abierta, aleatoria y cruzada de Cryosense TCT™ cabin vs resto. Los pacientes con FM según los criterios de ACR se reclutaron consecutivamente de las prácticas generales. Los puntos finales del ensayo fueron el cambio ( $\Delta$ ) en el dolor después de 2 y 4 semanas, medido por una escala analógica visual (VAS),  $\Delta$  la carga de la enfermedad, evaluada por el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQ), y la gravedad de la FM, medida por el Índice Combinado De Gravedad De La Fibromialgia (ICAF). Dentro de las diferencias de grupo, se evaluaron los efectos de secuencia y período con Student's *t* o Mann-Whitney *U* pruebas. Se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple para ajustar el efecto por las diferencias de línea base entre los grupos. Sesenta pacientes fueron incluidos en el ensayo. Se observó un efecto de período, con efecto residual de WBC; por lo tanto, solo se analizaron los resultados de la primera secuencia. Las puntuaciones de  $\Delta$ VAS dolor,  $\Delta$ FIQ y  $\Delta$ ICAF fueron significativamente mayores en el grupo de WBC después del primer período (3.0 contra 0.3 en VAS dolor; 32.1 vs 0.4 en  $\Delta$ FIQ; 13.7 vs 0.07 en  $\Delta$ ICAF; todas  $p < 0.001$ ), y fueron confirmados después del ajuste. En conclusión, el WBC con una cabina de TCT Cryosense puede ser una terapia adyuvante útil para la FM; se

justifican estudios adicionales sobre el efecto a largo plazo y en comparación con otras terapias físicas.

*Registro de prueba NCT03425903.*

## Palabras clave

Ensayo clínico de fibromialgia terapia de frío

## Introducción

La fibromialgia (FM) es un síndrome caracterizado por dolor musculoesquelético generalizado crónico, hiperalgesia y alodinia. El dolor musculoesquelético suele ir acompañado de fatiga, problemas para dormir, ansiedad y depresión, parestesias, rigidez articular, dolor de cabeza, sensación subjetiva de hinchazón, dificultades de concentración y deterioro de la memoria, entre otros síntomas inexplicables [ 1 , 2 ]. La FM tiene una etiopatogenia esquivada; muy probablemente, los factores genéticos y ambientales, no exclusivos de la FM [ 3 ], determinan una disfunción persistente en los sistemas que modulan el dolor, como la hiperexcitabilidad nociceptiva central, o la amplificación, y la disminución de la respuesta inhibitoria [ 4 , 5 , 6 ]. Un individuo puede desarrollar una imagen de la FM a partir de diferentes vías [ 7 ], incluidos traumatismos, trastornos del sueño o una respuesta al estrés neuroendocrino alterada [ 5 , 6 , 8 ], lo que dificulta desenmarañar si la FM conduce a la constelación de síntomas o viceversa. .

El curso natural de la FM es crónico y fluctuante, y se vuelve discapacitante en algunos individuos, con un efecto devastador en la vida de las personas, que afecta su capacidad para trabajar y participar en actividades cotidianas, así como sus relaciones con familiares y amigos. La limitación en el desempeño de las actividades de la vida diaria, junto con su alta prevalencia (afecta al 2% o más de la población [ 1 , 9 ]), hace de la FM un problema de salud de primera magnitud que impone una gran carga económica a la sociedad [ 6 , 10 ].

Aunque existen varios medicamentos y otras medidas no farmacológicas disponibles para el tratamiento de la fibromialgia, en la actualidad no existe una cura definitiva. Algunos fármacos actúan sobre los mecanismos patógenos del procesamiento del dolor, mientras que la mayoría de las medidas no farmacológicas, así como otros fármacos, proporcionan principalmente un alivio sintomático [ 11 ]. Los expertos recomiendan centrarse en la educación del paciente y en las alternativas no farmacológicas como tratamiento inicial, seguidas de terapias psicológicas adaptadas, analgésicos o remedios moduladores del sueño o rehabilitación multimodal en el último paso [ 12 ]. Debido a la limitada eficacia de las opciones terapéuticas, los pacientes generalmente buscan ayuda en terapias alternativas, como acupuntura, biorretroalimentación, quiropráctica, hipnosis, estimulación de corriente directa transcraneal, etc. [ 5 , 12 , 13 ].

La crioterapia se refiere a la aplicación del frío como agente terapéutico para el alivio del dolor, un remedio ampliamente utilizado en el trauma relacionado con el deporte, basado en su capacidad para disminuir la reacción inflamatoria, incluido el edema [ 14 ]. Las compresas frías han sido ampliamente aceptadas para el tratamiento del dolor musculoesquelético a pesar de la evidencia moderada que respalda la efectividad [ 15 ]. La crioterapia de cuerpo entero (WBC, por sus siglas en inglés) implica la exposición al aire seco extremadamente frío en una cámara o cabina con control ambiental durante cortos períodos de tiempo (entre 2 y 5 minutos) [ 16 ]. Los glóbulos blancos reducen la inflamación y producen analgesia a través de procesos neuroreflexivos al

disminuir la temperatura de la piel, para lo cual se ha probado como una técnica de recuperación después del ejercicio [ 16], y en enfermedades reumáticas e inflamatorias como la artritis reumatoide [ 17 ] y la espondilitis anquilosante [ 18 ].

La crioterapia alienta muchas reacciones fisiológicas en el organismo con un aumento de glóbulos blancos, citoquinas antiinflamatorias, ACTH, beta-endorfinas, cortisol y catecolaminas. Se han postulado otros posibles mecanismos de acción de la crioterapia, que incluyen la inmunoestimulación debida a la respuesta de la noradrenalina al frío, la reducción del dolor mediante la alteración de la conducción nerviosa, el aumento del nivel de antioxidantes en plasma y la mejora de la función inmunológica [ 19 ].

La actividad muscular y la inflamación producen oxidantes en el espacio intercelular con las consecuencias del daño de las membranas, así como más inflamación en un círculo vicioso. A través de una reducción de la inflamación, se ha sugerido que el frío reduce la producción de oxidantes [ 19 ].

La reducción del dolor en la FM produce una reacción en cadena, lo que desencadena una mejora en el estado de ánimo, lo que a su vez conduce a un mejor ajuste del dolor y facilita las actividades físicas y mentales, todo lo cual justifica probar terapias que pueden reducir el dolor sin dañar al paciente. El ejercicio produce el mayor efecto sobre el dolor en la FM [ 20 ], pero el dolor y la fatiga post-esfuerzo son una característica destacada en la FM. Por esta razón, el ejercicio de baja intensidad se utiliza como terapia convencional [ 21 ], y en este contexto, la terapia adyuvante para el dolor muscular, como la terapia con frío, puede racionalizarse.

La evidencia científica sobre la eficacia de la crioterapia en pacientes con fibromialgia se limita a un estudio observacional que mostró resultados prometedores [ 22 ]. El propósito del presente estudio es, por lo tanto, proporcionar evidencia adicional sobre los efectos de la crioterapia en las manifestaciones clínicas de los pacientes con FM.

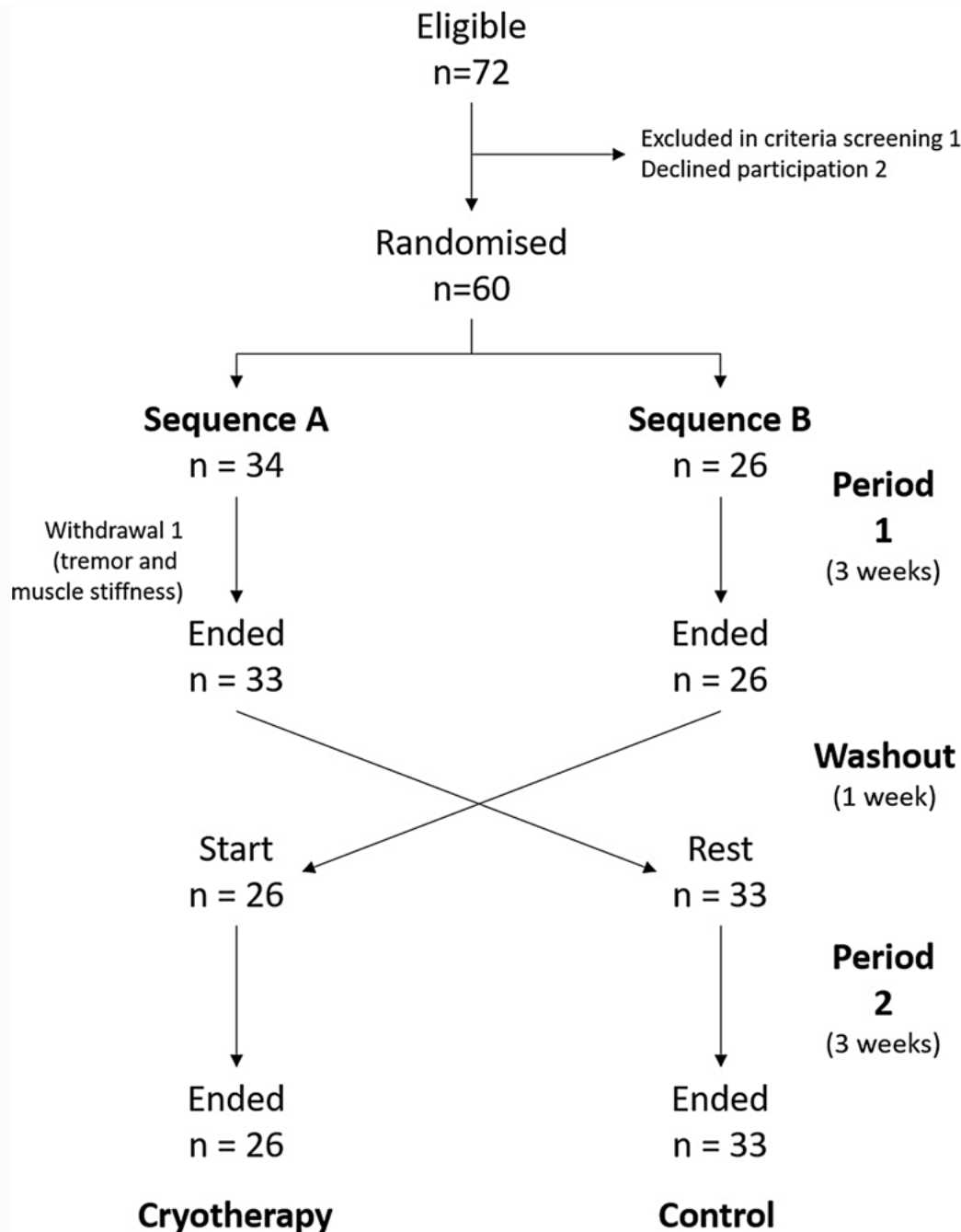
## Métodos

Este fue un ensayo aleatorio, abierto, cruzado de 3 semanas de duración (7 semanas en ambos períodos incluidos) para probar la eficacia de los GB como tratamiento adyuvante para el control del dolor y el impacto de la enfermedad en pacientes con FM. El protocolo de estudio y los materiales fueron aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Puerta de Hierro de Madrid (TIME-CRY-2015-01, V04 JULIO 2016-Reunión 2016-07-11).

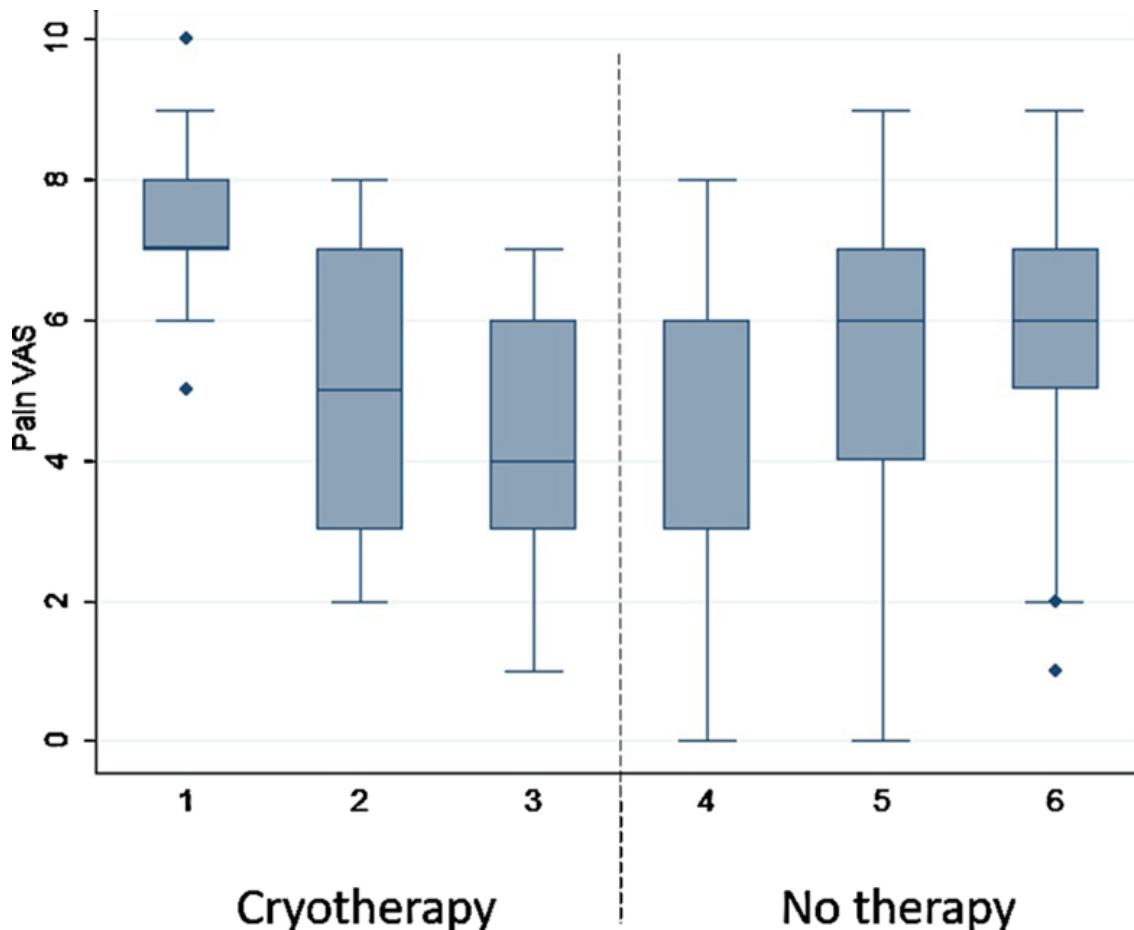
Los pacientes elegibles fueron reclutados consecutivamente de las prácticas generales participantes. Los criterios de selección incluyeron: edad entre 25 y 80 años; diagnóstico de FM según criterios ACR [ 2 ]; más de 1 año desde el diagnóstico; falta de respuesta o respuesta parcial al tratamiento previo; En el caso de las mujeres, el compromiso de no quedar embarazada durante el estudio. Los participantes se excluyeron si tenían comorbilidad cardiovascular o psiquiátrica, intolerancia al frío, cambios en el tratamiento farmacológico o no farmacológico durante el estudio, incluidos los cambios de tratamiento al inicio del estudio, o una temperatura corporal superior a 37,5 ° C.

Después de la inclusión, los sujetos fueron asignados aleatoriamente a una secuencia que comenzó por WBC o control utilizando un esquema de aleatorización generado a través del sitio web <http://www.randomization.com> [ 23 ].

Los pacientes en el grupo de WBC fueron tratados en días alternos durante 3 semanas. En cada sesión, los pacientes fueron introducidos en las cabinas Cryosense TCT™ durante 3 minutos, donde las temperaturas alcanzaron (196 ° C, el punto de evaporación del nitrógeno líquido). Después de diez sesiones, los pacientes se sometieron a un período de lavado de 1 semana para eliminar cualquier posible efecto residual de la aplicación previa de WBC. Posteriormente, los grupos fueron invertidos; aquellos tratados inicialmente con WBC se convirtieron en controles y viceversa (Fig. 1). Además, los pacientes mantuvieron el tratamiento actual (analgésicos de forma regular) sin modificaciones durante la duración del estudio.



**Figura 1**  
Diagrama de flujo de los participantes a través del ensayo.



**Figura 2**

Evolución del dolor VAS a lo largo de las visitas de estudio (7 semanas) en el grupo inicialmente asignado a la crioterapia. La visita 4 corresponde al final del período de lavado y las visitas 5 y 6 al período de control (sin crioterapia). La visita 6 ocurre 4 semanas después de la última sesión de crioterapia. Los diamantes ( $\tau$ ) representan valores atípicos. En la visita 4, la mediana se superpuso con el cuartil inferior (parte inferior de la caja)

Los puntos finales principales del ensayo fueron los cambios en el dolor, evaluados mediante una escala analógica visual (VAS) de 10 cm, y el impacto de la enfermedad, evaluados mediante el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQ) [ 24 ]. Como criterio de valoración secundario, se evaluaron los cambios en la gravedad de la enfermedad, evaluados mediante el Índice combinado de gravedad de la fibromialgia (ICAF) [ 25 ] y en el SF-36. El FIQ es un cuestionario autoadministrado que evalúa la capacidad para realizar grandes tareas musculares, dificultad para trabajar, dolor, fatiga, cansancio matutino, rigidez, ansiedad y depresión; contiene diez elementos con un rango de puntuaciones de 0 a 100, con una puntuación más alta que indica un mayor impacto.

Por otro lado, ICAF es una herramienta para evaluar la gravedad de la FM en función de sus manifestaciones clínicas más prevalentes, lo que resulta en una puntuación total de la gravedad donde las puntuaciones más altas representan una mayor importancia de la enfermedad y sus consecuencias en la vida del paciente. El cuestionario ICAF también proporciona información sobre aspectos emocionales, físicos y de afrontamiento (activos y pasivos) del paciente. El factor emocional enfatiza el papel de los aspectos emocionales como la ansiedad y la depresión; el factor físico evalúa el dolor, la fatiga, la calidad del sueño y la capacidad funcional; el afrontamiento activo incluye estrategias de afrontamiento positivas y el afrontamiento pasivo identifica a un grupo de pacientes particularmente graves. El ICAF contiene 59 ítems y su puntaje varía de 0 a 84, con valores más altos que indican una mayor severidad [ 26 ].

Todos los pacientes fueron evaluados después de 22 y 50 días desde el inicio del período (visitas 3 y 6, correspondientes a la evaluación del primer y segundo períodos, respectivamente) (ver tabla 1 en el material complementario para un resumen de los procedimientos y evaluaciones del estudio).

**tabla 1**

Características basales por grupo de tratamiento

| Visita 1 (línea de base)                    | Crioterapia (n = 34) | Control (n = 26) | valor de p |
|---------------------------------------------|----------------------|------------------|------------|
| Dolor VAS                                   | 7.3 ± 1.3            | 6.6 ± 1.5        | 0.052      |
| FIQ                                         | 73.8 ± 13.4          | 64.1 ± 15.7      | 0.012      |
| Total de ICAF                               | 49.7 ± 9.6           | 44.6 ± 8.9       | 0.043      |
| ICAF (físico)                               | 52.9 ± 7.9           | 48.0 ± 10.7      | 0.045      |
| ICAF (emocional)                            | 49.2 ± 9.0           | 44.1 ± 9.9       | 0.041      |
| ICAF (copia activa)                         | 53.8 ± 10.2          | 54.9 ± 6.9       | 0.658      |
| ICAF (copia pasiva)                         | 52.2 ± 10.6          | 50.8 ± 9.6       | 0.613      |
| Componente físico SF-36                     | 35.2 ± 6.0           | 28.9 ± 5.7       | <0.001     |
| Componente mental SF-36                     | 37.4 ± 5.4           | 38.8 ± 12.0      | 0.596      |
| SF-36 (funcionamiento físico)               | 38.7 ± 23.5          | 40.0 ± 19.6      | 0.827      |
| SF-36 (papel físico)                        | 27.0 ± 28.0          | 8.6 ± 18.6       | 0.001      |
| SF-36 (dolor corporal)                      | 37.2 ± 20.9          | 24.4 ± 17.3      | 0.014      |
| SF-36 (salud general)                       | 52.9 ± 20.0          | 37.5 ± 20.0      | 0.004      |
| SF-36 (vitalidad)                           | 40.1 ± 11.4          | 26.7 ± 14.9      | <0.001     |
| SF-36 (funcionamiento social)               | 53.7 ± 9.5           | 42.8 ± 27.0      | 0.278      |
| SF-36 (papel emocional)                     | 21.6 ± 33.7          | 56.4 ± 46.0      | 0.002      |
| SF-36 (salud mental)                        | 60.6 ± 11.1          | 52.9 ± 18.6      | 0.070      |
| Visita 4 (línea de base después del lavado) |                      |                  |            |
| Dolor VAS                                   | 5.0 ± 2.2            | 6.5 ± 2.5        | 0.013      |

VAS escala analógica visual, SF-36 -forma breve cuestionario, ICAF índice combinado de la gravedad de la fibromialgia, FIQ impacto fibromialgia cuestionario

Los puntos finales secundarios fueron una reducción del 50% del dolor en los días 10 y 22, y cambios en la calidad de vida (SF-36) [ 27 ].

### **Análisis estadístico**

Se consideró que un tamaño de muestra de 60 participantes era suficiente para detectar una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento en la EVA del dolor, lo que representa una tasa de abandono del 20% (potencia del 80% y nivel alfa de 0,05).

La muestra se describió mediante estadísticas de resumen (media y desviación estándar, frecuencias y porcentajes). Las diferencias entre los grupos basales (visita 1 y visita 4, o línea de base después del lavado) se evaluaron con las pruebas *t* de Student o Mann-Whitney *U*, dependiendo de la distribución de las variables continuas, y del Chi cuadrado para las variables cualitativas. La normalidad se probó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Las diferencias dentro del grupo en las medidas de resultado por tiempo se evaluaron utilizando medidas repetidas ANOVA.

Se evaluaron los efectos de secuencia y periodo. La comparación de la respuesta en términos de painVAS dolor y  $\Delta$ FIQ, y de los resultados secundarios, entre los grupos de tratamiento se llevó a cabo mediante las pruebas *t* de Student o Mann-Whitney *U*, según la distribución de las variables respectivas, con la intención de tratar enfoque.

Finalmente, y para tener en cuenta las posibles diferencias en la línea de base entre ambos grupos de estudio, se utilizó la regresión lineal múltiple. Los modelos se construyeron utilizando las medidas de resultado como variables dependientes y el grupo de tratamiento, controlando las variables con diferencias de línea de base significativas (modelo completo), como variables independientes. Se utilizó la regresión por pasos hacia atrás para modelar la selección de variables con eliminación sucesiva de aquellas sin efecto de confusión. La comparación de los modelos se realizó mediante medidas de información, criterios de información de Akaike (AIC) y criterios de información de Bayesian (BIC). Los modelos finales fueron los más parcos y con los valores más bajos en los criterios de información.



## Resultados

Los criterios de elegibilidad fueron cumplidos por 72 pacientes, de los cuales 12 fueron excluidos por no cumplir con todos los criterios o por rechazar la participación, quedando 60 pacientes, cuya asignación al azar resultó en dos grupos de 34 y 26 pacientes, asignados a WBC y control, respectivamente (Ver Fig. [1](#)). Un paciente recibió dos sesiones y abandonó el estudio. Sus datos de referencia se trasladaron al resto del seguimiento, independientemente del período.

La distribución de las puntuaciones totales de VAS, FIQ, ICAF y SF-36 fue normal. La comparabilidad entre grupos se evaluó en las visitas 1 y 4, correspondientes al comienzo de ambos períodos. A partir de la visita 1, los grupos diferían en el puntaje FIQ, ICAF (subescalas total, física y emocional), dimensiones del SF36 (función física, dolor corporal, salud general, vitalidad, rol emocional) y puntaje total estandarizado del componente físico, con valores más altos para el grupo de WBC, lo que podría indicar una peor situación clínica inicial para este grupo, mientras que no se encontraron diferencias en la puntuación del dolor. Además, no hubo diferencias entre los grupos en el número total de medicamentos consumidos por los pacientes al inicio del estudio (todos los pacientes consumieron al menos un analgésico de forma regular), así como en el número de medicamentos para tratar otras comorbilidades.

El dolor VAS en la visita 4, después del lavado, mostró una diferencia significativa entre los grupos con valores más bajos en el grupo de WBC en comparación con el control (5.0 frente a 6.5;  $p = 0.013$ ), lo que refleja un efecto residual de la terapia (consulte la Tabla [1](#); Fig. [1](#)).

La diferencia o cambio de puntaje entre la línea de base y la visita de evaluación se usó como variable de resultado; es decir, las diferencias entre la visita 1 y la visita 3, para el primer período, y entre 4 y 6 para el segundo. No hubo efecto de secuencia. Sin embargo, se observó un efecto de período con diferencias significativas entre las respuestas del primer y segundo período en las medidas de resultado principales: dolor VAS ( $p = 0.015$ ) y FIQ total (valor  $p = 0.003$ ). Es decir, los individuos no volvieron a la situación inicial después del primer tratamiento. Por lo tanto, el segundo período después del cruce no pudo incluirse en el análisis.

Durante el primer período de estudio, se observaron diferencias intragrupo a lo largo del tiempo en tres medidas de resultado ( $V_{\text{pain}}$  VAS;  $\Delta$ FIQ y  $\Delta$ ICAF) en el grupo de intervención, pero no en el grupo control (Tabla [2](#)) (Fig. [2](#)).

**Tabla 2**

Diferencias dentro del grupo por tiempo.

|    | Grupo        | VAS dolor <sup>a</sup> | valor de p | FIQ total <sup>a</sup> | valor de p | ICAF <sup>a</sup> | valor de p |
|----|--------------|------------------------|------------|------------------------|------------|-------------------|------------|
| V1 | Intervención | 7.3 ± 1.3              | <0.0001    | 73.8 ± 13.4            | <0.0001    | 49.7 ± 9.6        | <0.0001    |
| V2 |              | 5.1 ± 2.1              |            | 48.9 ± 18.7            |            | -                 |            |
| V3 |              | 4.4 ± 1.9              |            | 41.6 ± 20.4            |            | 36.0 ± 10.1       |            |
| V1 | Controlar    | 6.6 ± 1.5              | 0.629      | 64.1 ± 15.7            | 0.792      | 44.6 ± 8.9        | 0.939      |
| V2 |              | 6.3 ± 2.1              |            | -                      |            | -                 |            |
| V3 |              | 6.3 ± 2.3              |            | 63.6 ± 16.4            |            | 44.7 ± 8.5        |            |

V visita, escala visual analógica VAS , cuestionario de impacto de fibromialgia FIQ , índice combinado de ICAF de severidad de fibromialgia

<sup>a</sup> Resultados presentados como media ± desviación estándar

Los resultados del primer período mostraron un efecto significativo sobre el dolor VAS y la puntuación FIQ de WBC (pain VAS pain 3.0 vs 0.3, y Δ FIQ 32.1 vs 0.4; ambos  $p < 0,0001$ ). De manera similar, el cambio en la puntuación ICAF, tanto total (total ICAF total 13.6 vs -0.07) como por dominios (factor emocional, factor físico, afrontamiento activo y afrontamiento pasivo), fue significativamente mayor en el grupo tratado que en el no tratado. Finalmente, no se observaron cambios significativos en las dimensiones del SF-36 entre los grupos, excepto en la función física y en el papel emocional, que presentaron cambios más grandes en el grupo de WBC que en el grupo de control (Tabla 3).

**Tabla 3**

Efecto del tratamiento en los puntos finales del ensayo y los resultados secundarios: primer período (V1 – V3)

|                               | Total (n = 60) | Crioterapia (n = 34) | Control (n = 26) | valor de p |
|-------------------------------|----------------|----------------------|------------------|------------|
| Dolor VAS                     | 1.8 ± 2.4      | 3.0 ± 2.3            | 0.3 ± 1.6        | <0.0001    |
| FIQ                           | 18.4 ± 21.9    | 32.1 ± 18.9          | 0.4 ± 8.2        | <0.0001    |
| Total de ICAF                 | 7.7 ± 10.0     | 13.6 ± 8.9           | - 0.07 ± 4.6     | <0.0001    |
| ICAF (físico)                 | 11.4 ± 13.7    | 19.5 ± 12.3          | 0.8 ± 6.1        | <0.0001    |
| ICAF (emocional)              | 5.5 ± 8.3      | 9.5 ± 8.1            | 0.3 ± 5.1        | <0.0001    |
| ICAF (copia activa)           | - 1.6 ± 7.3    | - 4.0 ± 8.0          | 1.4 ± 5.1        | 0.002      |
| ICAF (copia pasiva)           | 3.0 ± 9.7      | 5.4 ± 11.0           | - 1.3 ± 6.8      | 0.021      |
| Componente físico SF-36       | - 1.1 ± 6.8    | - 1.7 ± 7.9          | - 0.4 ± 4.9      | 0.426      |
| Componente mental SF-36       | - 3.8 ± 9.1    | - 5.4 ± 9.6          | - 1.6 ± 7.9      | 0.102      |
| SF-36 (funcionamiento físico) | - 11.5 ± 17.7  | - 19.6 ± 16.8        | - 0.8 ± 12.4     | <0.0001    |
| SF-36 (papel físico)          | - 7.2 ± 36.8   | - 8.3 ± 43.3         | - 5.8 ± 26.7     | 0.819      |
| SF-36 (dolor corporal)        | - 6.6 ± 23.0   | - 9.0 ± 29.4         | - 3.6 ± 9.2      | 0.327      |
| SF-36 (salud general)         | 6.6 ± 29.5     | 9.8 ± 37.2           | 2.4 ± 14.2       | 0.291      |
| SF-36 (vitalidad)             | - 5.7 ± 14.4   | 0.8.4 ± 17.4         | - 2.1 ± 8.3      | 0.071      |
| SF-36 (funcionamiento social) | - 7.3 ± 22.9   | - 8.8 ± 24.5         | - 5.3 ± 21.0     | 0.558      |
| SF-36 (papel emocional)       | - 23.3 ± 45.6  | - 40.2 ± 41.7        | - 1.3 ± 41.6     | 0.001      |
| SF-36 (salud mental)          | - 1.5 ± 16.7   | 0.0 ± 19.7           | - 3.5 ± 11.8     | 0.393      |

Los resultados se expresan como cambio o diferencia entre las puntuaciones de las visitas 1 y 3 (primer período)

VAS escala analógica visual, SF-36 -forma breve cuestionario, ICAF índice combinado de la gravedad de la fibromialgia, FIQ impacto fibromialgia cuestionario

El objetivo de los modelos de regresión multivariante fue controlar el posible efecto de confusión de aquellas variables que mostraron diferencias en la línea de base entre los grupos de estudio debido a la aleatorización no equilibrada. Por lo tanto, en el primer modelo (saturado) se introdujeron todas aquellas variables con diferencias basales significativas (Tabla [1](#)). Sin embargo, se llevó a cabo una eliminación sucesiva de esas variables sin efecto de confusión en la asociación entre la medida de resultado y el grupo de estudio para obtener un modelo más parsimonioso que se ajustara mejor a un tamaño de muestra limitado. Los modelos finales son los que se muestran en la Tabla [4](#). Los resultados obtenidos confirmaron la diferencia de significación en el dolor VAS ( $\beta = 2.56$ ), puntuación FIQ ( $\beta = 29.7$ ) e ICAF ( $\beta = 12.8$ ), independientemente de los valores de referencia. Finalmente, los modelos explicaron el 45.5% de la varianza del dolor con  $\Delta$ VAS, el 54.3% de la varianza del puntaje de  $\Delta$ FIQ y el 47.6% de la varianza de  $\Delta$ ICAF (Tabla [4](#)).

**Tabla 4**

Efectos ajustados del tratamiento: regresión lineal.

| Variables                | Dolor VAS ( $\Delta V_1 - V_3$ )<br>$\beta$ (valor de $p$ ) | Total FIQ ( $\Delta V_1 - V_3$ )<br>$\beta$ (valor de $p$ ) | Total ICAF ( $\Delta V_1 - V_3$ )<br>$\beta$ (valor de $p$ ) |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Grupo de tratamiento     | <b>1</b>                                                    | <b>1</b>                                                    | <b>1</b>                                                     |
| Controlar<br>Crioterapia | <b>2.56 (&lt;0.0001)</b>                                    | <b>29.7 (&lt;0.0001)</b>                                    | <b>12.8 (&lt;0.0001)</b>                                     |
| Dolor VAS                | 0.89 (0.001)                                                |                                                             | 1.16 (0.096)                                                 |
| FIQ                      |                                                             | 0.21 (0.132)                                                |                                                              |
| ICAF (físico)            | - 0.10 (0.006)                                              |                                                             |                                                              |
| ICAF (emocional)         |                                                             |                                                             |                                                              |
| SF-36 (papel físico)     |                                                             |                                                             |                                                              |
| SF-36 (dolor corporal)   |                                                             |                                                             |                                                              |
| SF-36 (salud general)    |                                                             |                                                             |                                                              |
| SF-36 (vitalidad)        |                                                             |                                                             |                                                              |
| SF-36 (papel emocional)  |                                                             |                                                             |                                                              |
| Constante                | - 0,60 (0,665)                                              | - 13,0 (0.166)                                              | - 7,70 (0.109)                                               |

Cada columna contiene el modelo multivariado. El efecto del tratamiento es el coeficiente beta del grupo de tratamiento (en negrita).  $R^2 = 45,5\%$  para el dolor VAS;  $54.3\%$  para puntaje FIQ; y  $47.6\%$  para el total de ICAF.

VAS escala analógica visual, SF-36 -forma breve cuestionario, ICAF índice combinado de la gravedad de la fibromialgia, FIQ impacto fibromialgia cuestionario

## Eventos adversos

Cinco pacientes refirieron eventos adversos durante la crioterapia, que incluyen: latido cardíaco en todo el cuerpo (1), palpitaciones (1), dificultades para dormir (2), ruidos intestinales y distensión abdominal (1), rigidez muscular (1), temblor (1), dolor de cabeza (1). Todos fueron leves y aparecieron durante las primeras sesiones, menguando después. En un paciente, la rigidez muscular y el temblor obligaron a interrumpir la terapia después de dos sesiones. Los eventos adversos se registraron antes y después de cada sesión, por lo tanto, no hay información sobre los eventos adversos en la fase de control.

## Discusión

En este estudio, hemos demostrado un efecto significativo de los GB en el dolor, el impacto de la enfermedad y la gravedad en un grupo de pacientes con FM y sintomatología grave y con efectos no deseados leves.

Un estudio ya había informado una mejora en la calidad de vida con WBC en 50 pacientes con FM [ [22](#) ]. El protocolo de tratamiento de WBC consistió en 15 sesiones durante un período de 3 semanas. Cada sesión duró 30 s con una temperatura de - 60 ° C seguida de 3 min a - 140 ° C. La mejoría se demostró después del tratamiento en dolor, estado de salud global, SF-36 y fatiga. La diferencia con nuestro estudio se basa en las temperaturas alcanzadas, el número de sesiones y el diseño. El efecto se demuestra antes después y en comparación con un grupo sin tratamiento.

Los mecanismos de acción de la crioterapia no se conocen bien. Dado que no hay un componente inflamatorio comprobado en la fibromialgia, se ha postulado que la crioterapia mediante la reducción de los niveles de oxidantes puede reducir el daño muscular y acelerar la recuperación después de la actividad física normal. Como consecuencia, el dolor y la fatiga pueden mejorar sustancialmente la reducción de la sintomatología y mejorar la función física en estos pacientes. La crioterapia también alivia el estrés mediante la activación de las funciones neuroendocrinas y metabólicas y se sabe que en pacientes con fibromialgia el estrés es un componente importante [ [20](#) , [28](#) , [29](#) , [30](#) ].

El diseño cruzado permite que todos los sujetos que reciben el tratamiento en estudio actúen como su propio control. Este diseño es

generalmente eficiente, permitiendo tamaños de muestra más pequeños debido a la variabilidad reducida. Sin embargo, nos vimos afectados por diferencias significativas entre las respuestas del primer y segundo período en las dos medidas de resultado (dolor VAS y total FIQ). Es decir, los individuos no volvieron a la situación inicial después del primer tratamiento. El período de lavado no fue lo suficientemente largo como para asegurar la desaparición del efecto del tratamiento administrado en el primer período. No podríamos anticipar un resultado tan bueno de WBC. De hecho, basado en el estudio anterior de Bettoni et al. [ 22], esperábamos necesitar sesiones en días alternos, por lo tanto, una semana parecía una duración adecuada del período de lavado (tres veces la "vida media"). Los estudios futuros deben contemplar largos períodos de lavado en el diseño experimental para disminuir el impacto de los efectos de arrastre. A pesar de la barrera para incluir el período de cruce en la evaluación del efecto, las diferencias antes y después de la intervención, incluso después del período de lavado y la fase de control, son significativas en el grupo asignado a la intervención en primer lugar, lo que sugiere una relevancia Efecto residual de la crioterapia. Aunque un efecto placebo nunca se puede descartar por completo en un ensayo sin un comparador simulado, el efecto observado es muy pronunciado y duradero, lo que merece un estudio más a fondo. También, La consecuencia del efecto de arrastre es que el segundo período del grupo asignado inicialmente a la crioterapia no se puede agregar al brazo de control, pero esto no fue un problema importante, ya que las diferencias fueron lo suficientemente grandes como para ser detectadas, incluso con un número pequeño. de pacientes. Por otro lado, hubo un desequilibrio en la línea de base en uno de los puntos finales; para esto, el uso de modelos de regresión ajustada permitió obtener resultados independientes de la situación de referencia del paciente. Otra limitación importante de nuestro estudio fue el diseño abierto. No pudimos diseñar una terapia simulada adecuada con la cabina de WBC, ya que se desconoce la temperatura sobre la cual no hay un efecto terapéutico para usar como placebo. ya que las diferencias eran lo suficientemente grandes como para ser detectadas incluso con un pequeño número de pacientes. Por otro lado, hubo un desequilibrio en la línea de base en uno de los puntos finales; para esto, el uso de modelos de regresión ajustada permitió obtener resultados independientes de la situación de referencia del paciente. Otra limitación importante de nuestro estudio fue el diseño abierto. No pudimos diseñar una terapia simulada adecuada con la cabina de WBC, ya que se desconoce la temperatura sobre la cual no hay un efecto terapéutico para usar como placebo. ya que las diferencias eran lo suficientemente grandes como para ser detectadas incluso con un pequeño número de pacientes. Por otro lado, hubo un desequilibrio en la línea de base en uno de los puntos finales; para esto, el uso de modelos de regresión ajustada permitió obtener resultados independientes de la situación de referencia del paciente. Otra limitación importante de nuestro estudio fue el diseño

abierto. No pudimos diseñar una terapia simulada adecuada con la cabina de WBC, ya que se desconoce la temperatura sobre la cual no hay un efecto terapéutico para usar como placebo.

En resumen, y teniendo en cuenta las limitaciones del diseño del estudio, WBC durante 3 semanas parece producir un efecto beneficioso en comparación con ningún tratamiento de frío en términos de dolor e impacto de la enfermedad en la FM. El efecto puede durar más de una semana después de la terapia, pero deberá demostrarse en futuros estudios.

## Notas

### Expresiones de gratitud

El equipo de investigación agradece a las siguientes asociaciones de pacientes con FM: Asociación de Fibromialgia Fibrorivas, Rivas Vaciamadrid, Asociación de Fibromialgia Torrejón de Ardoz y Asociación de Fibromialgia Fibroparla, Parla, de Madrid, España.

### Contribuciones de autor

JR: estudio de diseño, análisis, verificación, interpretación y redacción. MJT: diseño de estudios, gestión de datos, interpretación y redacción. JS: estudio de diseño, gestión de datos y escritura. JH: estudio de diseño, gestión de datos y escritura. JS: estudio de diseño, escritura.

### Cumplimiento de las normas éticas.

### Conflicto de intereses

Nicolás Sansó M.: accionista Tecnología e innovación Médico-Estética. Javier Rivera: No hay conflictos de intereses. María José Tercero: no hay conflictos de intereses. Javier Salas: No hay conflictos de intereses. Julio Hernández: No hay conflictos de intereses. Cryosense es un medicamento desarrollado y promovido por Tecnología e Innovación Médico-Estética, SL

### Aprobación ética

La aprobación ética para este estudio se obtuvo en julio de 2016 del Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda (Madrid, España).

## Material suplementario

[296\\_2018\\_4176\\_MOESM1\\_ESM.docx](#) (17 kb)

Material complementario 1 (DOCX 17 KB)



## Referencias

1. 1.  
Cabo-Meseguer A, Cerda-Olmedo G, Trillo-Mata JL (2017) Fibromialgia: prevalencia, perfiles epidemiológicos y costos económicos. *Med Clin (Barc)* 149 (10): 441–448 [CrossRefGoogle Scholar](#)
2. 2.  
Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL et al (2010) Los criterios diagnósticos preliminares del American College of Rheumatology para la fibromialgia y la medición de la gravedad de los síntomas. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62 (5): 600–610 [CrossRefGoogle Scholar](#)
3. 3.  
Buskila D, Sarzi-Puttini P (2006) Biología y terapia de la fibromialgia. Aspectos genéticos del síndrome de fibromialgia. *Arthritis Res Ther* 8 (5): 218 [CrossRefGoogle Scholar](#)
4. 4.  
Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N et al (2012) Síndrome de fibromialgia: etiología, patogénesis, diagnóstico y tratamiento. *Pain Res Treat* 2012: 426130 [PubMedPubMedCentralGoogle Scholar](#)
5. 5.  
Talotta R, Bazzichi L, Di Franco M, Casale R y otros (2017) Un año en revisión 2017: fibromialgia. *Clin Exp Rheumatol* 35 (Suppl 105 (3): 6–12 [PubMedGoogle Scholar](#)
6. 6.  
Clauw DJ, Arnold LM, McCarberg BH (2011) La ciencia de la fibromialgia. *Mayo Clin Proc* 86 (9): 907–911 [CrossRefGoogle Scholar](#)
7. 7.  
Schmidt-Wilcke T, Diers M (2017) Nuevos conocimientos sobre la fisiopatología y el tratamiento de la fibromialgia. *Biomedicines* 5 (2): 22 [CrossRefGoogle Scholar](#)
8. 8.  
McLean SA, Williams DA, Harris RE, Kop WJ et al (2005) Relación momentánea entre la secreción de cortisol y los síntomas en pacientes con fibromialgia. *Arthritis Rheum* 52 (11): 3660–3669 [CrossRefGoogle Scholar](#)
9. 9.  
Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A et al (2001) La carga de enfermedades musculoesqueléticas en la población general de España: resultados de una encuesta nacional. *Ann Rheum Dis* 60 (11): 1040–1045 [CrossRefGoogle Scholar](#)

10. 10.

Rivera J, Rejas J, Esteve-Vives J, Vallejo M et al (2009) Utilización de recursos y costos de atención médica en pacientes con diagnóstico de fibromialgia en España. Clin Exp Rheumatol 27 (suplemento 56): S39 – S45 [PubMedGoogle Scholar](#)

11. 11.

Arnold LM, Choy E, Clauw DJ, Goldenberg DL et al (2016) Síndromes de fibromialgia y dolor crónico: un libro blanco que detalla los desafíos actuales en este campo. Clin J Pain 32 (9): 737–746 [CrossRefGoogle Scholar](#)

12. 12.

Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F et al (2017) EULAR revisó las recomendaciones para el tratamiento de la fibromialgia. Ann Rheum Dis 76 (2): 318–328 [CrossRefGoogle Scholar](#)

13. 13.

Cash E, Salmon P, Weissbecker I, Rebholz WN et al (2015) La meditación de atención plena alivia los síntomas de fibromialgia en mujeres: resultados de un ensayo clínico aleatorizado. Ann Behav Med 49 (3): 319–330 [CrossRefGoogle Scholar](#)

14. 14.

Ernst E, Fialka V (1994) ¿El hielo congela el dolor? Una revisión de la efectividad clínica de la terapia analgésica con frío. J Pain Symptom Manag 9 (1): 56–59 [CrossRefGoogle Scholar](#)

15. 15.

Gutiérrez H, Lavado I, Méndez S (2010) Revisión sistemática del efecto analgésico de la crioterapia en el tratamiento del dolor musculoesquelético. Rev Soc Esp Dolor 17 (5): 242–252 [CrossRefGoogle Scholar](#)

16. dieciséis.

Rose C, Edwards KM, Siegler J, Graham K et al (2017) La crioterapia de cuerpo entero como técnica de recuperación después del ejercicio: una revisión de la literatura. Int J Sports Med 38 (14): 1049–1060 [CrossRefGoogle Scholar](#)

17. 17.

Hirvonen HE, Mikkelsen MK, Kautiainen H, Pohjolainen TH et al (2006) Eficacia de diferentes crioterapias sobre el dolor y la actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide activa. Un ensayo controlado aleatorio simple ciego. Clin Exp Rheumatol 24 (3): 295–301 [PubMedGoogle Scholar](#)

18. 18.

Stanek A, Cholewka A, Gadula J, Drzazga Z et al. (2015) ¿Puede la crioterapia de cuerpo entero con procedimientos de kinesioterapia posteriores en cámara criogénica de tipo cerrado mejorar BASDAI, BASFI y algunos parámetros de movilidad de la columna y disminuir la

- intensidad del dolor en pacientes con espondilitis anquilosante? Biomed Res Int 2015: 404259 [CrossRefGoogle Scholar](#) 19. 19.
- Slattery K, Bentley D, Coutts AJ (2015) El papel de los sistemas oxidativos, inflamatorios y neuroendocrinológicos durante el ejercicio con estrés en atletas: implicaciones de la suplementación con antioxidantes en la adaptación fisiológica durante el entrenamiento físico intensificado. Sports Med 45 (4): 453–471 [CrossRefGoogle Scholar](#) 20. 20.
- Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Peloso PM et al (2008) Ejercicio para la fibromialgia: una revisión sistemática. J Rheumatol 35 (6): 1130–1144 [PubMedGoogle Scholar](#) 21. 21.
- Jones KD, Adams D, Winters-Stone K, Burckhardt CS (2006) Una revisión exhaustiva de 46 estudios de tratamiento con ejercicio en fibromialgia (1988–2005). Health Qual Life Outcomes 4:67 [CrossRefGoogle Académico](#) 22. 22.
- Bettoni L, Bonomi FG, Zani V, Manisco L. et al (2013). Efectos de 15 sesiones de crioterapia consecutivas en el rendimiento clínico de pacientes fibromiálgicos. Clin Rheumatol 32 (9): 1337–1345 [CrossRefGoogle Scholar](#) 23. 23.
- Gerard E. Dallal PD (2008) Randomization.com. <http://www.randomization.com> . Consultado el 15 de noviembre de 2017 24. 24.
- Rivera J, Gonzalez T (2004) El Cuestionario de Impacto de Fibromialgia: una versión validada en español para evaluar el estado de salud en mujeres con fibromialgia. Clin Exp Rheumatol 22 (5): 554–560 [PubMedGoogle Scholar](#) 25. 25.
- Vallejo MA, Rivera J, Esteve-Vives J (2010) Desarrollo de una herramienta de autoinforme para obtener un índice combinado de gravedad de la fibromialgia (ICAF). Health Qual Life Outcomes 8: 2 [CrossRefGoogle Scholar](#) 26. 26.
- Rivera J, Vallejo MA, Offenbacher M (2014) Clasificación de los pacientes con fibromialgia según la gravedad: el índice combinado de gravedad en la fibromialgia. Rheumatol Int 34 (12): 1683–1689 [CrossRefGoogle Scholar](#) 27. 27.

Alonso J, Prieto L, Anto JM (1995) La versión en español de la Encuesta de salud SF-36 (el cuestionario de salud SF-36): un instrumento para medir los resultados clínicos. Med Clin (Barc) 104 (20): 771–776 [Google Scholar](#)

28. 28.

Lombardi G, Ziemann E, Banfi G (2017) Crioterapia de cuerpo entero en deportistas: de la terapia a la estimulación. Una revisión actualizada de la literatura. Front Physiol 8: 258 [CrossRefGoogle Académico](#)

29. 29.

Lubkowska A, Dolegowska B, Szygula Z (2012) Crioestimulación de todo el cuerpo: posible tratamiento beneficioso para mejorar la capacidad antioxidante en hombres sanos: importancia del número de sesiones. PLoS One 7 (10): e46352 [CrossRefGoogle Scholar](#)

30. 30.

Lubkowska A, Szygula Z, Chlubek D, Banfi G (2011) El efecto del tratamiento prolongado de crioestimulación de todo el cuerpo con diferentes cantidades de sesiones sobre los niveles de citoquinas pro y antiinflamatorias elegidos en hombres sanos. Scand J Clin Lab Investig 71 (5): 419–425 [CrossRefGoogle Scholar](#)

## Información registrada

© El autor (es) 2018

**Acceso abierto** Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia internacional Creative Commons Attribution 4.0 ( <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> ), que permite el uso, la distribución y la reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que proporcione crédito apropiado para el (los) autor (es) original (es) y la fuente, proporciona un enlace a la licencia de Creative Commons e indica si se realizaron cambios.

## Sobre este artículo

[Marca de la cruz](#)

### Cita este artículo como:

Rivera, J., Tercero, MJ, Salas, Sansó M. et al. Rheumatol Int (2018) 38: 2243. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4176-0>

- **Recibido el** 22 de agosto de 2018.
- **Aceptado el** 12 de octubre de 2018
- **Primer en línea el** 23 de octubre de 2018
- **DOI** <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4176-0>
- **Nombre del editor** Springer Berlin Heidelberg

- **Imprimir ISSN0172-8172**
- **Online ISSN1437-160X**
- [Acerca de esta revista](#)
- [Reimpresiones y permisos](#)