

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

 **Facultat de Fisioteràpia**



“Estudio comparativo de los efectos del ejercicio físico de baja intensidad, de la estimulación magnética transcraneal y de la terapia con oxígeno hiperbárico en mujeres con fibromialgia. Ensayo clínico aleatorizado”

TESIS DOCTORAL

PROGRAMA DOCTORADO 3165

DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA

PRESENTADO POR:

Ruth Izquierdo Alventosa

DIRIGIDA POR:

Dra. Dña. Pilar Serra Añó

Dra. Dña. Marta Inglés de la Torre

Dra. Dña. Sara Cortés Amador

Valencia, Octubre 2021

Dra. Doña Pilar Serra Añó, Profesora Titular de la *Universitat de València*,
adscrita al *Departament de Fisioteràpia*,

Dra. Doña Marta Inglés de la Torre, Profesora Titular de la *Universitat de València*,
adscrita al *Departament de Fisioteràpia*,

Dña Sara Cortés Amador, Profesora Ayudante Doctora de la *Universitat de València*,
adscrita al *Departament de Fisioteràpia*,

HACEN CONSTAR:

Que el presente trabajo, titulado: “Estudio comparativo de los efectos del ejercicio físico de baja intensidad, de la estimulación magnética transcraneal y de la terapia con oxígeno hiperbárico en mujeres con fibromialgia. Ensayo clínico aleatorizado”, ha sido realizado bajo su dirección por Dña. Ruth Izquierdo Alventosa para optar al grado de Doctor por la *Universitat de València*.

Habiéndose concluido, y reuniendo a su juicio las condiciones de originalidad y rigor científico necesarias, autoriza su presentación para de que pueda ser defendida ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, expiden la presente documentación en Valencia a 13 de octubre de 2021.

MARIA PILAR
SERRA AÑO -
NIF:20833972C

Firmado digitalmente por
MARIA PILAR
SERRA AÑO -
NIF:20833972C

MARTA|
INGLES|DE
LA TORRE

Firmado digitalmente por
MARTA|INGLES|DE
LA TORRE
Fecha: 2021.10.13
10:48:41 +02'00'

SARA ISABEL|
CORTES|
AMADOR

Firmado digitalmente por SARA
ISABELCORTESAMADOR
Fecha: 2021.10.13 11:12:59 +02'00'

Fdo: Pilar Serra Añó

Fdo: Marta Inglés de la Torre

Fdo: Sara Cortés Amador

Agradecimientos

En primer lugar me gustaría agradecer a las personas que me apoyaron desde el principio y me han acompañado en todo momento durante estos años.

En especial a mis tres magníficas directoras, Pilar Serra, Marta Inglés y Sara Cortés, sin vosotras esto no habría sido posible.

Pilar, gracias por tu apoyo incondicional cada semana, por tus consejos, por haberme enseñado tanto y haber sacado lo mejor de mí. Marta, gracias por tu paciencia, por tu cariño, todas las palabras de ánimo y por todo el tiempo invertido en cada momento del estudio. Sara, gracias por haber sido mi guía durante tantos años y ayudarme a ver el lado de bueno de las cosas, gracias por ayudarme a ser mi mejor versión. Gracias a las tres por todos estos años, me habéis ayudado a crecer y mejorar, tanto a nivel profesional como personal, sin vosotras no lo habría conseguido

A Javier Chirivella, jefe, compañero y amigo. Gracias por facilitarme los medios para que la investigación fuera posible. Gracias por ayudarme y apostar por mí desde que nos conocimos.

A Lucía, Àngels y Begoña por vuestra dedicación y acompañarme en las madrugadas.

A todas las participantes que me dieron la oportunidad de poder conocer y aprender tanto de la fibromialgia o como alguna lo llama "la magia". Gracias por compartir vuestro tiempo conmigo. Agradezco también a la asociación AVAFI por ayudarme a iniciar la investigación.

A mis compañeros de fundación FIVAN, gracias por vuestro apoyo, con vosotros todo es más fácil, pero sobre todo a mis incondicionales Carmen, Chantal y M^a José.

A Borja, por haber sustituido en algunos momentos la arquitectura por la fisioterapia, me has ayudado en todo momento, has dejado muchas cosas por apoyarme y hemos crecido juntos en este proceso.

A mis amigas, María, Lucía y Paula que pese a los momentos que no hemos estado juntas seguáis ahí.

A mis padres por estar siempre, por vuestro cariño, vuestra paciencia y vuestros consejos. Y por último a mis abuelos, quienes me han enseñado a no rendirme y me han dado tanto durante sus vidas.

Gracias.

Prefacio

El presente documento comprende la tesis doctoral realizada por Ruth Izquierdo Alventosa, en el marco del programa de doctorado en Fisioterapia, código 3165, de la *Universitat de València*, R.D. 99/2011. Las supervisoras de esta investigación son la Dra. Pilar Serra Añó, la Dra. Marta Inglés de la Torre y la Dra. Sara Cortés Amador.

Esta tesis nace del proyecto titulado “Estudio de la efectividad de la estimulación magnética transcraneal y la cámara hiperbárica en mujeres con fibromialgia. Ensayo clínico aleatorizado” que fue aprobado por el comité Ético de la *Universitat de València* (H1548771544856) (Anexo I), y se ha realizado de acuerdo con las normas éticas establecidas en la declaración de Helsinki de 1964 y sus modificaciones posteriores o normas éticas comparables.

El proyecto ha sido posible gracias al convenio entre la *Universitat de València*, *Estudi General, E-Medika Chambers*, SL y la Fundación FIVAN, con el objetivo de conocer la efectividad tanto de la terapia con oxígeno hiperbárico, como de la estimulación magnética transcraneal, no habiendo recibido ninguna financiación o subvención para su realización.

Índice

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. MARCO TEÓRICO	31
1.1 Introducción al síndrome de la fibromialgia	31
1.1.1 Concepto	31
1.1.2 Etiología	32
1.1.3 Evolución del concepto de fibromialgia y criterios diagnósticos	35
1.1.4 Epidemiología.....	40
1.1.5 Impacto de la fibromialgia en la dimensión física de la persona.....	41
1.1.6 Impacto de la fibromialgia en la dimensión psicológica de la persona.....	42
1.1.6.1 Catastrofización ante el dolor.....	42
1.1.6.2 Aceptación del dolor y calidad de vida	42
1.1.6.3 Satisfacción con la vida.....	43
1.1.7 Repercusión de la fibromialgia en la sociedad	44
1.2 Estrategias de intervención en personas con fibromialgia	45
1.2.1 Abordaje terapéutico tradicional.....	45
1.2.2 Nuevas líneas de tratamiento	47
1.2.2.1 Terapia con oxígeno hiperbárico.....	47
1.2.2.2 Estimulación magnética transcraneal.....	49
1.3 Objetivos	53

Índice de contenidos

2. PROCEDIMIENTO GENERAL	59
2.1 Diseño del estudio	59
2.2 Participantes	61
2.3 Materiales y métodos	65
2.3.1 Protocolos de intervención.....	65
2.3.2 Protocolos de valoración.....	71
2.3.2.1 Valoración del dolor y de la dimensión física	71
2.3.2.2 Valoración de la dimensión psicológica	76
2.3.2.3 Valoración de la excitabilidad cortical.....	77
2.3.2.4 Valoración de la aceptación del dolor y la calidad de vida.....	79
2.3.2.5 Valoración de la satisfacción con la vida	80
2.4 Análisis estadístico	81
3. RESULTADOS	85
3.1 Estudio I: El ejercicio físico de baja intensidad mejora la catastrofización ante el dolor y otros aspectos psicológicos y físicos en mujeres con fibromialgia	85
3.2 Estudio II: Comparativa de la eficacia de un tratamiento con oxígeno hiperbárico a baja presión y del ejercicio físico en mujeres con fibromialgia	89
3.3 Estudio III: Comparativa sobre la eficacia de la estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia y el ejercicio físico en mujeres con fibromialgia	95

Índice de contenidos

4. DISCUSIÓN	101
4.1 Estudio I: El ejercicio físico de baja intensidad mejora la catastrofización ante el dolor y otros aspectos psicológicos y físicos en mujeres con fibromialgia	103
4.2 Estudio II: Comparativa de la eficacia de un tratamiento con oxígeno hiperbárico a baja presión y del ejercicio físico en mujeres con fibromialgia ...	109
4.3 Estudio III: Comparativa sobre la eficacia de la estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia y el ejercicio físico en mujeres con fibromialgia	117
5. LIMITACIONES	125
6. CONCLUSIONES	127
7. REFERENCIAS	133
8. ANEXOS	149
8.1 Anexo I: Aprobación comité de ética	149
8.2 Anexo II: Texto para el reclutamiento de participantes vía WhatsApp y correo electrónico	151
8.3 Anexo III: Documento informativo estudio y consentimiento informado	153
8.4 Anexo IV: Documento revocación consentimiento informado	157
8.5 Anexo V: Copia original Estudio I	159
8.6 Anexo VI: Copia original Estudio II	175
8.7 Anexo VII: Copia original Estudio III	189

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de las participantes.....	62
Figura 2. Mujeres del estudio realizando programa de ejercicio de baja intensidad ...	66
Figura 3. a. Participante preparándose para recibir HBOT. b. Participante dentro de la cámara hiperbárica recibiendo HBOT	69
Figura 4. Participante recibiendo HF-TMS en M1.....	70
Figura 5. a. Participante realizando 6MWT. b. Pasillo de 15 metros indicado con marcas para 6MWT.....	73
Figura 6. Participante realizando prueba de equilibrio del SPPB a. pies juntos, b. semi-tándem, c. tándem	74
Figura 7. Participante realizando 5STST.....	75
Figura 8. Ejemplo de valoración del UMR en una participante	78
Figura 9. Puntuación del rendimiento físico en los grupos estudiados antes y después de las intervenciones	93
Figura 10. Efectos del tratamiento sobre las variables relacionadas con el acondicionamiento físico en los grupos estudiados antes y después de las intervenciones.....	97
Figura 11. Efectos del tratamiento sobre las variables relacionadas con las emociones en los grupos estudiados antes y después de las intervenciones	98

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estudio I	XXI
Tabla 2. Estudio II	XXII
Tabla 3. Estudio III	XXII
Tabla 4. Criterios diagnósticos de fibromialgia 2016.....	39
Tabla 5. Programa de ejercicio de baja intensidad	68
Tabla 6. Efecto de la intervención sobre los constructos psicológicos, la percepción del dolor y la calidad de vida.	86
Tabla 7. Efecto de la intervención en la condición física de las participantes	88
Tabla 8. Efecto de las intervenciones sobre el dolor y el umbral del dolor a la presión	90
Tabla 9. Efecto de las intervenciones sobre la resistencia y la capacidad funcional y el umbral motor en reposo.....	92
Tabla 10. Efectos del ejercicio físico de baja intensidad y de la estimulación magnética transcraneal sobre el dolor y el impacto de la fibromialgia	96

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- 4mGST** Prueba de velocidad de 4 metros marcha
del inglés: *4 meters Gait Speed Test*
- 5STST** Prueba de levantarse y sentarse 5 veces
del inglés: *5 Sit To Stand Test.*
- 6MWT** Prueba de 6 minutos marcha
del inglés: *6 Minutes Walking Test*
- ACR** Colegio Americano de Reumatología
del inglés: *American College of Rheumatology*
- ATA** Atmósfera Absoluta
- BDI-II** Inventario de Depresión de Beck-Segunda Edición
del inglés: *Beck Depression Inventory-Second Edition*
- CG** Grupo Control
del inglés: *Control Group*
- COMT** Catecolamina metiltransferasa
- CPAQ-FM** Cuestionario de Aceptación de dolor Crónico en Fibromialgia
del inglés: *Fibromyalgia Chronic Pain Acceptance Questionnaire*
- CRH** Corticotropina
- DE** Desviación Estándar
- DLPFC** Corteza Prefrontal Dorsolateral
del inglés: *Dorsolateral Prefrontal Cortex*
- EF** Ejercicio Físico
- EVA** Escala Visual Analógica
- FC** Frecuencia Cardíaca
- FIQR** Cuestionario Revisado de Impacto de la Fibromialgia
del inglés: *Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire*
- FIQR-PF** Función Física-Cuestionario Revisado de Impacto de la Fibromialgia
del inglés: *Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire-Physical Function*
- FM** Fibromialgia
- HADS** Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria
del inglés: *Hospital Anxiety and Depression Scale*
- HBG** Grupo terapia con oxígeno Hiperbárico
del inglés: *Hyperbaric oxygen therapy Group*

Índice de abreviaturas

HBOT	Terapia de Oxígeno Hiperbárico del inglés: <i>Hyperbaric Oxygen Therapy</i>
HF-TMS	Estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia del inglés: <i>High Frequency Transcranial Magnetic Stimulation</i>
M1	Corteza motora primaria
NO	Oxído Nítrico
O₂	Oxígeno
PCS	Escala de catastrofismo ante el dolor del inglés: <i>Pain Catastrophizing Scale</i>
PEG	Grupo Ejercicio Físico del inglés: <i>Physical Exercise Group</i>
PEM	Potencial Evocado Motor
PPT	Umbral de Dolor a la Presión del inglés: <i>Pain Pressure Threshold</i>
PSS-10	Escala de Estrés Percivido-10 del inglés: <i>Perceived Stress Scale-10</i>
rTMS	Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva del inglés: <i>Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation</i>
SC	Sensibilización central
SNP	Polimorfismo de nucleótido simple, del inglés: <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SPPB	Batería Corta de Rendimiento Físico del inglés: <i>Short Physical Performance Battery</i>
SS	Severidad de los Síntomas
SWLS	Escala de Satisfacción con la Vida del inglés: <i>Satisfaction with Life scale</i>
TMS	Estimulación Magnética Transcraneal del inglés: <i>Transcranial Magnetic Stimulation</i>
TMSG	Grupo Estimulación Magnética Transcraneal del inglés: <i>Transcranial Magnetic Stimulation Group</i>
UMR	Umbral motor de reposo
VO₂ máx.	Volumen máximo de oxígeno
WPI	Índice de dolor generalizado del inglés: <i>Widespread Pain Index</i>

ÍNDICE DE ESTUDIOS

La tesis que se presenta a continuación, se acoge a la modalidad por compendio de publicaciones. Los artículos que conforman el documento han sido publicados durante los años del programa de doctorado y se engloban dentro de una misma línea de investigación. Todos los resultados fueron publicados en revistas indexadas en el *Journal Citation Reports* de la *Web of Knowledge* durante los años 2020 y 2021, cuyo factor de impacto, cuartil y área de conocimiento se muestran a continuación.

Estudio I: *Low-Intensity Physical Exercise Improves Pain Catastrophizing and Other Psychological and Physical Aspects in Women with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial.*

Revista: *International Journal of Environmental Research and Public Health.*

ISSN: 1660-4601

DOI: 10.3390/ijerph17103634

Tabla 1. **Estudio I**

Categoría		Public, environmental & occupational health	
Factor de impacto	Ranking	Cuartil	Percentil de factor de impacto
2,849	58/193	2	55,578

Índice de estudios

Estudio II: *Comparative study of the effectiveness of a low-pressure hyperbaric oxygen treatment and physical exercise in women with fibromyalgia: randomized clinical trial.*

Revista: *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.*

ISSN: 1759-720X

DOI: 10.1177/1759720X20930493

Tabla 2. **Estudio II**

Categoría		Rheumatology	
Factor de impacto	Ranking	Cuartil	Percentil de factor de impacto
5,043	5/32	1	85,938

Estudio III: *Effectiveness of High-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation and Physical Exercise in Women with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial*

Revista *Physical Therapy*

ISSN: 0031-9023

DOI: 10.1093/ptj/pzab159

Tabla 3. **Estudio III**

Categoría		Rehabilitation	
Factor de impacto	Ranking	Cuartil	Percentil de factor de impacto
3,140	8/68	1	88,971

RESUMEN

Introducción: La fibromialgia (FM) es un síndrome complejo que se caracteriza por dolor crónico difuso y generalizado en el sistema musculoesquelético, acompañado de otros síntomas, tales como fatiga, alteraciones del sueño, parestesias y rigidez articular. Estos síntomas provocan una disminución de la capacidad funcional y, en consecuencia, de la calidad de vida de la persona afectada. En este síndrome también se ven alteradas la dimensión emocional en aspectos como la ansiedad, depresión y estrés.

La manifestación clínica más común que presentan las personas que sufren FM es el dolor, con una disminución de su umbral, acompañado de hiperalgesia y alodinia. Estas características se han relacionado con alteraciones de los mecanismos de sensibilización central.

En la actualidad, aunque se desconoce la causa de la FM, la evidencia sugiere que su etiología y fisiopatogenia puede ser multifactorial. Así, se ha relacionado con traumas físicos y/o psicológicos, con disfunción de los procesos neurales, alteraciones funcionales del cerebro, neuroinflamación y estrés oxidativo. Otros factores que se asocian son genéticos y ambientales, como el estrés.

Los criterios diagnósticos han ido evolucionando conforme se ha ido conociendo el síndrome, hasta llegar a los criterios diagnósticos descritos por la *American College of Rheumatology* (ACR) en 2016 que son los que se utilizan actualmente.

La incidencia de la FM para los hombres es de 6,88 casos nuevos por cada 1000 personas/ año y para las mujeres de 11,28 por cada 1000 personas/ año. La franja de edad con mayor prevalencia es entre 45-50 años.

Resumen

La FM tiene un gran impacto en la persona que la padece, haciendo que presente alteraciones en la dimensión física: disminución de fuerza, flexibilidad, velocidad, agilidad, equilibrio, capacidad aeróbica, capacidad funcional y presencia de fatiga inducida, lo que lleva a un mal acondicionamiento físico. La dimensión psicológica también se ve afectada en estas personas: ansiedad, depresión, estrés y catastrofización ante el dolor. Otras alteraciones que presentan las personas con FM son cambios en la corteza motora, mala aceptación del dolor y mala calidad de vida; por tanto, su satisfacción con la vida se ve disminuida. Además del impacto a nivel personal, la FM tiene un gran impacto en la sociedad, suponiendo un gasto económico muy elevado, debido a los gastos directos e indirectos que genera.

Los tratamientos para personas con FM son principalmente farmacológicos, pero muchos de ellos presentan efectos secundarios y además suelen generar un rechazo en la persona que los toma, por lo que se buscan otras estrategias de intervención no farmacológicas, siendo el ejercicio físico (EF) la terapia, cuyos beneficios han mostrado mayor evidencia. Así, se ha visto que el EF reduce la sintomatología de las personas con FM, como el dolor, la fatiga, el estrés, la ansiedad y la depresión. Sin embargo, hasta la fecha no se ha estudiado el efecto de un protocolo consistente en ejercicio combinado de baja intensidad, más adaptado a las posibilidades físicas de las personas con FM, sobre la catastrofización ante el dolor y aceptación del dolor en mujeres con FM. El dolor generalizado o la fatiga que suelen padecer estas pacientes suele dificultar la realización de ejercicio físico incluso de baja intensidad, por lo que la adherencia a este tipo de tratamiento puede verse comprometida.

Resumen

En este sentido, las nuevas tecnologías y los avances científicos aportan nuevas líneas de intervención pasivas en el ámbito de la FM. Dos intervenciones prometedoras son la terapia con oxígeno hiperbárico (HBOT) y la estimulación magnética transcraneal (TMS). Ambas técnicas utilizan medios físicos como tratamiento, la primera combina oxígeno (O₂) puro con un ambiente presurizado y la segunda hace uso de un campo electromagnético para inducir un campo eléctrico en el cuerpo, estimulando la corteza cerebral mediante pulsos que pasan fácilmente desde el cráneo al cerebro. Se ha demostrado que las dos técnicas disminuyen el dolor, principal síntoma del FM; sin embargo, hasta la fecha, no se ha estudiado su repercusión en la fatiga o en aspectos psicológicos, ni se han comparado con una intervención con ejercicio físico.

Objetivos: Analizar la efectividad de EF de baja intensidad, la HBOT y la TMS sobre el dolor, la fatiga, el acondicionamiento físico, la dimensión psicológica, el UMR, la aceptación del dolor, la calidad de vida y la satisfacción con la vida en mujeres con fibromialgia.

Métodos: Se llevó a cabo un estudio controlado aleatorizado, que fue revisado y aprobado por parte del Comité de Ética de la *Universitat de València* con número de procedimiento H154811544856 y se incluyó en *ClinicalTrials.gov* con el identificador NCT03801109. Un total de 66 mujeres, diagnosticadas de FM según los criterios de la ACR 2016, fueron asignadas aleatoriamente en cuatro grupos: grupo ejercicio físico de baja intensidad (PEG, n= 16), grupo terapia con O₂ hiperbárico (HBG, n= 17), grupo estimulación magnética transcraneal (TMSG, n= 17) y grupo control (CG, n= 16). Los protocolos de intervención consistieron en: i) PEG= 16 sesiones de ejercicio físico de baja intensidad de 60 minutos de duración, dos sesiones por semana. ii) HBG= 40

Resumen

sesiones de tratamiento con O₂ hiperbárico a baja presión, de 90 minutos de duración, 5 sesiones por semana a una presión 1,45 ata. iii) TMSG= 10 sesiones de TMS de alta frecuencia (HF-TMS) en corteza motora primaria de 20 minutos de duración con un total de 3000 pulsos por sesión, 5 días por semana. iv) CG = ausencia de tratamiento. Todas las participantes fueron valoradas antes y después de cada tratamiento. Las variables valoradas fueron dolor, dimensión física y dimensión psicológica, así como excitabilidad cortical, aceptación del dolor, calidad de vida y satisfacción con la vida. Para valorar el dolor se utilizaron: la escala visual analógica (EVA) y el umbral de dolor a la presión (PPT). En cuanto a la dimensión física, se utilizaron varias pruebas: prueba de 6 minutos marcha (6MWT), para valorar la resistencia y capacidad funcional; escala de Borg-10, para la fatiga percibida tras 6MWT; *Short Physical Performance Battery* (SPPB), para valorar el rendimiento físico, y dentro de esta batería de pruebas, se utilizaron las dos subpruebas: levantarse y sentarse 5 veces de una silla (5STST), para valorar la potencia de miembros inferiores y la subprueba 4 metros marcha (4mGST), para valorar la velocidad de marcha. En la dimensión psicológica, se utilizaron las siguientes escalas: *Beck Depression Inventory-Second Edition* (BDI-II), para valorar la depresión; *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), para medir la ansiedad; *Perceived Stress Scale-10* (PSS-10), para evaluar el estrés y *Pain Catastrophizing Scale* (PCS), para valorar la catastrofización ante el dolor. La excitabilidad cortical, se midió mediante el umbral motor de reposo (UMR). Para la aceptación del dolor se utilizó el *Fibromyalgia Chronic Pain Acceptance Questionnaire* (CPAQ-FM) y la calidad de vida fue valorada con el cuestionario *Revised Fibromyalgia Impact*

Resumen

Questionnaire (FIQR). La satisfacción con la vida se valoró mediante la escala *Satisfaction with Life scale* (SWLS).

Resultados: Los datos presentados son los que se obtuvieron en cada uno de los estudios tras realizar la investigación. Cuando estudiamos la efectividad del EF de baja intensidad (Estudio I), se observó una mejora significativa en todas las variables estudiadas, tanto en las psicológicas (i.e. catastrofización ante el dolor, ansiedad, depresión y estrés), como en el dolor (i.e. aceptación del dolor y PPT), calidad de vida y acondicionamiento físico (i.e. capacidad funcional autopercebida, resistencia y capacidad funcional, potencia y velocidad) en el PEG después de la intervención ($p < 0,05$). Por el contrario, el CG no mostró mejoras en ninguna variable, incluso mostraron peores valores para el PPT medio ($p < 0,05$). Al comparar la efectividad de la HBOT con el EF de baja intensidad (Estudio II), el dolor percibido y la fatiga inducida mejoraron significativamente solamente en el HBG ($p < 0,05$) a diferencia de lo que ocurrió con el PEG y el CG. El PPT, la resistencia y la capacidad funcional y el rendimiento físico mejoraron significativamente tras ambas intervenciones ($p < 0,05$). Sin embargo, la excitabilidad cortical no mejoró en ninguno de los tratamientos ($p > 0,05$). Cuando comparamos la efectividad de la HF-TMS con la del EF de baja intensidad (Estudio III), el TMSG mejoró significativamente en todas las variables estudiadas tras la intervención ($p < 0,05$), excepto en la satisfacción con la vida, mientras que el PEG mejoró en el PPT medio, el impacto de la FM sobre la vida diaria percibido y la calidad de vida, la resistencia y la capacidad funcional, la velocidad y la potencia, la ansiedad, la depresión y el estrés ($p < 0,05$). El CG no mostró mejoras en ninguna variable ($p > 0,05$).

Resumen

Conclusiones: El programa de EF mejora significativamente las variables psicológicas, como catastrofización ante el dolor, así como las relacionadas con la ansiedad, depresión y el estrés. También mejora las variables relacionadas con el dolor, la calidad de vida y el acondicionamiento físico, tanto el real como el autopercebido. Por otro lado, la HBOT mejora el dolor percibido, así como el umbral de dolor, pero en este caso únicamente del glúteo y el epicóndilo. Además, mejora el rendimiento físico, la resistencia, la capacidad funcional y la fatiga, sin embargo no genera cambios ni en la frecuencia cardíaca ni en la saturación de oxígeno. Esta terapia es más efectiva que el EF en cuanto al dolor percibido, la fatiga y la distancia recorrida, aunque el protocolo de EF es más efectivo en la mejoría del umbral de dolor y en el rendimiento físico. Ningún protocolo provocó cambios significativamente estadísticos en el UMR. Finalmente, la HF-TMS, también mejora significativamente el dolor percibido, así como su umbral; además, mejora la calidad de vida y su impacto sobre la vida diaria, también mejora el acondicionamiento físico real y el autopercebido. Asimismo, con esta terapia mejoran las variables relacionadas con la esfera emocional. Todas estas mejorías superan las del EF, a excepción del umbral de dolor medio y la velocidad. Sin embargo, ninguna intervención consiguió una mejora significativa de la satisfacción con la vida.

Marco teórico

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción al síndrome de la fibromialgia

1.1.1 Concepto

La fibromialgia (FM) es un síndrome complejo que se caracteriza por dolor crónico difuso y generalizado en el sistema musculoesquelético, acompañado de fatiga, alteraciones del sueño, parestesias y rigidez articular. Estos síntomas provocan una disminución de la capacidad funcional y, en consecuencia, de la calidad de vida de la persona afectada¹⁻⁴. La prevalencia es mayor en mujeres mayores de 50 años y en personas que viven en ámbitos rurales, así como en situaciones de vulnerabilidad económica y educativa⁵.

Este síndrome no sólo conlleva afectación en la dimensión física de la persona, sino que también se ven alteradas la dimensión emocional y la cognitiva⁶. De este modo, la ansiedad, la depresión y el estrés^{7,8}, junto con problemas de atención, memoria, flexibilidad cognitiva e inhibición son síntomas asociados a la fibromialgia⁹.

La manifestación clínica más común que presentan las personas que sufren FM es el dolor. Así, se ha descrito una disminución del umbral de dolor, acompañado de hiperalgesia (respuesta exagerada ante un estímulo doloroso) y alodinia (respuestas dolorosas aun cuando el estímulo es indoloro)^{10,11}. Estas características se han relacionado con alteraciones de los mecanismos de sensibilización central (SC)¹², tal y como se explicará en el siguiente apartado.

1.1.2 Etiología

En la actualidad, aunque se desconoce la causa de la FM, la evidencia sugiere que su etiología y fisiopatogenia pueden ser multifactoriales¹³. En ocasiones, el diagnóstico de FM debuta después de haber sufrido traumas físicos (accidentes de tráfico, fracturas, abuso físico, infecciones víricas)¹⁴⁻¹⁶, traumas psicológicos (enfermedad mental, pérdida y duelo, shock, abuso emocional, abuso sexual, intimidación)¹⁴⁻¹⁶, o cargas y responsabilidades que generan estrés (cuidar de un familiar enfermo, problemas laborales o financieros)^{14,17}.

Se ha relacionado la FM con una disfunción de los procesos neurales, acompañada de alteraciones en las neuroimágenes¹⁴, además de alteraciones funcionales del cerebro¹⁸, neuroinflamación y estrés oxidativo. También se han asociado otros factores genéticos y ambientales, entre los cuales destaca el estrés¹⁴.

La disfunción de los procesos neurales se debe principalmente a una alteración de los mecanismos de la SC en personas con FM^{14,19-21}. La SC consiste, en un aumento de la función de las neuronas y los circuitos de las vías nociceptivas, causado por un aumento de la excitabilidad de las membranas y la eficacia sináptica, junto a la reducción de la actividad de las vías de inhibición del dolor. Estas modificaciones en los circuitos neuronales son una manifestación de los cambios que se producen en la plasticidad de la corteza somatosensorial, en respuesta a un aumento de la actividad, la inflamación y la lesión neuronal que se producen en las vías del dolor²². Esto último se ha demostrado mediante neuroimagen, donde se observa hiperperfusión en el área somatosensorial en personas con FM, así como una disminución de la actividad de la corteza frontal,

cingulada, temporal medial (i.e. amígdala y circunvolución parahipocampal) y cerebelosa, relacionada con hipoperfusión²³.

En cuanto a las alteraciones funcionales del cerebro, se ha hallado que en las personas con FM hay una excitabilidad corticoespinal disminuida, que se evidencia cuando se valora el umbral motor en reposo (UMR) mediante estimulación magnética transcraneal (TMS, del inglés *Transcranial Magnetic Stimulation*). Asimismo, se han descrito déficits en la modulación intracortical relacionados con déficits en los mecanismos de los GABAérgicos y glutamatérgicos, que a su vez están correlacionados con la fatiga, la catastrofización ante el dolor y la depresión en FM¹⁸.

A los cambios de la actividad cerebral y las alteraciones funcionales que presentan las personas con FM, es necesario añadir la neuroinflamación¹⁴. La neuroinflamación se ha relacionado sobre todo con los mastocitos, células reguladoras esenciales en la modulación de procesos inflamatorios y relacionadas asimismo con la modulación de la actividad neural y la nocicepción. Así, se ha descrito que las personas con FM presentan un mayor número de mastocitos con respecto a la población sana, lo cual se ha relacionado con un aumento del estado inflamatorio y anomalías en las fibras nerviosas relacionadas con la sensibilidad periférica y central²⁴. Esta proliferación de mastocitos parece estar mediada por la hormona corticotropina (CRH), y conduce a la secreción de citoquinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6, y TNF²⁵ que, junto con quimiocinas como la IL-8 contribuyen a un mayor proceso inflamatorio en el sistema nervioso central²⁶.

Otra etiopatogenia que podría explicar la FM es el estrés oxidativo, el cual se ha demostrado que puede ser un factor que desencadene dolor y fatiga¹⁴. Así, se

ha sugerido que las personas con FM presentan un mayor estrés oxidativo con una disminución de la coenzima antioxidante Q10²⁷, lo cual estaría relacionado con los dolores de cabeza, depresión y fatiga que acompañan a la FM¹⁴.

Respecto a los factores genéticos, un tercio de las personas con FM tiene algún familiar cercano, normalmente una mujer, que está afectado de una forma muy similar²⁸. Son varias las alteraciones génicas que podrían estar involucradas en la patología de la FM¹⁴:

- Vinculación con la región del cromosoma 17p11.2-q11.2.
- Vinculación con la región del receptor de serotonina 2A del cromosoma 13.
- Vinculación con la región del antígeno leucocitario humano del cromosoma 6.
- Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, del inglés *Single Nucleotide Polimorphism*) asociados a la región reguladora del gen transportador de serotonina 5-HTT
- Vinculación con los genes de la catecolamina metiltransferasa (COMT).
- Asociación negativa con el SNP COMT val158met.
- Asociación con el SNP Ser9Gly del receptor de la dopamina D-3.
- SNPs relacionados con la subunidad beta 3 del receptor del ácido gamma-aminobutírico, los receptores de aminas traza y la proteína de unión a guanilato 1.

Dentro de los factores ambientales, el estrés parece ser uno de los principales desencadenantes de la FM. Esto se debe a que las personas con FM presentan un nivel de cortisol aumentado por la noche, alterando el ritmo circadiano²⁵. Además el principal mediador a la respuesta del estrés es la ya mencionada

CRH, la cual a su vez puede desencadenar la neuroinflamación previamente nombrada. La CRH se encuentra elevada en el líquido cefalorraquídeo de las personas con FM y se asocia al dolor¹⁴.

1.1.3 Evolución del concepto de fibromialgia y criterios diagnósticos

El concepto de FM ha sido descrito a lo largo de la historia por varios autores y poco a poco ha ido evolucionando hasta la actualidad. En 1642, Baillou²⁹ describió por primera vez la FM, con el nombre de “reumatismo muscular”, aunque no fue hasta 1904 cuando Gowers³⁰ acuñó el término “fibrositis” para describir un dolor que aparecía al tocar determinados músculos con las yemas de los dedos, atribuyéndolo a una inflamación en el tejido fibroso. Gowers³⁰, añadió que, además de la existencia de dolor espontáneo e hipersensibilidad a la presión, había asociados otros signos y síntomas, como la presencia de fatiga, alteraciones del sueño y empeoramiento de los síntomas con el agua fría y sobreesfuerzo. Sin embargo, la teoría de la inflamación del tejido fibroso fue rechazada cuando se realizaron biopsias del tejido muscular y no se observó evidencia alguna de inflamación³⁰.

La primera vez que se utilizó el término que actualmente conocemos como fibromialgia (“*fibro*” = del latín, tejido fibroso), (“*mio*” = del griego, músculo) y (“*algia*” = del griego, dolor) fue en 1976 por Hensch³¹, definiendo este síndrome como una forma de reumatismo no articular³². Un año después, en 1977, Smythe y Moldofsky³³ continuaron con el trabajo de Hensch y propusieron la primera medida para evaluar el síndrome de FM. En su trabajo “*Two contributions to understanding of the fibrositis syndrome*”, describieron la enfermedad y propusieron criterios diagnósticos que se basaban en dos aspectos clave: sueño no reparador y puntos sensibles al dolor.

A pesar de reconocer el sueño no reparador, la fatiga y el dolor generalizado como características propias para el diagnóstico de la FM, no se elaboraron recomendaciones ni se diseñó una metodología precisa para la evaluación de dichas condiciones. Sin embargo, sí que se definió el recuento de los llamados “*tender points*” de forma explícita, es decir, era indispensable presentar 12 de 14 lugares anatómicos positivos para la sensibilidad, mediante la palpación digital. Esto podría explicar por qué se ha considerado a los *tender points* durante tantos años como la característica más importante para el diagnóstico de la FM³¹.

En 1981, la comunidad médica empezó a aceptar este síndrome como “fibrositis” o “fibromialgia” y se introdujeron nuevos criterios para su diagnóstico:

1. Criterios obligatorios:

- Presencia de dolor o rigidez en tres áreas anatómicas durante al menos 3 meses.
- Ausencia de causas que expliquen la condición.

2. Criterios principales:

- Presencia de al menos cinco puntos sensibles típicos y consistentes.

3. Criterios menores:

- Modificación de los síntomas por la actividad física (inactividad agrava, actividad mejora).
- Modificación de los síntomas por el clima (clima frío y húmedo empeora y el clima cálido alivia).
- Factor tiempo (empeoramiento por la mañana o noche).
- Agravamiento de los síntomas por ansiedad o estrés.
- Falta de sueño.
- Fatiga o cansancio general.
- Dolor de cabeza crónico.
- Síndrome del intestino irritable.
- Hinchazón subjetiva.
- Entumecimiento.

Para poder establecer el diagnóstico definitivo de FM, la persona debía presentar los dos criterios obligatorios, el criterio principal y al menos tres criterios menores. Si la persona sólo presentaba tres o cuatro puntos sensibles, entonces debía cumplir cinco criterios menores³⁴.

En 1990, después de que la Asociación Médica Americana aceptara la FM como enfermedad, el *American College of Rheumatology* (ACR) describió los primeros criterios diagnósticos de la FM, a través de los cuales se estableció que las personas con FM debían presentar dolor generalizado y, al menos, 11 de los 18 puntos dolorosos o *tender points*³⁵.

En el año 1992, la Organización Mundial de la Salud definió la FM como un diagnóstico diferenciado, enmarcado como patología reumática de partes blandas³⁶.

Durante 20 años, los criterios aplicados fueron los de la ACR 1990, pero la exploración exclusiva de los puntos dolorosos o *tender points* como estrategia diagnóstica, hacía que aproximadamente un 25% de las personas con FM quedaran excluidas del diagnóstico³. Asimismo, el uso de estos criterios hacía que se diagnosticara a más mujeres que a hombres, debido a que las mujeres suelen presentar mayor número de puntos³⁷ y a personas con niveles de dolor elevado (dolor en la totalidad del cuerpo y sensibles en 11 de los 18 *tender points*), quedando fuera personas con menos dolor³⁸.

Por ello, en 2010, se publicaron nuevos criterios de evaluación. Estos nuevos criterios diagnósticos incluían el índice de dolor generalizado (WPI, del inglés *Widespread Pain Index*), que puntuaba de 0 a 19 y una escala de severidad de los síntomas (SS), que puntuaba de 0 a 12. Estos criterios eran evaluados por el

médico de referencia y se consideraba que una persona padecía FM cuando cumplía los siguientes tres criterios:

1. ($WPI \geq 7$ y $SS \geq 5$ ó WPI 3-6 y $SS \geq 9$)
2. Presenta los síntomas de forma similar al menos durante 3 meses
3. El paciente no tiene otra patología que pueda explicar el dolor³

Un año más tarde, en 2011 se revisaron los criterios y se eliminó la estimación del médico de la extensión de los síntomas somáticos. La escala se convirtió en autoadministrada y los síntomas somáticos fueron sustituidos por la existencia de los síntomas: dolor de cabeza, dolor o calambres en la parte baja del abdomen y depresión. Los 3 criterios para el diagnóstico final eran como los del 2010, así como las puntuaciones:

1. ($WPI \geq 7$ y $SS \geq 5$ ó WPI 3-6 y $SS \geq 9$)
2. Presenta los síntomas de forma similar al menos durante 3 meses
3. El paciente no tiene otra patología que pueda explicar el dolor³⁷

Finalmente, en 2016 fueron revisados los criterios de 2010/2011 ([Tabla 4](#)). La valoración de WPI cambió y, en lugar de contar zonas, estas se agruparon en regiones, aunque se continuaba puntuando de 0 a 19. Las demás valoraciones eran idénticas a los criterios de 2011 y para el diagnóstico el paciente debía cumplir 4 criterios en lugar de 3³⁹:

1. Dolor generalizado, definido como dolor en al menos 4 de 5 regiones.
2. Los síntomas han estado presentes en un nivel similar durante al menos 3 meses.
3. $WPI > 7$ y $SS > 5$ ó WPI 4-6 y $SS > 9$.
4. El diagnóstico de fibromialgia es válido independientemente de otros diagnósticos. Un diagnóstico de fibromialgia no excluye la presencia de otras enfermedades clínicamente importantes.

Tabla 4. **Crterios diagnósticos de fibromialgia 2016**

Determinación

1. WPI: anotar las áreas numéricas en las que el paciente ha tenido dolor durante la última semana. ¿En cuántas áreas ha tenido el paciente dolor? Puntuación entre 0 y 19

Región superior izquierda (Región 1)	Región superior derecha (Región 2)	Región superior espalda (Región 5)
Mandíbula	Mandíbula	Cuello
Zona del hombro	Zona del hombro	Parte superior espalda
Brazo	Brazo	Parte baja de la espalda
Antebrazo	Antebrazo	Pecho
		Abdomen
Región inferior izquierda (Región 3)	Región inferior derecha (Región 4)	
Cadera (nalga, trocánter)	Cadera (nalga, trocánter)	
Muslo	Muslo	
Pantorrilla	Pantorrilla	

2. Severidad de los síntomas puntuación escala.
 - Fatiga.
 - Sueño no reparador.
 - Síntomas cognitivos.

Para cada uno de los 3 síntomas anteriores, indique el nivel de gravedad durante la última semana utilizando la siguiente escala:

0= ningún problema.

1= problemas ligeros, leves o intermitentes.

2= problemas moderados, considerables a menudo presentes y/o a un nivel moderado.

3= graves problemas omnipresentes, continuos que perturban la vida.

La puntuación de la escala SS es la suma de la gravedad de los 3 síntomas (fatiga, sueño no reparador, síntomas cognitivos) (0-9) más a suma (0-3) del número de los siguientes síntomas que se produjeron durante los 6 meses anteriores:

1. Dolores de cabeza (0-1)
2. Dolor o calambres en la parte baja del abdomen (0-1)
3. Y depresión (0-1)

Nota. WPI: Índice de dolor generalizado; SS: Severidad de los Síntomas

Fuente: Wolfe *et al*³⁹

1.1.4 Epidemiología

Se ha estimado que la incidencia de la FM para los hombres es de 6,88 casos nuevos por cada 1000 personas/año y para las mujeres de 11,28 por cada 1000 personas/año⁴⁰. Su prevalencia global difiere según la zona geográfica que nos encontremos, con una media de entre el 1,78%⁴¹ y el 2,1%¹³. Se observa que, a nivel geográfico, en Europa hay una prevalencia media entre 2,31%¹³ y 2,64%⁴¹, siendo esta mayor que en otras zonas geográficas (ej. Norteamérica 1,90%, Sudamérica 1,12%, Asia 1,64%, Oceanía 1,30%) a excepción de África, donde la prevalencia es mayor que en Europa, con 9,30%¹³. En España el valor es de 2,45% según datos de EPISER2016⁴² y en la Comunidad Valenciana se establece una prevalencia de 3,69%¹³.

La FM presenta mayor prevalencia en mujeres que en hombres⁵. Sin embargo, en los últimos años, la relación entre mujeres y hombres está disminuyendo. Esta disminución se debe a que los criterios diagnósticos han cambiado. Con los criterios de 1990 había una relación de 13,7:1⁴³. Utilizando los criterios de 2016, la prevalencia continua siendo mayor en mujeres, pero la relación frente a los hombres es menor, siendo esta de 1,5:1⁴⁴. En España, según el estudio realizado por EPISER2016, hay un porcentaje mayor de mujeres con FM que hombres, siendo este de un 4,49% frente a un 0,29%⁴².

Además del sexo, la edad es también un factor que influye en la FM. A nivel mundial, la edad media de las personas con FM es de 45 años⁴¹. Sin embargo, en España, los datos varían en función de la fuente consultada. El estudio EPIFFAC⁴⁵, de 2014, establece una edad media 52 años, con inicio de los síntomas a los 37. Según el estudio EPISER⁴⁶, del año 2016, la edad media es

de 65 años, siendo la franja de edad con mayor prevalencia 60-69 años, seguido por las franjas de edad 40-49 años y 50-59 años⁴².

1.1.5 Impacto de la fibromialgia en la dimensión física de la persona.

Las personas con FM, además de referir dolor como síntoma principal, presentan otras manifestaciones físicas, entre las que podemos destacar: disminución de fuerza, flexibilidad, velocidad, agilidad, equilibrio, capacidad aeróbica, capacidad funcional y presencia de fatiga inducida. Todos estos síntomas los podemos englobar en disminución de la capacidad física o del acondicionamiento físico⁴⁷⁻⁴⁹ y suelen estar correlacionados positivamente, es decir, el empeoramiento de uno puede llevar al empeoramiento de otro/s y viceversa^{47,49}.

Se ha demostrado que las personas con FM no sólo presentan una disminución de la capacidad física, sino que además, ésta es mucho menor que la de sujetos sanos de la misma edad y que los valores que muestran son similares a los del adulto mayor⁴⁸.

Todas estas dificultades físicas comprometen la posibilidad de llevar a cabo actividades de la vida diaria⁴⁹ y disminuyen la calidad de vida⁵⁰ de las personas con FM.

Por otro lado, se ha comprobado que las personas con FM presentan cambios en la corteza motora, como es la excitabilidad cortical^{18,51}. Esto puede deberse, como ya se ha mencionado previamente, a una hipoexcitabilidad del tracto corticoespinal⁵¹ y a su vez relacionarse con una disminución del control motor, lo que provoca patrones de movimiento inadecuados y fatigantes con la consecuente alteración en el acondicionamiento físico⁵².

1.1.6 Impacto de la fibromialgia en la dimensión psicológica de la persona

1.1.6.1 Catastrofización ante el dolor

Además de los principales síntomas psicológicos que muestran las personas con FM, ansiedad, depresión y estrés⁸, la catastrofización ante el dolor es otra de las alteraciones psicológicas que se han asociado a la FM. Este constructo psicosocial específico del dolor, incluye el procesamiento cognitivo y emocional, la sensación de impotencia, pesimismo y rumiación sobre los síntomas relacionados con el dolor⁵³.

De la misma forma que la ansiedad, la depresión y el estrés^{7,54}, la catastrofización ante el dolor se ha asociado con la gravedad del dolor y la dificultad para afrontar procesos dolorosos⁵⁵⁻⁵⁷. Además, este constructo se considera un factor de riesgo para la cronificación del dolor⁵⁸, y se ha relacionado con una peor calidad de vida⁵⁹.

Asimismo, la catastrofización se ha relacionado de forma inversa con la capacidad física^{60,61}.

1.1.6.2 Aceptación del dolor y calidad de vida

La aceptación del dolor implica que una persona reduzca los intentos no satisfactorios de evitar o controlar el dolor y se centre en buscar objetivos y participar en actividades que sean relevantes para ella. Cuando se consigue la aceptación de dolor, la persona experimenta una reducción de los síntomas asociados, como depresión, discapacidad, ansiedad y alteración de la capacidad funcional⁶².

En personas con FM la aceptación del dolor es menor⁶³ relacionándose con un mayor grado de discapacidad⁶² y una menor calidad de vida⁶⁴.

Como se ha expuesto a lo largo de este trabajo, la calidad de vida en personas con FM se encuentra disminuida⁵⁰. Esta se define como la percepción que tiene una persona de su posición en la vida en el contexto de la cultura, el sistema de valores en el que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, normas y preocupaciones. La calidad de vida puede ser elevada incluso en personas con mala condición física, siempre que dichas personas estén satisfechas con otros ámbitos de la calidad de vida, como el psicológico, el social y el entorno⁶⁵. Sin embargo, como se ha ido viendo son muchos los signos y síntomas que engloban a la FM y el sumatorio de todos ellos parece estar relacionado con esa disminución de la calidad de vida^{50,64}.

1.1.6.3 Satisfacción con la vida

La mayoría de las personas con FM no están satisfechas con su vida; de hecho, sólo un 5% de ellas describen su estado de salud como bueno⁴⁵. La FM supone un gran impacto para la persona que la padece⁶⁶, no sólo en su estado de salud, sino también en las relaciones sociales entre familiares. El 23% de las personas con FM refieren que no están satisfechos con su vida familiar, incluso un 59% presentan problemas con la pareja, aunque sólo un 17% se divorcia y el 44% depende de algún miembro de la familia para realizar tareas domésticas. La satisfacción con la economía familiar tampoco es buena, debido a que en la mayoría de los casos la persona con FM presenta incapacidad o absentismo laboral. A esto se le añade que en un 27% de los casos algún miembro de la familia tiene que cambiar su actividad laboral, la suma de ambas lleva a una

disminución de los ingresos globales y, por ende, a una repercusión negativa en la economía familiar⁴⁵.

1.1.7 Repercusión de la fibromialgia en la sociedad

Este síndrome también provoca una gran repercusión en la sociedad. En primer lugar, es un problema para la salud pública, debido al gasto sanitario que genera. En segundo lugar, a nivel laboral genera grandes costes como consecuencia de bajas e incapacidades⁴⁵. Por tanto, la FM no sólo afecta al individuo de forma aislada, sino que supone un gasto económico elevado para el estado Español¹³. De hecho, es la segunda causa de consulta reumatológica, después de la osteoartritis¹², y supone entre el 14 y 20% de las nuevas visitas de reumatología⁶⁷. El coste anual por cada persona con FM es de unos 11.630 €, siendo el coste total de la FM de unos 12.994 millones de euros al año, incluyendo gastos directos e indirectos¹³.

Además, las condiciones de dolor crónico son la causa más común discapacidad laboral, representando los mayores gastos indirectos para la sociedad⁶⁸. Un gran número de personas con FM, entorno a un 70%, refiere presentar alguna dificultad para poder desempeñar su trabajo⁴⁵; es por ello que a menudo las personas con FM deben cambiar de puesto de trabajo y de las tareas que desempeñan. Las horas laborales también se ven reducidas con frecuencia (entre un 50 y un 75%) y muchas personas pueden sufrir desempleo⁶⁸. Por último, el 50% de las personas ha sufrido absentismo y/o baja laboral en el último año trabajado⁴⁵.

1.2 Estrategias de intervención en personas con fibromialgia

1.2.1 Abordaje terapéutico tradicional

El principal tratamiento indicado para personas con FM es el farmacológico. Este, además de presentar efectos secundarios⁶⁹ y suponer casi un 60% del coste económico adicional de la persona⁴⁵, es rechazado por personas con FM o presenta menor aceptación que otras propuestas de tratamiento no farmacológicas⁶⁹.

Algunas de las propuestas de tratamiento no farmacológico descritas en personas con FM son⁶⁹:

- Ejercicio físico (caminar/correr, nadar, gimnasio, plan de ejercicio controlado/graduado, bicicleta).
- Terapias físicas (almohadilla caliente, fisioterapia, masaje, TENS, acupuntura, hidroterapia e inyecciones en puntos gatillo).
- Terapias psicológicas (psicoterapia, meditación/relajación, terapia cognitivo-conductual, asesoramiento, *mindfulness*).
- Terapias alternativas (terapia de distracción, aromaterapia).
- Dieta (modificaciones dietéticas, tales como: dieta libre de gluten, restricción calórica, suplemento vitamínico/minerales).

De todas las terapias nombradas previamente, el ejercicio físico (EF) es, por excelencia, el tratamiento no farmacológico más utilizado en personas con FM⁷⁰. Son muchos los protocolos de entrenamiento que existen, aeróbicos,⁷¹⁻⁷⁵ de fuerza^{71,74,76-80}, de flexibilidad^{43,76,78}, combinados^{72,81-86} e incluso otras modalidades^{75,87,88}. La mayoría de estos protocolos obtienen mejoras en dolor, estado de ánimo (i.e. ansiedad y depresión), calidad de vida y acondicionamiento físico (i.e. fuerza, movilidad, capacidad funcional, capacidad aeróbica). Además de los protocolos mencionados, el EF de baja intensidad⁸⁹, presenta grandes beneficios para mejorar el dolor percibido, ya que mejora la condición física general, disminuye la fatiga y mejora la calidad de vida en personas con FM^{81,90}.

Sin embargo, hasta la fecha no se ha estudiado el efecto de un protocolo de baja intensidad que contenga ejercicio combinado, sobre la catastrofización ante el dolor y aceptación del dolor en mujeres con FM. Por ello que se ha considerado analizar estas variables junto a otra más habituales utilizadas en los protocolos previamente nombrados (i.e. dolor, estrés, ansiedad, depresión y calidad de vida).

No obstante, a pesar de los múltiples beneficios del EF, el dolor generalizado que padecen las personas con FM suele dificultar la realización del mismo, por lo que la adherencia a este tipo de tratamiento pueden verse comprometida^{91,92}.

1.2.2 Nuevas líneas de tratamiento

Las nuevas tecnologías y los avances científicos aportan nuevas líneas de intervención pasivas en el ámbito de la FM. Así, dos intervenciones prometedoras son la terapia con oxígeno hiperbárico (HBOT, del inglés *Hyperbaric Oxygen Therapy*) y la estimulación magnética transcraneal (TMS).

Ambas técnicas utilizan medios físicos como tratamiento, la primera combina oxígeno (O₂) puro con un ambiente presurizado y la segunda hace uso de un campo electromagnético para inducir un campo eléctrico en el cuerpo.

A continuación se describen, ambas técnicas y los beneficios que pueden aportar a las personas con FM.

1.2.2.1 Terapia con oxígeno hiperbárico

La primera HBOT que se construyó data de 1662, a manos del clérigo británico Henshaw, aunque no fue hasta 1917 cuando Bernhard y Heinrich Dräger consiguieron con éxito implementar O₂ presurizado para tratar la enfermedad de descompresión secundaria a accidentes de buceo⁹³.

La HBOT consiste en respirar O₂ puro (cerca del 100%) dentro de una cámara con presión mayor a la atmosférica (1 ata)⁹⁴. Para propósitos clínicos, la presión debe ser ≥ 1.4 ata, pudiendo realizarse sesiones de entre 60 y 120 minutos, una o más veces al día⁹³.

La HBOT aumenta la saturación de hemoglobina en sangre y conduce a un aumento entre diez y veinte veces la cantidad de O₂ disuelto en plasma sanguíneo, haciendo que se suministre de una mayor presión parcial de O₂ a los tejidos⁹³ y posteriormente induzca neovascularización y angiogénesis, restaurando la homeostasis de los tejidos y mejorando la función leucocitaria⁹⁵.

Existen cámaras de alta presión, que puede ser multi o monoplaza, o de baja presión, que son monoplaza⁹³.

Además de la indicación para la enfermedad de descompresión, son otras las patologías las que se pueden beneficiar de la HBOT⁹³:

- Gasoembolismo arterial.
- Envenenamiento agudo por monóxido de carbono.
- Infecciones necrotizante de tejido blando.
- Quemaduras agudas.
- Lesión por aplastamiento, síndrome compartimental y otras isquemias traumáticas.
- Gangrena gaseosa.
- Injertos o colgajos que su preservación se encuentra comprometida.
- Insuficiencia arterial: oclusión de la arteria renal central, para mejorar la curación de heridas complejas.
- Abscesos intracraneales.
- Anemia severa.
- Osteomielitis crónica refractaria.
- Osteoradionecrosis, necrosis en tejidos blandos.
- Pérdida de audición súbita e idiopática.

Estudios en animales han evidenciado que la HBOT tiene un efecto analgésico y antiinflamatorio para el dolor neuropático⁹⁶.

Los trabajos preliminares en humanos sugieren que la HBOT puede ser beneficiosa para condiciones de dolor crónico⁹⁶, migrañas⁹⁷, síndrome de dolor regional complejo⁹⁸, neuralgia del trigémino⁹⁹ y FM^{94,100-103}.

Así, se ha visto que la HBOT puede ser una estrategia que disminuya el dolor^{94,102,103} mejore la calidad de vida^{94,100,102,103}, e incluso produzca cambios en la plasticidad cerebral y eficiencia neuromuscular^{101,102} de personas con FM.

La bibliografía disponible^{94,101,102} confirma que se obtienen mejoras en mujeres con FM al recibir sesiones de 90 minutos, con una frecuencia de entre 3^{94,101} y 5 días¹⁰² por semana, con un total de entre 20^{94,101} y 40 sesiones¹⁰², con una presión entre 2 y 2,4 ata^{94,101,102}. Dichas mejoras incluyen mejor control motor⁹⁴, disminución del dolor, mejor calidad de vida^{101,102}, disminución de la ansiedad y de la fatiga⁹⁴ y aumento de la capacidad funcional¹⁰¹. Asimismo, se ha descrito una normalización de la actividad cerebral en ciertas áreas de Brodmann, que se han visto alteradas en este tipo de pacientes¹⁰².

Sin embargo, hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio donde se compruebe la eficacia de la HBOT de baja presión; lo cual permitiría disminuir los posibles riesgos asociados al empleo de HBOT con altas presiones^{104–106}.

1.2.2.2 Estimulación magnética transcraneal

La TMS es una técnica no invasiva y segura. Fue empleada por primera vez en 1985 por Barker¹⁰⁷ como un método no invasivo, seguro e indoloro que utiliza una bobina electromagnética para generar un campo magnético que estimula la corteza cerebral^{107,108}. Baker demostró que un estímulo en la corteza motora primaria (M1) provoca respuestas en aquellos músculos que se están estimulando a nivel cerebral. Las respuesta motoras constituyen el potencial evocado motor (PEM) y pueden registrarse mediante electrodos de superficie¹⁰⁷. Los PEM sirven para saber cómo llega el estímulo desde la corteza hasta el músculo efector, y nos ayuda a poder extraer el UMR. El UMR es la intensidad

mínima que hay que aplicar a la corteza para poder producir un PEM de al menos 50 μ V en el 50% de los ensayos (i.e. 3/6 ó 5/10) mientras el músculo está en reposo¹⁸. El UMR se toma como un valor de referencia para la posterior pauta de las intervenciones. A este UMR se le conoce como el 100% de intensidad y sobre ese valor se realizan intervenciones, pudiendo ser subumbrales, es decir, por debajo del 100% (i.e. 80 ó 90%)¹⁰⁹⁻¹¹¹ o supraumbrales, es decir, por encima de ese 100% (i.e. 110 ó 120%)^{112,113}.

La TMS puede estimular la corteza cerebral mediante pulsos simples que pasan fácilmente desde el cráneo al cerebro. Estos pulsos inducen cambios en la excitabilidad cortical en la zona que se está estimulando y de forma transináptica en áreas más lejanas^{114,115}. La aplicación repetida de pulsos se conoce como TMS repetitiva (rTMS, del inglés *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*) y se ha podido demostrar que es eficaz para mejorar tanto funciones motoras, como cognitivas, así como para reducir los síntomas y producir efectos analgésicos en patologías que cursan con dolor crónico¹⁰⁸, como es el caso de la FM^{109,110,113}.

El mecanismo por el cual la TMS disminuye el dolor se basa en la modulación de la hiperexcitabilidad neuronal que caracteriza a la FM. Se piensa que la rTMS induce cambios tanto en las estructuras corticales como subcorticales del cerebro relacionadas con la modulación y el procesamiento del dolor, tales como áreas orbitofrontales, tálamo medio, el cíngulo anterior y la materia gris periacueductal¹¹⁶. La disminución del dolor mediante la rTMS también es debida a la activación de la vía neurales inhibitorias descendentes que actúan en el asta dorsal de la médula¹¹⁷. La analgesia inducida por la TMS en M1 se debe en parte a la inhibición de las neuronas sensoriales talámicas y la desinhibición neuronal

en la sustancia gris periacuedotal que está relacionada con el procesamiento del dolor¹¹⁸.

La frecuencia de la TMS está asociada a cambios sinápticos, las altas frecuencias (HF-TMS, del inglés *High Frequency Transcranial Magnetic Stimulation*), igual o por encima de 5Hz son excitatorias, es decir, aumentan la excitabilidad cortical, y las bajas frecuencias, igual o por debajo de 1Hz, son inhibitorias, por tanto, disminuyen dicha excitabilidad¹⁰⁸.

Varios son los estudios que han analizado los beneficios de la TMS en FM y han podido comprobar la reducción del dolor^{109–111,113,119} de los participantes o mejoras en diferentes aspectos, como la calidad de vida^{110,111,113} y el estado de ánimo^{109–111,113,120}. Las zonas de estimulación difieren según los estudios consultados, algunos de ellos inhiben en corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC, del inglés *Dorsolateral Prefrontal Cortex*) derecha^{113,121,122}, otros estimulan la DLPFC izquierda^{109,112,119,120,123} y otros estimulan la corteza motora primaria izquierda^{109–111,113}. Sin embargo, como se ha mencionado previamente, para la modulación del dolor se realizan principalmente intervenciones en M1, por su efecto analgésico¹¹⁸.

Cuatro estudios realizan un protocolo de alta intensidad utilizando 10Hz en M1 y obtienen mejoras principalmente en la disminución de dolor. Tres de ellos lo realizan a una intensidad del 80%^{110,111,113} y sólo uno al 90%¹⁰⁹. El número de sesiones varía entre 10 y 15 sesiones y los pulsos oscilan entre 1200 y 2000.

Sin embargo, hasta la fecha, no se han encontrado estudios donde se estudie como influye la HF-TMS sobre la resistencia y capacidad funcional, así como la velocidad, la potencia y la fatiga inducida. Tampoco se ha comparado esta

intervención con un protocolo de EF que, como hemos comentado con anterioridad, parece ser la mejor opción terapéutica.

Tras lo expuesto, se considera necesario conocer el efecto de un protocolo de EF de baja intensidad que contenga ejercicio combinado, sobre la catastrofización ante el dolor y aceptación del dolor en mujeres con FM. Asimismo se piensa que comparar la efectividad de esta intervención con la de alternativas terapéuticas pasivas, como la HBOT de baja presión o la HF-TMS sobre: el dolor, la fatiga, el acondicionamiento físico, la dimensión psicológica, la calidad de vida, la aceptación del dolor y la satisfacción con la vida en mujeres con fibromialgia, nos puede permitir saber si estas terapias son beneficiosas e incluso mejores que el EF en mujeres con FM.

1.3 Objetivos

Por todo lo mencionado en el marco teórico, los objetivos del presente trabajo de investigación son:

1.3.1 Objetivo general

Analizar la efectividad del ejercicio de baja intensidad, la terapia de oxigenación hiperbárica y la estimulación magnética transcraneal sobre el dolor, la fatiga, el acondicionamiento físico, la dimensión psicológica y la calidad de vida en mujeres con fibromialgia.

1.3.2 Objetivos específicos

Estudio I

1. Determinar el efecto de un programa de EF de baja intensidad, combinando un entrenamiento de resistencia y coordinación sobre la catastrofización ante el dolor.
2. Valorar los efectos de dicho programa sobre la ansiedad, depresión y el estrés.
3. Evaluar cómo influye el EF de baja intensidad en la aceptación del dolor y el umbral de dolor a la presión.
4. Determinar la repercusión del programa de EF empleado sobre la calidad de vida.
5. Estudiar el efecto de un programa de EF de baja intensidad sobre la resistencia y capacidad funcional, potencia y velocidad.
6. Analizar la repercusión del EF de baja intensidad sobre la capacidad funcional autopercebida.

La hipótesis planteada es que el EF de baja intensidad puede mejorar la catastrofización ante el dolor, así como otros aspectos psicológicos (i.e. ansiedad, depresión y el estrés), además de mejorar el dolor, la calidad de vida y el acondicionamiento físico (i.e. resistencia, capacidad funcional, potencia y velocidad) en mujeres con FM.

Estudio II

1. Analizar el efecto de la HBOT de baja presión sobre el dolor percibido y el umbral del dolor a la presión.
2. Determinar la efectividad de la HBOT sobre la fatiga inducida.
3. Valorar la influencia de la HBOT sobre el rendimiento físico.
4. Analizar la repercusión de la HBOT sobre la resistencia, la capacidad funcional, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno.
5. Conocer el impacto de la HBOT y el EF sobre la excitabilidad cortical motora.
6. Comparar la efectividad de la HBOT y el EF en las variables estudiadas.

La hipótesis de este estudio se fundamenta en que un tratamiento pasivo basado en terapia con oxígeno hiperbárico puede provocar una mejora del dolor, la fatiga inducida, el rendimiento físico, la resistencia, la capacidad funcional, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno y la excitabilidad cortical superior a la conseguida por el EF de baja intensidad.

Estudio III

1. Explorar los efectos de la HF-TMS en el dolor percibido y el umbral de dolor a la presión.
2. Valorar la influencia de la HF-TMS sobre la calidad de vida, el impacto sobre la vida diaria y los síntomas propios de la fibromialgia.
3. Examinar el efecto de la HF-TMS sobre la capacidad funcional autopercebida.
4. Analizar los efectos de la HF-TMS sobre la resistencia y capacidad funcional, la velocidad y la potencia.
5. Estudiar la repercusión de la HF-TMS sobre la fatiga inducida.
6. Evaluar el impacto de la HF-TMS sobre el estado emocional, concretamente sobre el estrés, la ansiedad, la depresión y la satisfacción con la vida.
7. Comparar la efectividad de la HF-TMS y el ejercicio físico en las variables estudiadas.

La hipótesis planteada es que la HF-TMS puede inducir mejoras en diversos síntomas de la FM, como el dolor, la calidad de vida, el acondicionamiento físico (i.e. resistencia, capacidad funcional, potencia y velocidad), la fatiga inducida y el estado emocional (i.e. estrés, ansiedad, depresión y satisfacción con la vida) en mujeres con FM, siendo más eficaz que el ejercicio físico.

Procedimiento general

2. PROCEDIMIENTO GENERAL

2.1 Diseño del estudio

Para llevar a cabo el proyecto de investigación, primero se realizó un planteamiento del estudio con los objetivos que se querían llevar a cabo. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica con la finalidad de revisar el estado del arte sobre aquellos tratamientos no farmacológicos más eficaces para el abordaje terapéutico de la FM.

Posteriormente, se redactó el proyecto "*Estudio de la efectividad de la estimulación magnética transcraneal y la cámara hiperbárica en mujeres con fibromialgia. Ensayo clínico aleatorizado*" que fue revisado y aprobado por parte del Comité de Ética de la Universitat de València con número de procedimiento H1548111544856 ([Anexo I](#)) y registrado como ensayo clínico con el identificador NCT03801109 de *ClinicalTrials.gov*.

Para la selección de la muestra, se contactó con varias asociaciones de FM de la provincia de Valencia, (AVAFI, AFIVAN, ADAFIR y la asociación de Onteniente) las cuales facilitaron los contactos de las participantes. El reclutamiento de participantes se realizó de septiembre de 2017 hasta enero de 2018. Se contactó mediante llamada telefónica, correo electrónico y *WhatsApp* a las posibles mujeres que podrían participar ([Anexo II](#)). La selección de la muestra se realizó en base a los criterios de inclusión y exclusión. Todas las participantes fueron informadas por escrito en qué consistía el proyecto, en el que se incluía el consentimiento informado ([Anexo III](#)). Una vez firmado el documento informado se distribuyó a las mujeres de forma aleatoria en los cuatro grupos de estudio (i.e. tres de tratamiento y uno control). El estudio de investigación se realizó entre marzo de 2018 y septiembre de 2019.

Los grupos fueron valorados antes y después de las intervenciones. Las fisioterapeutas encargadas de las valoraciones fueron ajenas al estudio y cumplieron con las normas de protección de la autodeterminación, intimidad, confidencialidad y privacidad. Cabe reiterar que, todas las participantes firmaron un consentimiento informado con la siguiente información: objetivo, duración, procedimientos, beneficios, riesgos, confidencialidad, indicándoles que su participación era completamente voluntaria y gratuita. También se les ofreció otro consentimiento revocable, en el caso de que quisieran abandonar el estudio ([Anexo IV](#)). Asimismo, todos los protocolos de valoración llevados a cabo en este estudio cumplieron con los principios fundamentales en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa referente a los derechos humanos, así como los requisitos señalados en la legislación española en el campo de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

2.2 Participantes

La muestra fue de 66 mujeres con diagnóstico de FM. El tamaño muestral se estimó mediante la inclusión de cuatro grupos de estudio (i.e. PEG, grupo ejercicio físico; HBG, grupo terapia con oxígeno hiperbárico; TMSG, grupo estimulación magnética transcraneal y CG: grupo control) medidos dos veces (i.e. T1, pre- tratamiento y T2, post- tratamiento) y esperando un tamaño de efecto medio ($d=0,5$). Además, se fijó un error de tipo I del 5% y un error de tipo II del 20%. El resultado de este cálculo fue de 56 voluntarias (14 en cada grupo). Finalmente, se incluyeron 74, de las cuales 3 se desestimaron por no cumplir los criterios de inclusión y 5 abandonaron antes de iniciar la aleatorización, quedando 66 mujeres en previsión de posibles abandonos ([Figura 1](#)). Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizó G-Power® versión 3.1. (Instituto de Psicología Experimental, Universidad de Düsseldorf, Düsseldorf, Alemania).

Procedimiento general

Participantes

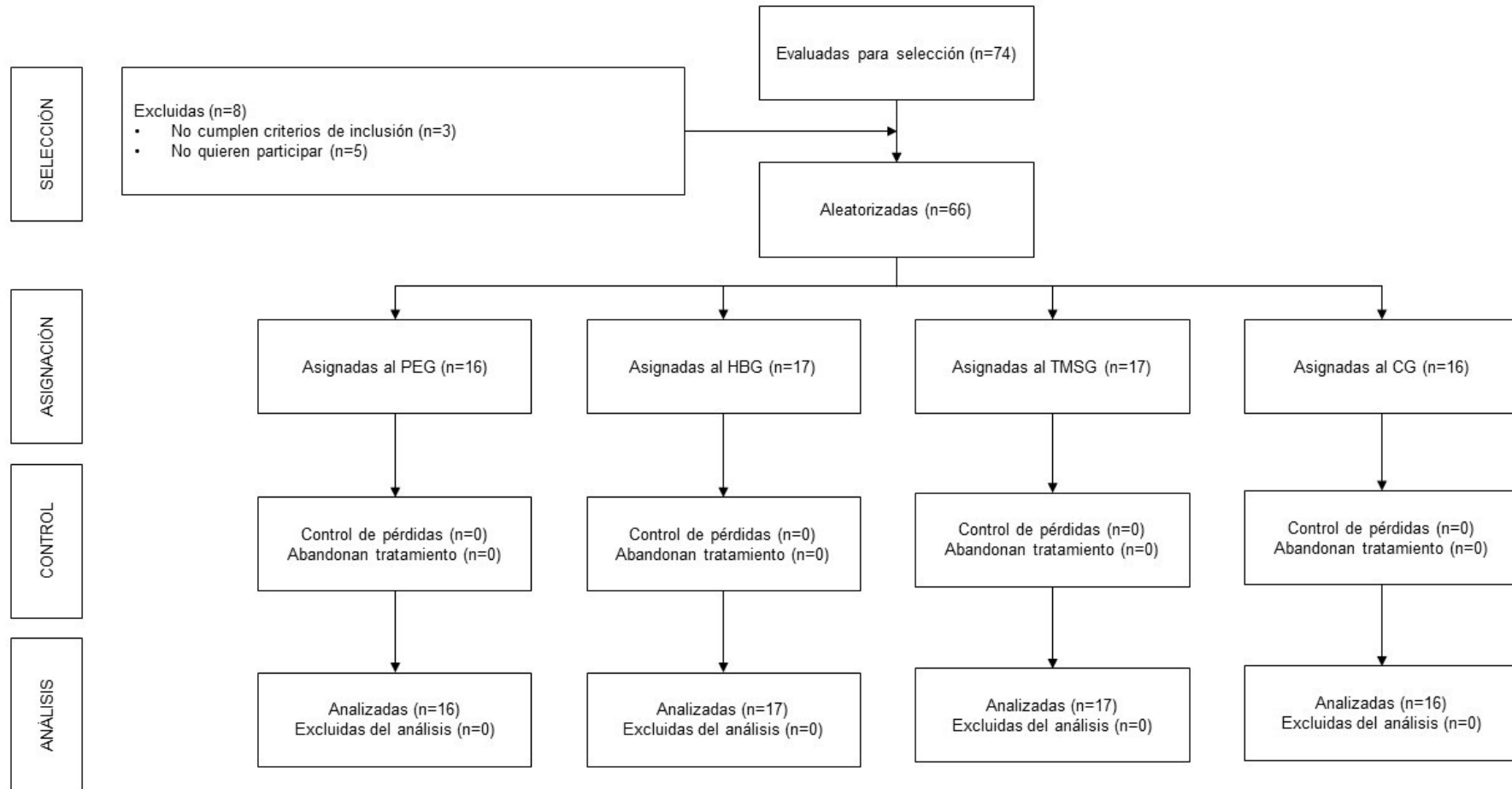


Figura 1. Diagrama de flujo de las participantes.
Fuente: elaboración propia.

Los criterios de inclusión que debían reunir las participantes fueron:

- Sexo femenino y lateralidad diestra.
- Edad comprendida entre 30 y 70 años con criterios diagnósticos de Fibromialgia según criterios del Colegio Americano de Reumatología de 2016.
- Haber recibido tratamiento farmacológico de más de tres meses sin mejoría clínica.
- Tener capacidad para firmar en conformidad el formulario de consentimiento informado.
- No haber recibido previamente tratamiento con terapia de oxígeno hiperbárico o estimulación magnética transcraneal.
- Ausencia de otras patologías asociadas al aparato locomotor en fase avanzada que imposibilite la realización de actividad física (artritis, artrosis, ácido úrico).

Como criterios de exclusión se tuvieron en cuenta:

- Embarazadas o mujeres en periodo de lactancia.
- Epilepsia, medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo, antecedentes de cefaleas intensas, elementos endocraneales y auditivos, patología relacionada con el sistema nervioso, ya sea central o periférico, no asociada con la fibromialgia, hipertensión endocraneana.
- Hipertensión arterial no controlada, insuficiencia cardíaca y/o respiratoria, marcapasos cardíacos, neumotórax.
- Claustrofobia y/o patologías psiquiátricas; esquizofrenia, trastorno bipolar, psicosis.

- Problema de adicción al alcohol, psicofármacos o estupefacientes.
- Neoplasia.
- Intervenciones quirúrgicas de menos de 4 meses.
- Perforaciones timpánicas.

2.3 Materiales y métodos

Para el desarrollo de la investigación, se dividió aleatoriamente la muestra en cuatro grupos: i) PEG (n=16), que recibió un tratamiento con EF de baja intensidad; ii) HBG (n= 17), que fue sometido a una intervención de HBOT de baja presión; iii) TMSG (n=17), que fue tratado con HF-TMS en M1 y iv) CG (n=16), que no recibió tratamiento alguno, indicándoles a las participantes que no modificaran sus actividades de su vida diaria, ni su medicación durante el tiempo del estudio. Una vez finalizó el tiempo de la intervención, se les agradeció su participación con 10 sesiones gratuitas de HBOT.

2.3.1 Protocolos de intervención

Programa de ejercicio de baja intensidad

Las participantes de este grupo realizaron un programa de ejercicio físico de baja intensidad con 16 sesiones de 60 minutos de duración, 2 sesiones por semana. Todas las sesiones de entrenamiento se llevaron a cabo a la misma hora del día y en la misma sala equipada para el ejercicio físico. Los ejercicios se dividieron en tres partes: un calentamiento de 10 minutos, un entrenamiento de 40 minutos y una vuelta a la calma de 10 minutos. El entrenamiento incluía un protocolo combinado de resistencia (i.e aeróbico y fuerza de baja carga) y de coordinación basado en estudios previos de nuestro grupo⁸¹ ([Figura 2](#)).



Figura 2. Mujeres del estudio realizando el programa de ejercicio de baja intensidad.
Fuente: elaboración propia.

Las primeras cuatro sesiones fueron diseñadas para familiarizar a las participantes con el ejercicio de manera progresiva. Estas sesiones incluían caminar durante 15 minutos, a una velocidad cómoda, y un programa de fortalecimiento de baja carga para las extremidades superiores e inferiores con un conjunto de 10 ejercicios, 10 repeticiones cada uno, durante 25 minutos. Para determinar la carga externa, se empleó la escala de Borg CR-10 asegurando que las participantes percibieran un esfuerzo débil (i.e. categorías 1-2). Además, se realizaron ejercicios de coordinación de todo el cuerpo, como flexionar los talones hacia arriba y hacia abajo, sentarse y levantarse de una silla, subir y bajar, lanzar y atrapar una pelota ([Tabla 5](#)).

A partir de la quinta sesión, se permitió un esfuerzo moderado (i.e. categorías 3-4 en la escala Borg CR-10). Se instruyó a las participantes para que realizaran el mayor número posible de repeticiones de cada ejercicio en 1 minuto; normalmente, las repeticiones oscilaban entre 15 y 25, lo que cumple con las recomendaciones de salud del ejercicio físico según la Guía 2014 de la *American College of Sports Medicine* (ACSM) para la prescripción de ejercicio físico para mejorar la resistencia muscular¹²⁴. En esta fase se mantuvieron los ejercicios de coordinación. Durante todo el período de intervención, las participantes

registraron su nivel de dolor según la escala visual analógica (EVA) antes y después de cada sesión. La sesión terminaba si las participantes informaban de un dolor intenso (i.e. ≥ 7.5 en EVA).

Tabla 5. **Programa de ejercicio de baja intensidad**

Primera fase (sesiones 1ª a 4ª) (10 repeticiones por ejercicio)		Segunda Fase (sesiones 5ª a 16ª) (Máximo número de repeticiones durante 1 minuto)	
Calentamiento (15 min)	Caminar de forma suave.	Calentamiento (10 min)	Caminar de forma suave.
	Ej.1 Bíceps con mancuerna en mano: realizar flexión completa del codo partiendo desde la extensión.		Ej.1 Bíceps con mancuerna en mano: realizar flexión completa del codo partiendo desde la extensión.
	Ej.2 Cuádriceps con lastre en tobillo: en sedestación, realizar extensión de la rodilla partiendo de flexión de 90°.		Ej.2 Cuádriceps con lastre en tobillo: en sedestación, realizar extensión de la rodilla partiendo de flexión de 90°.
	Ej.3 Elevación de hombro hasta 90° con mancuerna en mano.		Ej.3 Elevación de hombro hasta 90° con mancuerna en mano.
	Ej.4 Abductores de cadera con banda elástica en tobillo: en bipedestación separar pierna.		Ej.4 Abductores de cadera con banda elástica en tobillo: en bipedestación separar pierna.
Entrenamiento (25 min)	Ej.5 Dorsal ancho con banda elástica: coger banda elástica por detrás del tronco, a la altura de la pelvis y separar brazos.	Entrenamiento (40 min)	Ej.5 Dorsal ancho con banda elástica: coger banda elástica por detrás del tronco, a la altura de la pelvis y separar brazos.
	Ej.6 Rotadores de hombro de hombro con mancuerna: con el codo pegado al tronco y codos flexionados a 90°. Separar y juntar manos (aprox. 45°).		Ej.6 Rotadores de hombro de hombro con mancuerna: con el codo pegado al tronco y codos flexionados a 90°. Separar y juntar manos (aprox. 45°).
	Ej.7 Sentarse y levantarse de una silla sin usar los brazos.		Ej.7 Sentarse y levantarse de una silla sin usar los brazos.
	Ej.8 Lanzar un balón por encima de la cabeza y cogerlo.		Ej.8 Lanzar un balón por encima de la cabeza y cogerlo.
	Ej.9 Ponerse de puntillas.		Ej.9 Ponerse de puntillas
	Ej.10 Subir y bajar de un <i>step</i> .		Ej.10 Subir y bajar de un <i>step</i>
Vuelta a la calma (20 min)	Caminar de forma suave. Tumbado en el suelo, estirar el tronco de forma global y respirar profundamente.	Vuelta a la calma (10 min)	Caminar de forma suave. Tumbado en el suelo, estirar el tronco de forma global y respirar profundamente.

Nota. Ej: Ejercicio. Fuente: elaboración propia.

Tratamiento de oxígeno hiperbárico a baja presión.

Las participantes de este grupo recibieron un tratamiento de oxígeno hiperbárico de baja presión, consistiendo en un total de 40 sesiones de 90 minutos, con 5 sesiones por semana. Se utilizó una cámara hiperbárica monoplasma ([Figura 3](#)) de baja presión a 1.45 atmósferas absolutas (ATA), a diferencia de los estudios publicados sobre esta terapia en los que se emplean altas presiones, ya que se ha visto que la alta presión (a partir de 2 ATA) puede producir barotrauma en senos nasales y paranasales, así como en el oído medio. Asimismo, aunque con una incidencia inferior al 50% de los casos, se han descrito síntomas prodrómicos de toxicidad del SNC^{104–106}. El O₂ se aplicó con una máscara a las participantes dentro de la cámara hiperbárica, con una pureza del 97%. Además, se disponía de un botón antipánico que la participante podía accionar en caso de ser necesario. La cámara hiperbárica utilizada fue Revitalair® 430 (Biobarica, Buenos Aires, Argentina). Todos los días, las participantes registraban su nivel de dolor según la EVA antes y después de cada sesión. La sesión terminaba si las participantes informaban de un dolor de cabeza o de oído intenso o de un fuerte dolor muscular (i.e. ≥ 7.5 en EVA).

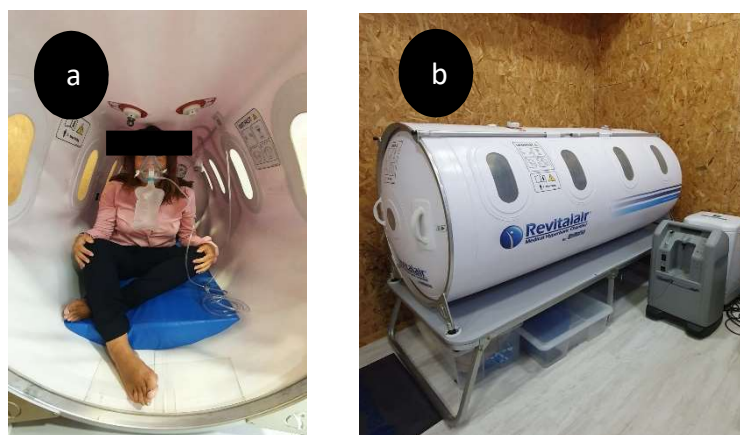


Figura 3. a. Participante preparándose para recibir HBOT.
b. Participante dentro de la cámara hiperbárica recibiendo HBOT.
Fuente: elaboración propia.

Estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia

Las participantes asignadas a este grupo recibieron 10 sesiones de HF-TMS, 5 días por semana, cada una de 20 minutos de duración. La estimulación magnética se aplicó usando un estimulador magnético transcraneal Neuro-MS/D (Neurosoft ®, Ivanovo, Rusia) con una bobina en forma de ocho. La bobina se colocó tangencialmente en el cráneo en dirección anteromedial a 45° sobre M1 en el hemisferio izquierdo ([Figura 4](#)). Cada sesión consistía en 60 trenes de pulsos de 5 segundos, con 50 estímulos en cada tren, con una frecuencia de 10Hz y un intervalo de 15 segundos entre cada tren, lo cual suponía un total de 3000 pulsos. La intensidad de estimulación utilizada fue del 80% del UMR. El UMR se determinó utilizando el programa TMS_MTAT_2.0.1, que permitió, mediante un algoritmo, establecer el número de repeticiones necesarias y seleccionar las que obtenían una respuesta motora de, al menos, 50 μ V en el primer interóseo dorsal de la mano derecha.



Figura 4. Participante recibiendo HF-TMS en M1.
Fuente: elaboración propia.

Grupo control

Las participantes de este grupo no recibieron ningún tratamiento durante el periodo de intervención. Se les pidió que realizaran sus rutinas habituales, es decir, no cambiar la dosis o el tipo de medicación ni modificar su nivel de actividad física.

2.3.2 Protocolos de valoración

2.3.2.1 Valoración del dolor y de la dimensión física

Escala visual analógica del dolor

La intensidad del dolor percibido en reposo fue medido con una escala visual analógica (EVA) de 10 cm, cuya fiabilidad y validez ha sido probada anteriormente en pacientes con dolor crónico¹²⁵. La EVA consiste en una línea continua entre dos puntos, siendo 0, nada de dolor, y siendo 10, el dolor máximo tolerable. Presenta un fiabilidad excelente¹²⁶.

Umbral de dolor a la presión

Se valoró el umbral de dolor por presión (PPT, del inglés *Pain Pressure Threshold*) en cada uno de los 18 puntos de sensibilidad anteriormente utilizados para diagnosticar la FM. Utilizamos un algómetro (WAGNER Force Dial™ FDK 20/FDN 100 Series Push Pull Force Gage, Greenwich CT, USA) para evaluar cada PPT (i.e. el menor estímulo que causara la sensación de dolor) de los tejidos blandos localizados bilateralmente en el occipucio, los cervicales inferiores, los trapecios, los supraespinosos, los segundos espacios intercostales, los epicóndilos laterales, los glúteos, los trocánteres mayores y las rodillas. La presencia y ubicación de los puntos sensibles se confirmó primero mediante palpación y posteriormente fue marcada con bolígrafo por un

fisioterapeuta experimentado. A continuación, se determinó el PPT aplicando el algómetro directamente sobre el punto sensible, con el eje perpendicular a la superficie explorada. La punta del algómetro era de 1 cm² y los valores de la presión se expresaron en kg/cm². Se instruyó al sujeto para que informara verbalmente de cualquier sensación de dolor o molestia tan pronto como ésta comenzara. El procedimiento utilizado tiene una excelente fiabilidad intra-observador¹²⁷.

Test seis minutos marcha

La prueba de seis minutos marcha (6MWT, del inglés *6 Minutes Walking Test*) ([Figura 5](#)) se utilizó para medir la resistencia y capacidad funcional. Esta prueba consiste en caminar por pasillo de 15 ó 30 metros durante 6 minutos y registrar la cantidad de metros que recorre en ese espacio de tiempo¹²⁸. Antes de iniciar la prueba, las participantes se sentaron en una silla cerca de la línea de salida, registrándose la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno mediante un pulsioxímetro y la fatiga percibida mediante la Escala de Borg CR-10. Las instrucciones fueron: “camine hasta la marca al final del pasillo y vuelva, así hasta que termine el tiempo”. “Puede parar y descansar pero vuelva a caminar tan pronto como pueda” “Recuerde que el objetivo es caminar la mayor distancia posible, pero no corra ni trote”. La fiabilidad de esta prueba es excelente¹²⁹. Tras terminar la prueba se volvió registrar, mediante el pulsioxímetro, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno.

Borg CR-10

Tras completar la prueba 6MWT se midió la fatiga percibida mediante la escala de Borg CR-10, cuya validez y fiabilidad en mujeres con FM ha sido demostrada con anterioridad¹³⁰. Las participantes debían especificar su sensación de fatiga inducida después de caminar durante 6 minutos¹³¹.



Figura 5. a. Participante realizando 6MWT.
b. Pasillo de 15 metros indicado con marcas para 6MWT.
Fuente: elaboración propia.

Prueba corta de rendimiento físico

La prueba corta de rendimiento físico (SPPB, del inglés *Short Physical Performance Battery*), se llevó a cabo para para valorar el rendimiento físico de las participantes. Esta prueba consiste en tres subpruebas:

1. Subprueba jerárquica de equilibrio ([Figura 6](#)), consiste en mantener 3 posiciones: pies juntos, semi-tándem y tándem durante 10 segundos cada una.

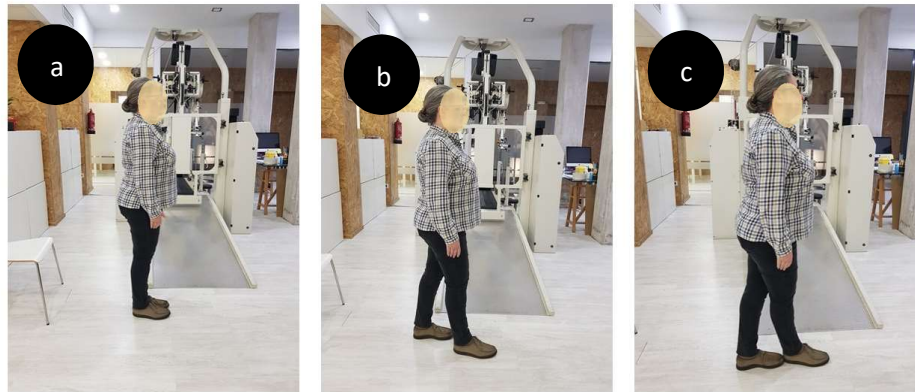


Figura 6. Participante realizando prueba de equilibrio del SPPB:
a. pies juntos, b. semi-tándem, c. tándem.

Fuente: elaboración propia.

2. Subprueba marcha de 4 metros (4mGST, del inglés *4 meters Gait Speed Test*). Para la prueba de marcha, la participante debe caminar una distancia de 4 metros a ritmo habitual. Con ella también se evaluó la velocidad al caminar y permite estimar el riesgo de discapacidad para el individuo¹³², presenta una fiabilidad excelente¹³³.
3. Subprueba de levantarse y sentarse 5 veces (5STST, del inglés *5 Sit To Stand Test*). En esta prueba la participante debe levantarse y sentarse en una silla 5 veces, lo más rápido posible, y se registra el tiempo total empleado. Las participantes tenían los brazos cruzados sobre el pecho y

se les instruyó a que se pusieran de pie completamente y que hicieran un contacto firme al sentarse. El tiempo comenzó con la orden "prepara-lista-ya" y se detuvo cuando se sentaron después de la quinta vez. Esta prueba también se utilizó, para evaluar la potencia de los miembros inferiores y presenta una excelente fiabilidad en mujeres¹³⁴ ([Figura 7](#)).



Figura 7. Participante realizando 5STST.
Fuente: elaboración propia.

Cada subprueba tiene una puntuación de 0 (peor rendimiento) a 4 (mejor rendimiento). Además, se obtiene una puntuación total para todo el conjunto que oscila entre 0 y 12, siendo la suma de las tres subpruebas mencionadas anteriormente. La fiabilidad de la prueba es excelente¹³⁵.

2.3.2.2 Valoración de la dimensión psicológica

Versión española de “Beck Depression Inventory-Second Edition” (BDI-II)

Esta escala de 21 ítems autoadministrada es utilizada principalmente para personas que presentan riesgo de padecer depresión¹³⁶, entre las que se encuentran las personas con dolor crónico, midiendo con precisión la gravedad de la misma^{137,138}. Puntuaciones mayores indican mayor depresión. Dependiendo las puntuaciones, la depresión puede ser mínima (0 a 13), media (14 a 19), moderada (20 a 28) o severa (29 o más)¹³⁶. Presenta una buena fiabilidad (ICC entre 0,73 y 0,86)¹³⁹.

Subescala ansiedad de la versión española de “Hospital Anxiety and Depression Scale” (HADS)

Esta subescala consta de 7 ítems, cada uno de los cuales se puntúa de 0 a 3. Puntuaciones por encima de 10 puntos indican ansiedad, entre 8 y 10 al límite de padecerla y puntuaciones por debajo de 8 ausencia de ansiedad¹⁴⁰. Presenta una excelente fiabilidad (ICC = 0,85)¹⁴¹.

Escala de estrés percibido validada la población española “Perceived Stress Scale-10” (PSS-10)

Este instrumento de 10 ítems valora el estrés que percibe una persona, cuanto mayor es la puntuación, mayor percepción del estrés por parte de la persona evaluada. Presenta una fiabilidad excelente (ICC= 0,82)¹⁴².

Versión española de “Pain Catastrophizing Scale” (PCS) en la fibromialgia

Esta escala autoadministrada de 13 ítems está dividida en tres dimensiones, rumiación, magnificación e impotencia. Cuando una persona presenta mayor puntuación, presenta un mayor catastrofismo ante el dolor. El rango de puntuación es de 0 a 52. Presenta una fiabilidad excelente (ICC=0,94)¹⁴³.

2.3.2.3 Valoración de la excitabilidad cortical

Umbral motor en reposo

La excitabilidad cortical se midió registrando el UMR, mediante electromiografía de superficie utilizando Neuro-MEP-Micro integrado en un estimulador magnético transcraneal Neuro-MS/D (Neurosoft®, Ivanovo, Rusia). El UMR se define como la intensidad mínima de la señal que debe proporcionarse para generar un potencial motor evocado de al menos 50 μ V en el 50% de las pruebas^{18,144}. Para determinar el UMR se utilizó el programa TMS_MTAT_2.0.1 que, basado en un algoritmo, permitió establecer el número de repeticiones necesarias y seleccionar aquellas en las que se obtuvo una respuesta motora de, al menos, 50 μ V, en el primer interóseo dorsal de la mano derecha ([Figura 8](#)).

Para ello, se realizó una estimulación del hemisferio izquierdo de un solo pulso utilizando el estimulador magnético Neuro-MS/D con una bobina en forma de ocho. La bobina se colocó sobre la corteza motora M1, en un ángulo de 45° con respecto a la línea media.



Figura 8. Ejemplo de valoración del UMR en una participante.
Fuente: elaboración propia.

2.3.2.4 Valoración de la aceptación del dolor y la calidad de vida

Versión española de “Fibromyalgia Chronic Pain Acceptance Questionnaire” (CPAQ-FM)

Esta escala de aceptación del dolor específica para FM consiste en 15 ítems que se puntúan de 0 a 6. Puntuaciones elevadas indican mayores niveles de aceptación. Presenta buena fiabilidad¹⁴⁵.

Versión española “Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire” (FIQR)

Es un cuestionario multidimensional, autoadministrado, específico para valoración de la calidad de vida de personas con FM, valorando el impacto percibido de la FM. Está dividido en tres dominios, con un número de ítems cada uno que se evalúan con una escala numérica de 0 a 10:

- i. Función física: contiene 9 ítems, relacionados con actividades de la vida diaria. La puntuación total obtenida en esta dimensión se divide entre 3, de tal manera que la puntuación puede oscilar de 0 a 30.
- ii. Impacto total: contiene 2 ítems, mediante los cuales se valora cómo los síntomas les impiden seguir con sus metas o les influyen de forma global, para realizar aquello que se habían propuesto en la última semana sobre la vida diaria. La puntuación obtenida es la suma de ambos y puede ser entre 0 y 20.
- iii. Severidad de los síntomas: contiene 10 ítems que valoran los síntomas más comunes asociados a la FM (tales como dolor, sueño, ansiedad...). La puntuación total es la suma de ellos dividida entre 2 (i.e. 0 - 50).

La suma de las tres dimensiones es la puntuación final. A menor puntuación mejor calidad de vida. Presenta una excelente fiabilidad (ICC = 0,82)¹⁴⁶.

2.3.2.5 Valoración de la satisfacción con la vida

Versión española de "Satisfaction with Life scale" (SWLS)

Esta escala valora la satisfacción con la vida en el presente, pasado y en el futuro. Para ello utiliza 5 ítems, 3 para el presente, 1 para el pasado y 1 para el futuro. La puntuación total presenta un rango desde 5 (baja satisfacción) hasta 35 (alta satisfacción). Una puntuación intermedia serían 20 puntos. Se ha demostrado que presenta fiabilidad con un ICC entre 0,79 y 0,89¹⁴⁷

2.4 Análisis estadístico

Estudio I

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS v.24 (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Se utilizaron métodos estadísticos estándar para obtener la media y la desviación estándar (DE). Los análisis inferenciales de los datos se realizaron mediante un análisis multivariante de la varianza (MANOVA) de dos vías con un factor intersujeto denominado "grupo" con dos categorías (PEG y CG), y un factor intrasujeto denominado "tratamiento" con dos categorías (T0 y T1). El análisis post-hoc se llevó a cabo utilizando la corrección de Bonferroni proporcionada por el paquete estadístico utilizado, y el tamaño del efecto se calculó utilizando la *d* de Cohen. También se comparó la edad, el peso, la altura y el nivel de dolor entre los grupos utilizando un ANOVA de una vía para garantizar que los dos grupos eran similares al inicio. Los supuestos de normalidad y homocedasticidad se comprobaron mediante las pruebas de Shapiro-Wilk y Levene, respectivamente. El error de tipo I se estableció como < 5% ($p < 0,05$).

Estudio II

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS v.24 (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Se utilizaron métodos estadísticos estándar para obtener la media y la DE. Los análisis inferenciales de los datos se realizaron mediante un análisis multivariante de la varianza (MANOVA) de dos vías, con un factor intersujeto denominado "grupo" con tres categorías (PEG, HBG y CG) y un factor intrasujeto denominado "tratamiento con dos categorías (T0 y T1). Se realizó un análisis post hoc con la corrección de Bonferroni proporcionada por el

paquete estadístico utilizado y el tamaño del efecto se calculó mediante la *d* de Cohen. También se comparó la edad y el nivel de dolor entre los grupos mediante un MANOVA unidireccional para garantizar que los grupos fueran similares en la línea de base. El error de tipo I se estableció como $<5\%$ ($p < 0,05$).

Estudio III

Los análisis inferenciales de los datos se realizaron mediante un análisis multivariante de la varianza (MANOVA) de dos vías, con dos factores. Un factor entre sujetos denominado "grupo" con tres categorías (PEG, TMSG y CG) y un factor intra-sujeto denominado "tratamiento" con dos categorías (T0 y T1). Se realizó un análisis post-hoc utilizando la corrección de Bonferroni proporcionada por el paquete estadístico utilizado, y el tamaño del efecto se calculó utilizando la *d* de Cohen. Además, se comparó la eficacia (cambios entre T1 y T0) del PEG y del TMSG utilizando una prueba *t* independiente cuando se alcanzaron cambios significativos en cada grupo. El error tipo I se estableció como $< 5\%$ ($p < 0,05$). La comparación de la edad, el peso, la altura y el nivel de dolor entre los grupos se realizó mediante un MANOVA de una vía. Los supuestos de normalidad y homocedasticidad se comprobaron con Shapiro-Wilk y Levene, respectivamente. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS v.24 (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

Resultados

3. RESULTADOS

3.1 Estudio I: El ejercicio físico de baja intensidad mejora la catastrofización ante el dolor y otros aspectos psicológicos y físicos en mujeres con fibromialgia.

Las diferencias significativas y el tamaño del efecto entre las evaluaciones previas y posteriores al tratamiento (T0 y T1, respectivamente) para ambos grupos y cada variable se muestran en las Tablas 6 y 7, así como las diferencias entre grupos para cada variable evaluada.

Como se muestra en la [Tabla 6](#), todos los constructos psicológicos evaluados (i.e. la catastrofización ante el dolor, la ansiedad, el estrés y la depresión) mejoraron significativamente en el PEG tras la intervención, con aumentos de 7,31; 1,87; 2,43 y 7,32 puntos, respectivamente. También se observaron mejoras estadísticamente significativas en el PEG para el dolor, tanto en la aceptación del dolor, con un aumento de 4,94 puntos, como en el PPT medio, con un aumento medio de 0,32 kg/cm². Por último, la PEG también mejoró significativamente en 9,98 puntos la calidad de vida. Por el contrario, el CG no mejoró en ninguna de las variables analizadas, y además presentó un PPT medio significativamente peor, con una disminución media de 0,25 kg/cm².

Tabla 6. *Efecto de la intervención sobre los constructos psicológicos, la percepción del dolor y la calidad de vida*

	Grupo ejercicio Físico			Grupo control		
	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	Tamaño del efecto (d)	Pre- tratamiento	Post- tratamiento	Tamaño del efecto (d)
Catastrofización ante el dolor	27,31 (1,55)	20,00 (10,86)*	0,65	28,25 (13,32)	27,06 (10,91)	-
Ansiedad	11,81 (3,54)	9,94 (3,57)*	0,53	12,19 (4,07)	11,19 (3,69)	-
Depresión	31,13 (9,06)	23,81 (7,93)*	0,86	29,31 (11,55)	27,94 (11,14)	-
Estrés	25,31 (7,18)	22,88 (7,51)*	0,33	24,5 (6,4)	24,75 (7,22)	-
Aceptación del dolor	38,00 (14,33)	42,94 (7,96)*	0,43	39,38 (14,67)	40,81 (13,54)	-
Umbral de dolor a la presión (kg/cm²)	1,75 (0,98)	2,07 (1,03)*	0,32	1,76 (0,42)	1,50 (0,59)*	0,51
Calidad de vida	71,47 (14,21)	61,49 (17,65)*	0,62	62,44 (17,33)	67,07 (15,87)	-

Nota. Los datos se expresan como media (DE); d: Tamaño del efecto de la d de Cohen, que se indica sólo cuando las diferencias entre los tiempos son significativas; *: $p < 0,05$.

En cuanto al efecto de la intervención sobre la condición física, como se observa en la [Tabla 7](#), las participantes pertenecientes al PEG experimentaron una mejora estadísticamente significativa en su condición física tras la intervención. Mejoraron su capacidad funcional autopercebida, tal y como indica un aumento de 3,14 puntos en la puntuación media del FIQR-función física (FIQR-PF, del inglés *Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire-Physical Function*). También mejoraron su resistencia y capacidad funcional, aumentando 32 metros la distancia media caminada en la prueba 6MWT. Además, mejoraron su potencia y velocidad, como se observa en la mejora de los índices de velocidad en la 5STST y la 4mGST, de 6,85 y 0,49 segundos, respectivamente. En cuanto al CG, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables mencionadas.

Tabla 7. *Efecto de la intervención en la condición física de las participantes*

	Grupo ejercicio Físico			Grupo control		
	Pre-tratamiento	Post- tratamiento	Tamaño del efecto (d)	Pre- tratamiento	Post- tratamiento	Tamaño del efecto (d)
Capacidad funcional autopercebida	20,06 (6,23)	17,46 (5,16)*	0,46	17,56 (7,28)	19,42 (6,03)	-
Resistencia y capacidad funcional (m)	481,00 (71,23)	513,00 (64,84)*	0,47	493,19 (68,48)	497,31 (76,29)	-
Potencia (s)	18,18 (11,71)	11,33 (2,35)*	0,81	11,66 (3,06)	12,21 (3,01)	-
Velocidad (s)	2,79 (0,39)	2,39 (0,27)*	1,19	2,47 (0,42)	2,36 (0,47)	-

Nota. Los datos se expresan como media (DE); d: Tamaño del efecto de la d de Cohen, que se indica sólo cuando las diferencias entre los tiempos son significativas; *: $p < 0,05$.

3.2 Estudio II: Comparativa de la eficacia de un tratamiento con oxígeno hiperbárico a baja presión y del ejercicio físico en mujeres con fibromialgia.

Se obtuvo un efecto multivariante significativo de la interacción entre "grupo" y "tratamiento" [$F(32,64) = 2,29, p < 0,05, \eta^2 = 0,53$]. Las diferencias significativas y el tamaño del efecto entre las evaluaciones previas y posteriores al tratamiento (es decir, T0 y T1) para cada grupo y cada variable se muestran en las siguientes tablas, así como las diferencias entre grupos en cada una de las evaluaciones.

El dolor percibido, registrado mediante una EVA, mejoró significativamente unos 2,5 puntos sólo en el HBG, a diferencia de lo que ocurrió en el PEG y el CG ([Tabla 8](#)). Sin embargo, los resultados de la evaluación del PPT revelaron que se consiguió una mejora significativa en el HBG sólo para los puntos del epicóndilo lateral y los glúteos, mientras que el PEG consiguió mejoras significativas en el occipucio, la zona cervical inferior, las segundas costillas, los trocánteres mayores y las rodillas. El CG no consiguió una mejora significativa en ninguna de las variables relacionadas con el dolor ($p > 0,05$). Por el contrario, la evaluación del PPT reveló una disminución significativa del umbral del dolor en el occipucio, el trapecio y el supraespinoso.

Tabla 8. *Efecto de las intervenciones sobre el dolor y el umbral del dolor a la presión*

	PEG			HBG			CG		
	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	Tamaño del efecto (d)	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	Tamaño del efecto (d)	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	Tamaño del efecto (d)
EVA (cm)	6,13 (2,22)	5,38 (2,16)		7,35 (1,66)	4,88 (2,32)*	1,06	5,63 (1,75)	5,5 (2,25)	
Occipital (kg·cm ²)	1,75 (0,94)	2,18 (1,05)*	-0,64	1,56 (0,74)	1,66 (0,69)	-	1,82 (0,38)	1,37 (0,45)*	0,68
Cervical baja (kg·cm ²)	1,05 (0,89)	1,63 (0,91)*	-0,98	1,2 (0,63)	1,27 (0,64)	-	1,36 (0,42)	1,12 (0,55)	
Trapezio (kg·cm ²)	1,82 (0,95)	1,92 (0,68)		1,7 (0,63)	1,86 (0,75)	-	1,89 (0,71)	1,55 (0,97)*	0,56
Supraespinoso (kg·cm ²)	2,29 (1,24)	2,6 (1,45)	-	1,89 (0,6)	2,13 (0,78)	-	2,21 (0,93)	1,74 (0,7)*	0,57
Segundo espacio intercostal (kg·cm ²)	1,38 (1,11)	1,79 (0,91)*	-0,84	1,61 (0,56)	1,8 (0,58)	-	1,55 (0,41)	1,33 (0,67)	-
Epicondilo lateral (kg·cm ²)	1,35 (0,74)	1,57 (0,55)	-	1,38 (0,33)	1,75 (0,48)*	-0,69	1,48 (0,33)	1,24 (0,48)	-
Glúteo (kg·cm ²)	2,55 (2,18)	2,72 (2,14)	-	1,85 (0,84)	2,28 (0,76)*	-0,61	2,00 (0,53)	1,68 (0,73)	-
Trocanter mayor (kg·cm ²)	2,09 (1,25)	2,51 (1,5)*	-0,57	1,84 (0,44)	2,12 (0,81)	-	1,91 (0,8)	1,88 (0,76)	-
Interlinea articular rodilla (kg·cm ²)	1,43 (0,81)	1,97 (1,03)*	-0,57	1,74 (0,64)	2,02 (0,85)	-	1,62 (0,62)	1,44 (0,76)	-

Nota. Los datos se expresan como media (DE). CG: grupo control; HBG: grupo terapia hiperbárica; PEG: grupo ejercicio físico. d: tamaño del efecto de la d de Cohen, que se indica sólo cuando las diferencias son significativas. *: diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones previas y posteriores al tratamiento ($p < 0,05$).

En cuanto a las variables relacionadas con la resistencia y la capacidad funcional, sólo se consiguió una mejora significativa de la fatiga inducida en el HBG ([Tabla 9](#)). La saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca no se vieron influidas significativamente por ninguno de los tratamientos recibidos. La distancia alcanzada mejoró significativamente tanto con la intervención de HBOT de baja presión como con la de EF, aunque el efecto del tamaño del tratamiento de O₂ hiperbárico fue mayor. El UMR disminuyó ligeramente en el PEG, pero no alcanzó ningún valor significativo (el valor p fue de 0,054). El CG no consiguió ninguna mejora significativa ($p > 0,05$) en ninguna de las variables de resistencia o capacidad funcional. De hecho, la frecuencia cardíaca fue significativamente peor en este grupo.

Tabla 9. **Efecto de las intervenciones sobre la resistencia y la capacidad funcional y el umbral motor en reposo.**

			Pre-tratamiento	Post- tratamiento	Tamaño del efecto (d)
Test 6 minutos marcha	Fatiga Inducida	PEG	6,81 (2,64)	7,00 (2,48)	-
		HBG	7,94 (1,78)	6,76 (2,14)*	0,53
		CG	6,84 (2,05)	6,75 (2,62)	-
	Saturación de oxígeno	PEG	97,25 (0,93)	97,75 (1,18)	-
		HBG	98,29 (0,92)	98,06 (0,83)	-
		CG	97,63 (1,36)	97,69 (1,08)	-
	Frecuencia cardíaca	PEG	111,38 (21,01)	113,56 (23,37)	-
		HBG	109,00 (17,64)	113,12 (19,7)	-
		CG	115,44 (15,14)	127,75 (20,65)*	-0,61
	Distancia	PEG	481,00 (71,23)	513,00 (64,4)*	-0,75
		HBG	508,76 (62,71)	558,29 (68,83)*	-1,16
		CG	493,19 (68,48)	497,31 (76,29)	-
UMR	PEG	42,56 (9,38)	40,31 (5,68)	0,50 ($p = 0,054$)	
	HBG	39,76 (7,67)	38,35 (6,04)	-	
	CG	45,25 (8,42)	45,19 (7,87)	-	

Nota. Los datos se expresan como media (DE). CG: grupo control; HBG: grupo terapia hiperbárica; PEG: grupo ejercicio físico. d: tamaño del efecto de la d de Cohen, que se indica sólo cuando las diferencias son significativas. *: diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones previas y posteriores al tratamiento ($p < 0,05$).

Por último, la puntuación obtenida en la prueba SPPB ([Figura 9](#)), relacionada con el rendimiento físico, aumentó significativamente tras la aplicación de ambos tratamientos, mientras que se mantuvo sin cambios en el CG. La diferencia en PEG fue sustancial (media [DE] de 1,4 [0,23] puntos), mientras que fue moderada en HBG, concretamente 0,89 [0,23] puntos, de acuerdo con la clasificación de las diferencias propuesta por Perera *et al*¹⁴⁸.

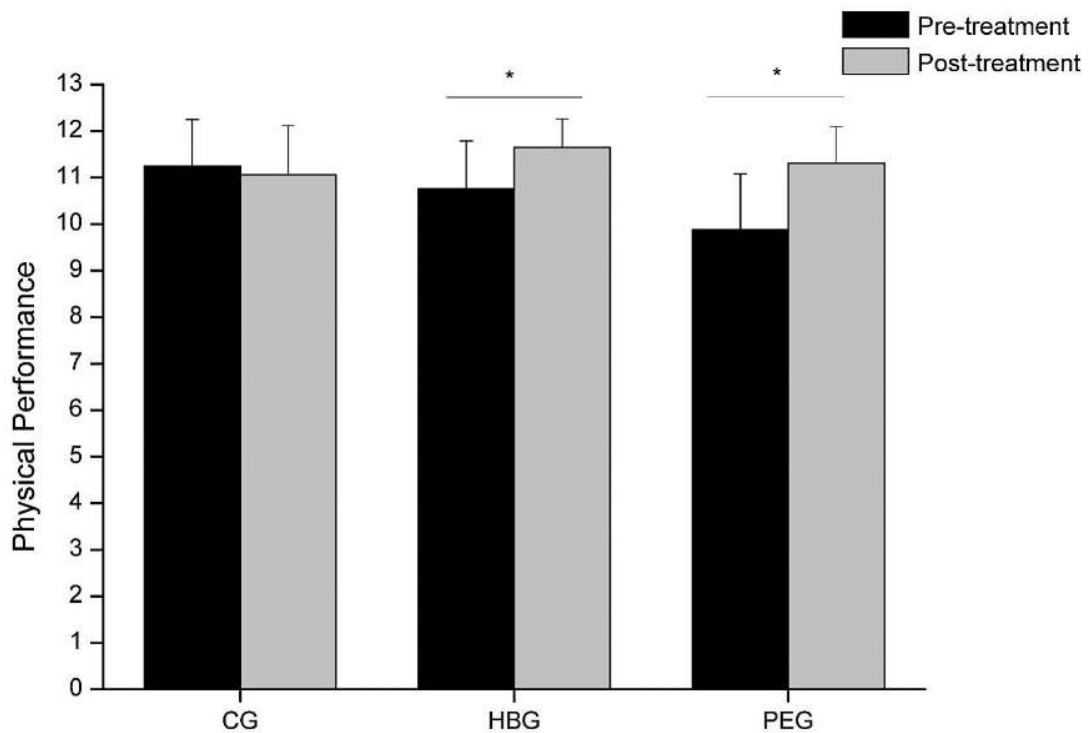


Figura 9. Puntuación del rendimiento físico en los grupos estudiados antes y después de las intervenciones.

Las barras representan la media (negro= pre- tratamiento; gris= post- tratamiento) y las barras de error, la desviación estándar. CG: grupo control; HBG: grupo terapia hiperbárica; PEG: grupo ejercicio físico.*: diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones previas y posteriores al tratamiento ($p < 0,05$).

3.3 Estudio III: Comparativa sobre la eficacia de la estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia y el ejercicio físico en mujeres con fibromialgia.

Se midieron tres categorías de variables: i. Dolor e impacto de la FM; ii. Acondicionamiento físico; y iii. Estado emocional.

Dolor e impacto de la FM

La [Tabla 10](#) muestra que el dolor percibido mejoró significativamente sólo en el grupo TMSG, con una disminución media de 4,12 puntos. Sin embargo, el PPT medio mejoró significativamente tanto en el grupo TMSG como en el PEG, con un aumento medio de 0,72 y 0,32 kg/cm², respectivamente. En cuanto al impacto de la FM, ambos grupos mejoraron significativamente su puntuación total de la FIQR (diferencia media de 38,09 puntos para el TMSG y de 9,98 puntos para el PEG) y el impacto global de la FM (diferencia media de 8,70 puntos para el TMSG y de 3,18 puntos para el PEG), siendo la mejora del TMSG significativamente mayor que la obtenida en el PEG ($p < 0,05$). Sin embargo, sólo el TMSG logró cambios estadísticamente significativos en sus síntomas y en la función física percibida tras el tratamiento, con descensos de 20,21 y 9,1 puntos, respectivamente. No hubo cambios significativos en el CG ($p > 0,05$).

Tabla 10. *Efectos del ejercicio físico de baja intensidad y de la estimulación magnética transcraneal sobre el dolor y el impacto de la fibromialgia*

	PEG			TMSG			CG		
	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	Tamaño del efecto (d)	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	Tamaño del efecto (d)	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	Tamaño del efecto (d)
Dolor percibido EVA	6,13 (2,22)	5,38 (2,16)	-	6,18 (2,01)	2,06 (1,34)*	1,96	5,63 (1,75)	5,5 (2,25)	-
Media PPT	1,75 (0,98)	2,07 (1,03)*	1,06	1,95 (1,23)	2,67 (1,96)*	0,76	1,76 (0,42)	1,50 (0,59)	-
FIQR Puntuación total	71,47 (14,21)	61,49 (17,65)*	0,65	70,69 (15,58)	32,60 (20,49)*	1,64	62,44 (17,33)	67,07 (15,87)	-
FIQR Impacto global	14,31 (4,08)	11,13 (4,96)*	0,70	13,76 (4,94)	5,06 (4,92)*	1,44	11,69 (5,08)	12,56 (4,76)	-
FIQR Síntomas	37,09 (5,30)	32,91 (8,75)	-	37,59 (8,17)	17,38 (9,55)*	1,62	33,19 (9,23)	35,09 (6,91)	-
FIQR Función física	20,06 (6,23)	17,46 (5,16)	-	19,33 (5,22)	10,16 (6,81)*	1,25	17,56 (7,28)	19,42 (6,03)	-

Nota. Los datos se muestran como media (SD). PEG: grupo ejercicio físico; TMSG: grupo estimulación magnética transcraneal; CG: grupo control. *: diferencias significativas entre tiempos ($p < 0,05$); El tamaño del efecto se calcula con la d de Cohen.

Acondicionamiento físico

La resistencia y la capacidad funcional mejoraron significativamente tanto en el PEG como en el TMSG, como lo demuestra el aumento de la distancia recorrida en la 6MWT. La velocidad de la marcha y la potencia, también mostraron mejoras significativas en ambos grupos después del tratamiento (Figura 10). La fatiga percibida durante la 6MWT mejoró significativamente sólo en el TMSG. No hubo cambios significativos en el CG ($p > 0,05$). Además, no se observaron diferencias significativas en las mejoras conseguidas entre los grupos ($p > 0,05$).

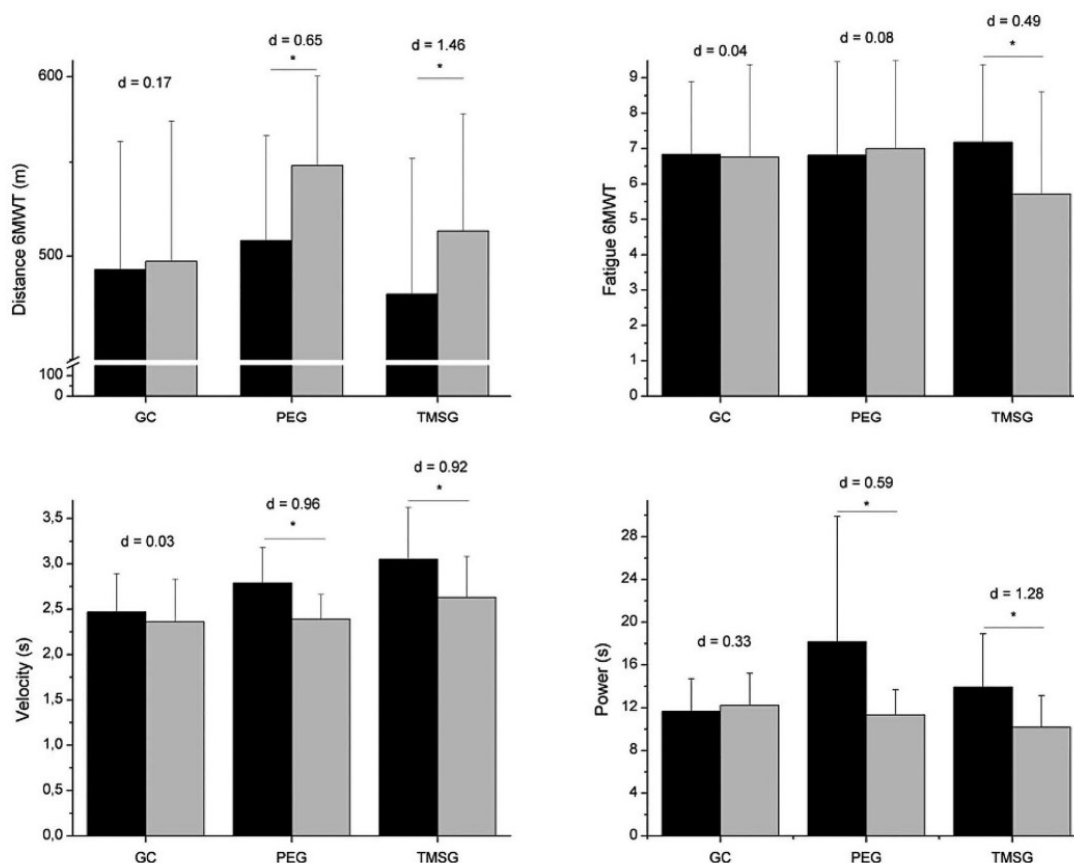


Figura 10. Efectos del tratamiento sobre las variables relacionadas con el acondicionamiento físico en los grupos estudiados antes y después de las intervenciones.

Las barras representan la media y las barras de error, la desviación estándar. PEG: grupo ejercicio físico; TMSG: grupo estimulación magnética transcraneal; CG: grupo control. *: diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones previas y posteriores al tratamiento ($p < 0,05$).

Estado emocional

La ansiedad, la depresión y el estrés disminuyeron significativamente después de ambas intervenciones, mientras que el CG no experimentó ningún cambio significativo en ninguna de esas variables ([Figura 11](#)). En cuanto a la satisfacción, las puntuaciones iniciales de todos los grupos, por debajo de los 20 puntos considerados como satisfacción media, no cambiaron tras ninguna de las intervenciones ($p>0,05$). Además, las mejoras logradas por TMSG fueron significativamente mayores en cuanto a la depresión y el estrés que las observadas en PEG ($p<0,05$).

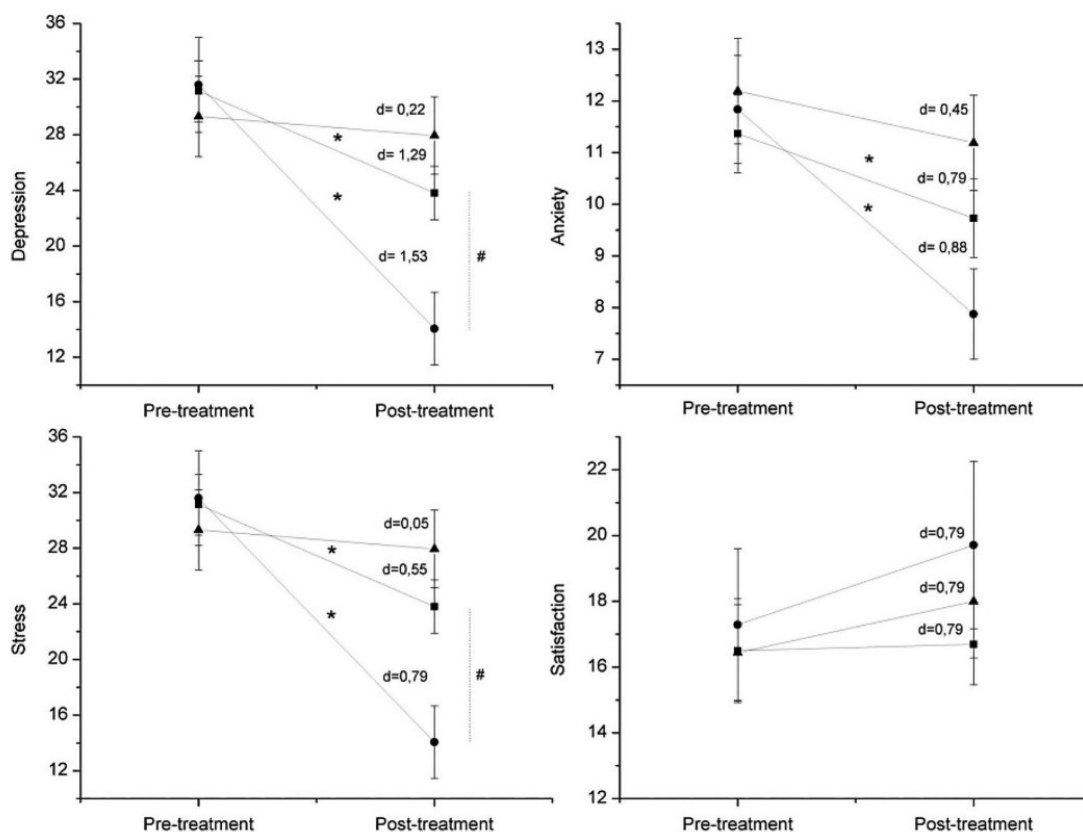


Figura 11. Efectos del tratamiento sobre las variables relacionadas con las emociones en los grupos estudiados antes y después de las intervenciones.

Las barras representan la media y las barras de error, la desviación estándar. ▲: grupo control; ■: grupo ejercicio físico; ●: grupo estimulación magnética transcraneal. *: diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones previas y posteriores al tratamiento ($p<0,05$). #: mejoras significativas entre el grupo estimulación magnética transcraneal y el grupo ejercicio físico.

Discusión

4. DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral se realizó con el objetivo de buscar alternativas de intervención para mujeres con FM que no supusiesen un esfuerzo inasumible atendiendo a su acondicionamiento físico y psicológico. En línea con la bibliografía consultada hemos constatado que el EF es beneficioso para mejorar la clínica de las personas con FM. Sin embargo, hemos podido comprobar que no sólo los aspectos físicos mejoran, sino que también los psicológicos se ven beneficiados (Estudio I). Aun así, el EF puede no ser el tratamiento adecuado para las mujeres con FM ya que, en ocasiones, este puede generar un aumento de la fatiga e incluso del dolor muscular. Por tanto, es necesario buscar alternativas de tratamiento que no induzcan fatiga, tales como la HBOT (Estudio II) y la TMS (Estudio III).

A continuación, se divide la discusión según los tres estudios realizados.

4.1 Estudio I: El ejercicio físico de baja intensidad mejora la catastrofización ante el dolor y otros aspectos psicológicos y físicos en mujeres con fibromialgia.

Este estudio muestra que un protocolo de EF de bajo impacto en el que se combina el entrenamiento de resistencia y coordinación, es eficaz para mejorar las características psicológicas (i.e. la catastrofización ante el dolor, la ansiedad, la depresión, el estrés), el dolor (i.e. la aceptación del dolor y el PPT), la calidad de vida y el acondicionamiento físico (i.e. la capacidad funcional autopercebida, la resistencia y la capacidad funcional, la potencia y la velocidad) en mujeres con FM.

La catastrofización ante el dolor hace referencia al conjunto de cogniciones y emociones negativas exageradas y rumiantes durante la estimulación dolorosa percibida o real⁵³ y se relaciona con un aumento de la sensación dolorosa en la FM⁵⁷. El EF se ha propuesto como una de las estrategias más eficaces para distraer la atención del dolor¹⁴⁹ y reducir los pensamientos negativos sobre el mismo, especialmente la rumiación¹⁵⁰. En este sentido, los resultados de este estudio coinciden con esta hipótesis, puesto que se observó una disminución significativa de las puntuaciones de catastrofismo ante el dolor tras la intervención de EF. En consonancia con estos resultados, encontramos estudios anteriores en los que se utilizó el EF solo o en combinación con técnicas psicológicas/cognitivas, como Lazaridou *et al*⁸⁸, terapia física y psicológica combinada (i.e. Yoga); Casey *et al*¹⁵¹, EF combinado con la terapia de aceptación y compromiso; y el estudio de Smeets *et al*¹⁵², que combinaron el ejercicio aeróbico, principalmente en el agua, con el tratamiento cognitivo-conductual, demostraron los efectos beneficiosos sobre la catastrofización ante el dolor en

personas con FM o dolor crónico. Estos resultados sugieren que las técnicas psicológicas o/y físicas, solas o combinadas, pueden ser beneficiosas para mejorar el catastrofismo en pacientes con dolor crónico. Sin embargo, los estudios mencionados utilizaron programas de EF estándar, sin tener en cuenta un posible agravamiento de los síntomas que experimentan las mujeres con FM (i.e. la fatiga), la cual supone la principal causa de la baja adherencia a los programas de EF¹²⁴. El presente estudio ha permitido identificar que el EF de baja intensidad, adaptado a la autopercepción de fatiga de la persona, es una estrategia eficaz para mejorar la catastrofización ante el dolor. Por el contrario, no se observaron cambios significativos en el CG.

Este hallazgo positivo relacionado con el catastrofismo ante el dolor se confirmó además con una mejora significativa del dolor, como indican los valores más altos de aceptación del dolor y del PPT. Una mejora en la aceptación del dolor, se relaciona con un mejor funcionamiento físico en los pacientes con dolor crónico. Otro factor que influye en la mejora del PPT puede deberse a un mejor acondicionamiento físico^{47,153}, que a su vez puede conducir a una mejor aceptación del dolor¹⁵⁴. Pocos autores han demostrado mejoras en el PPT tras programas de ejercicio^{83,84}, aunque estos han utilizado intervenciones a largo plazo (i.e. de 12 a 24 semanas)^{83,84}, ejercicio acuático⁸³ o incluido terapia psicológica⁸⁴. Por lo tanto, sus resultados no son del todo comparables. Por el contrario, las mujeres del CG mostraron valores significativamente peores en el dolor, lo que puede deberse al progresivo desacondicionamiento físico de estas participantes^{47,153}.

En cuanto al resto de variables psicológicas analizadas (ansiedad, depresión y estrés), todas ellas mejoraron significativamente en el PEG. Las mejoras en la

ansiedad pueden deberse al papel del EF como modulador específico de la misma¹⁵⁵. Además, la ansiedad tiene una relación directa con la aceptación del dolor, es decir, a medida en la que disminuye el nivel de ansiedad, mejora la aceptación del dolor¹⁵⁶ que, como se ha comentado anteriormente, también mejoró en el PEG. Algunos autores han documentado los efectos beneficiosos del EF sobre la ansiedad en personas con FM^{73,78,86}. El único estudio que analizó el efecto de un protocolo combinado de ejercicio aeróbico y de resistencia sobre la ansiedad, informó de una reducción mayor que la obtenida en nuestro estudio (i.e. un 41% frente a nuestro 15%), lo que podría deberse a los conocidos efectos relajantes del agua caliente que utilizan⁸⁶. En cuanto a la depresión, en el presente estudio se observaron resultados positivos tras la intervención con EF, con una reducción similar^{81,86} o incluso superior⁷² a la obtenida en estudios anteriores que utilizaban protocolos de EF aeróbico combinado y fuerza. Esto puede deberse a la liberación de neurotrofinas mediada por el EF, como el factor neurotrófico derivado del cerebro, ya que las personas con depresión tienden a mostrar niveles más bajos de este biomarcador que sus homólogos sanos, mientras que el EF induce su aumento¹⁵⁷. Por último, la disminución de los niveles de estrés observada en el presente estudio sugiere que el EF podría ser un enfoque útil para afrontar el estrés, al tiempo que promueve la resistencia al estrés¹⁵⁰. Estudios anteriores también han llegado a la conclusión de que el ejercicio aeróbico moderado¹⁵⁸ puede reducir los niveles de estrés en las personas con FM, especialmente cuando se realiza en grupo, debido a la interacción social¹⁵⁹. Por el contrario, no se observaron mejoras en el CG en ninguna de las variables psicológicas analizadas. En general, estos resultados sugieren que un programa combinado de EF de baja intensidad, adaptado a los

síntomas del individuo, es eficaz para aliviar la ansiedad, la depresión y el estrés en mujeres con FM.

Como se ha señalado anteriormente, la FM afecta de forma negativa a la calidad de vida de las personas con FM⁵⁰. El protocolo de EF empleado en este estudio indujo mejoras en todos los constructos psicológicos analizados, así como en el dolor, lo que puede haber contribuido a mejorar la calidad de vida¹⁶⁰. Muchos estudios han demostrado que el EF mejora la calidad de vida en la población con FM, ya sea mediante ejercicios aeróbicos^{72,75}, de fuerza^{71,78,161} y de flexibilidad^{76,78}, protocolos que combinan entrenamiento aeróbico, de fuerza y de flexibilidad^{72,85}, así como modalidades específicas como el Tai-Chi⁷⁵. Sin embargo, dichos autores no incluyeron ejercicios de coordinación, que han demostrado desafiar los sistemas sensorial, cognitivo y musculoesquelético, mejorando así la calidad de vida en adultos mayores¹⁶² y nunca antes se habían implementado en mujeres con FM. Por lo tanto, los resultados obtenidos en este estudio sugieren que el protocolo de EF propuesto puede ser una herramienta útil para mejorar la calidad de vida de las mujeres con FM. En este sentido, sería interesante aplicar el protocolo de ejercicios propuesto de forma continuada, ya que se ha demostrado que el ejercicio físico a largo plazo afecta positivamente a la calidad de vida de las personas con FM¹⁶³.

Todas las variables relacionadas con el acondicionamiento físico subjetivo (i.e. la capacidad funcional autopercebida) y objetivo (i.e. la resistencia y la capacidad funcional, la potencia y la velocidad) mejoraron significativamente en el PEG, pero no en el CG. Esto es importante, ya que se ha demostrado que tanto las funciones físicas subjetivas como las objetivas están notablemente deterioradas en las mujeres con FM, las primeras en mayor medida que las segundas⁶⁰. Los

resultados positivos en el acondicionamiento físico subjetivo obtenidos son dignos de mención, ya que las personas con FM que se sienten incapaces de realizar actividades físicas cotidianas, pueden evitar la realización de dichas actividades y la participación en programas terapéuticos de EF, lo que a su vez puede conducir a un desacondicionamiento físico objetivo⁶⁰. Por lo tanto, se evaluó el acondicionamiento físico objetivo mediante la prueba 6MWT, que es una técnica económica, relativamente rápida, segura y bien tolerada para la predicción de la captación máxima o volumen máximo de O₂ (VO₂ máx.)¹⁶⁴ y puede considerarse una medida indirecta de la aptitud cardiorrespiratoria o de la potencia aeróbica máxima en esta población. Además, se eligió el 5STST porque no sólo se requiere la fuerza y la potencia de las extremidades inferiores, sino también una buena coordinación y equilibrio y, por lo tanto, cubre varios componentes importantes de la función física^{134,165}. Por último, se empleó la velocidad de la marcha mediante el 4mGST, ya que la baja velocidad de la marcha ha demostrado ser uno de los principales factores que contribuyen a la sarcopenia y, en última instancia, a la fragilidad¹⁶⁶. Aunque estas dos últimas variables se han estudiado principalmente en adultos mayores, se utilizaron en el presente estudio porque se ha demostrado que las mujeres con FM muestran un envejecimiento precoz y una menor capacidad física en comparación con sus homólogas sanas de la misma edad, asemejándose así a los adultos mayores sanos⁴⁸. Las mejoras en el acondicionamiento físico objetivo encontradas en este estudio coinciden con las obtenidas por varios autores tras la realización de diferentes tipos de ejercicios, como los aeróbicos⁷⁴ o los de fuerza^{74,167}, o el entrenamiento combinado (aeróbico, de resistencia, de fuerza, de flexibilidad y de educación del paciente)⁸².

Por último, como se ha señalado anteriormente, la falta de adherencia parece ser típica en las personas con FM, lo que podría deberse a las molestias posteriores al ejercicio. De hecho, la adherencia media en los estudios de referencia fue del 85%, mientras que la adherencia en este estudio fue del 100%. Esto puede deberse al protocolo personalizado que se aplicó, debidamente adaptado a los síntomas de cada participante. Por tanto, las terapias dirigidas a las personas con FM deberían fomentar la participación centrándose en protocolos con cargas de trabajo individualizadas, en lugar de basarse en protocolos estándar.

4.2 Estudio II: Comparativa de la eficacia de un tratamiento con oxígeno hiperbárico a baja presión y del ejercicio físico en mujeres con fibromialgia.

Este estudio ha investigado el impacto de la HBOT de baja presión sobre la fatiga inducida, el dolor, la resistencia, la capacidad funcional, el rendimiento físico y la excitabilidad cortical, y ha comparado los resultados alcanzados con los obtenidos tras un protocolo de ejercicio físico de baja intensidad y con un grupo de control. Se demostró que la HBOT de baja presión reduce de forma significativa la fatiga inducida y consigue mejoras significativas en el dolor percibido en reposo y en el umbral del dolor por presión, aunque sólo en las zonas del epicóndilo lateral y los glúteos. Además, esta terapia mejoró la resistencia y la capacidad funcional, así como el rendimiento físico. Por el contrario, el programa de ejercicio físico no mejoró el dolor percibido ni la fatiga inducida, aunque se obtuvieron mejoras significativas en los PPT de algunos de los puntos sensibles (i.e. el occipucio, la zona cervical baja, las segundas costillas, los trocánteres mayores y las rodillas) y esta intervención también mejoró la resistencia y la capacidad funcional, así como el rendimiento físico de forma similar a como lo hizo la intervención de HBOT a baja presión.

La HBOT de baja presión mejoró significativamente la sensación de fatiga tras la realización de la prueba 6MWT (i.e. 1,18 puntos). Esto puede deberse a un mayor suministro de oxígeno al sistema musculoesquelético, que activa la actividad celular (i.e. aumenta la síntesis de trifosfato de adenosina) y promueve el metabolismo de las sustancias relacionadas con la fatiga¹⁶⁸. En concreto, los factores metabólicos asociados a la fatiga que se producen durante el proceso de contracción son los iones de hidrógeno, el lactato, el fosfato inorgánico, las

especies reactivas de oxígeno, la proteína de choque térmico y el orosomucoide (revisado en Wan *et al.*¹⁶⁹), que pueden eliminarse mejor tras aplicar una terapia de oxígeno. De hecho, se ha demostrado que la HBOT reduce la fatiga en el síndrome de fatiga crónica¹⁷⁰, lo que se ha atribuido a su capacidad para reducir los niveles de especies reactivas al oxígeno y de ácido láctico, y a la reducción de la fatiga muscular después del ejercicio¹⁷¹. Sin embargo, esta disminución de la fatiga no se encontró en la PEG. Estos resultados negativos están en consonancia con los obtenidos en el estudio realizado por Giannotti *et al.* y Fontaine *et al.* que, de forma similar, no obtuvieron mejoras significativas en la fatiga percibida tras la intervención de ejercicio^{82,172}. Los resultados obtenidos en este estudio apoyan la eficacia de la HBOT, y no del ejercicio físico de baja intensidad, para tratar la fatiga en mujeres con FM.

Además, la HBOT de baja presión consiguió una disminución significativa de 2,47 puntos en el dolor percibido. Esto podría deberse a la acción del oxígeno, que estimula el crecimiento de los vasos sanguíneos y favorece la recuperación de los tejidos, disminuyendo así la hipoxia tisular que provoca el dolor^{173–176}. También puede provocar un cambio en la actividad cerebral de procesamiento del dolor, debido a los cambios en el flujo sanguíneo en las regiones posterior y prefrontal del cerebro¹⁰². Además, la HBOT estimula la síntesis de óxido nítrico (NO), lo que ayuda a aliviar la hiperalgesia y condiciona la liberación de opioides endógenos dependiente del NO, que se ha propuesto como el principal mecanismo de antinocicepción de la HBOT¹⁷⁷. Esta disminución del dolor coincide con el estudio de Yildiz *et al.*¹⁰³, quien utilizó un protocolo de tratamiento similar, aunque con mayor presión que la aplicada en nuestro estudio y obtuvo mejoras significativas para las puntuaciones de dolor hasta en 3,31 puntos. Esto

confirma que, aunque la presión aplicada en nuestro estudio es menor que la utilizada hasta ahora, podría evitar las complicaciones mencionadas de la alta presión y es suficiente para reducir significativamente el dolor, considerándose un resultado superior a 1 cm como el cambio mínimo clínicamente relevante^{178,179}. Sin embargo, el programa de ejercicio físico no consiguió mejorar el dolor percibido (diferencia media de 0,75 cm). El hecho de que no se hayan encontrado mejoras significativas en las puntuaciones obtenidas en la EVA, a diferencia de otros estudios^{74,81,82,167}, puede deberse a los malos hábitos de ejercicio físico de estos sujetos, no adaptándose al ritmo del ejercicio físico propuesto, lo que podría provocar un esfuerzo excesivo y, por tanto, una sensación continuada de dolor. Sin embargo, los resultados del PPT en puntos sensibles específicos mostraron un impacto significativamente mayor del ejercicio físico en comparación con los obtenidos con el tratamiento hiperbárico. Mientras que la percepción del dolor generalizado tiene en cuenta el dolor resultante, independientemente del factor desencadenante, al evaluar el PPT en estos puntos sensibles, se evalúa específicamente la reacción dolorosa a un estímulo mecánico, como la presión. Esta respuesta está influenciada por el estado muscular, que puede haber mejorado en mayor medida con el programa de ejercicio físico, como revela el tamaño del efecto de la mejora del rendimiento físico, siendo éste mayor que el conseguido con la HBOT a baja presión, como se comenta más adelante. La HBOT de baja presión ha mejorado el PPT en sólo dos de los puntos sensibles, (i.e. epicóndilo lateral y músculo glúteo), aumentando el valor en 0,37 y 0,43 kg/cm², respectivamente. No obstante, los valores obtenidos, aunque están por encima del error estándar de medición, no alcanzan el cambio mínimo detectable (i.e. 0,54 kg/cm²)¹⁸⁰. Los estudios de Efrati

*et al.*¹⁰² y de Yildiz *et al.*¹⁰³ demostraron que la HBOT mejoró el umbral del dolor por presión, induciendo un aumento de entre 1,07-1,14 kg/cm² y 0,62 kg/cm² respectivamente, aunque en ambos casos se utilizó una presión mayor. Por otro lado, las participantes que siguieron un programa de ejercicio físico obtuvieron mejoras significativas en los puntos sensibles de la zona occipital, la parte inferior del cuello, el segundo espacio intercostal, el trocánter mayor y las rodillas. Estos resultados concuerdan con estudios anteriores que han demostrado un efecto beneficioso del ejercicio físico sobre el umbral del dolor^{83,84,181}. Como se ha comentado anteriormente, la mejora de la condición muscular puede contribuir a mejorar el umbral del dolor bajo estimulación mecánica¹⁸²⁻¹⁸⁴. De hecho, una mala condición física en las mujeres con FM está relacionada con una mayor sensibilidad al dolor¹⁸⁵.

También se obtuvieron mejoras en la resistencia y en la capacidad funcional medida con el test 6MWT, donde la HBG aumentó para la distancia recorrida, con una media de 49,53 metros, superando así la diferencia mínima clínicamente importante, que va de 14 a 35 metros según la revisión de Bohannon *et al.*¹⁸⁶. Estas mejoras podrían deberse a una mayor oxigenación tisular producida por la HBOT, que aceleraría la recuperación del daño muscular inducido por el ejercicio¹⁷³. De hecho, el O₂ desempeña un papel esencial en el metabolismo celular y su disponibilidad es un determinante principal del VO₂ máx.¹⁸⁷ que puede predecirse mediante la 6MWT^{188,189}. De forma similar a al HBG, el PEG mejoró la resistencia y la capacidad funcional, aumentando la distancia recorrida en 32 metros. Estas mejoras se deben a que el entrenamiento del PEG incidió directamente en el acondicionamiento físico de cada participante, ya que consistió principalmente en un entrenamiento aeróbico, combinado con

ejercicios de carga suave y de coordinación. Estos resultados son coherentes con los obtenidos por varios autores, que muestran mejoras en la resistencia y la capacidad funcional tras el entrenamiento de ejercicio físico en personas con fibromialgia^{74,82,167,190}. Tras la prueba de 6MWT, no se observaron cambios significativos ni en la frecuencia cardíaca (FC) ni en la saturación de O₂ en ninguno de los dos grupos experimentales. Por el contrario, el CG obtuvo un aumento significativo de la FC de 12,31 pulsaciones después de ocho semanas, lo que podría estar relacionado con el agravamiento de la sintomatología en este grupo. A este respecto, se ha propuesto que existe una relación entre la sintomatología y la capacidad cardiorrespiratoria¹⁹¹, según la cual cuanto mayor es la sintomatología, peor es la capacidad cardiorrespiratoria.

Aunque la prueba SPPB se diseñó para personas mayores, en la actualidad se ha demostrado que proporciona un nivel de desafío de tareas adecuado para muchos adultos con dolor crónico¹⁹². Por este motivo, se ha utilizado para evaluar el rendimiento físico, pudiendo así objetivar las mejoras tanto para el HBG como para el PEG. Las participantes que se sometieron al tratamiento con oxígeno hiperbárico consiguieron aumentar significativamente (0,89 puntos) la puntuación total de esta prueba, lo que implica una mejora del rendimiento físico. Esta mejora podría deberse, de nuevo, a un aumento de la perfusión tisular¹⁷⁵, especialmente en los músculos, lo que llevaría a una mayor regeneración tisular^{174,176}, a una mayor oxigenación de las estructuras musculares dañadas y a una disminución de la hinchazón¹⁷³. Esto podría llevar a una reducción del dolor y la fatiga, lo que a su vez podría llevar a un mejor rendimiento físico. Ningún estudio anterior en el que se haya utilizado la HBOT ha evaluado el rendimiento físico, por lo que los efectos conseguidos en nuestro estudio no pueden

compararse con los de estudios anteriores. Con respecto a las mujeres del PEG, estas obtuvieron una mejora aún mayor que las del HBG, según la clasificación propuesta por Perera, *et al.*¹⁴⁸. Las puntuaciones del PEG aumentaron hasta 1,43 frente a 0,89 puntos del HBG, lo que podría deberse al programa de entrenamiento empleado en este estudio. Un protocolo combinado de resistencia y coordinación mediante series de trabajo (i.e. 1 minuto de ejercicio y 1 minuto de descanso), lo que implicaba cambios en el ritmo y, por lo tanto, un entrenamiento cardíaco constante, podría generar una adaptación al esfuerzo¹⁹³ y, por lo tanto, presentar un mayor rendimiento físico tras la intervención.

Por último, la excitabilidad cortical no mejoró con la HBOT de baja presión. Esto podría deberse a que la HBOT de baja presión no afecta directamente a la M1, también conocida como área 4 de Brodmann, ya que, como explican Efratti *et al.*¹⁰², las áreas con más actividad en el lóbulo frontal tras la HBOT medidas por SPECT son: 25, 10, 47, 45, 11, 9, 8 y 38. El PEG tampoco consiguió una mejora significativa, aunque hubo una tendencia ($p=0,054$). Como se ha descrito anteriormente, el UMR en las personas con FM es elevado. Se ha propuesto que esto se debe a que la excitabilidad cortical está alterada y se necesita una mayor intensidad para lograr el movimiento, lo que podría estar relacionado con varios mecanismos fisiopatológicos subyacentes de la FM¹⁸, incluida la disfunción cortical interna en la corteza motora⁵¹, así como los malos patrones de movimiento o de control motor cortical⁵². La ligera, pero no significativa, mejora del PEG puede deberse a que es el único tratamiento que afecta directamente al control del movimiento y, por lo tanto, puede influir en la corteza motora tras el entrenamiento físico, tal y como indican otros estudios^{194,195}. De hecho, el grupo de McDonnell llegó a la conclusión de que sólo el ejercicio de baja intensidad

puede producir cambios en la corteza motora como en nuestro estudio¹⁹⁶, lo que podría explicar la ausencia de resultados significativos en otros estudios que utilizaron ejercicio aeróbico de alta intensidad^{197,198}. Se necesitan más estudios con un tamaño de muestra mayor para garantizar que la ausencia de diferencias significativas no se deba a un error de tipo II.

Hasta la fecha, éste es el primer estudio experimental que compara un tratamiento que requiere esfuerzo físico (i.e. ejercicio físico) frente a un tratamiento pasivo (i.e. HBOT de baja presión). Ambos tratamientos han demostrado ser eficaces en cuanto al umbral del dolor, la resistencia, la capacidad funcional y el rendimiento físico, con mejoras adicionales en el HBG en la sensación de fatiga y el dolor percibido. Por el contrario, el CG no mostró mejoras en ninguna de las variables estudiadas ($p>0,05$), y la PPT incluso disminuyó en 3 de los puntos sensibles analizados (i.e. zona occipital, trapecio y supraespinoso), además de un aumento de la FC. Por lo tanto, cualquiera de los dos tratamientos podría ser adecuado para mejorar el estado de salud en esta población. Sin embargo, dado que el ejercicio físico no disminuye el dolor subjetivo ni la sensación de fatiga, a diferencia de lo que ocurre con la HBOT de baja presión, esto podría conducir a una menor adherencia a la intervención del EF.

4.3 Estudio III: Comparativa sobre la eficacia de la estimulación magnética transcraneal de alta frecuencia y el ejercicio físico en mujeres con fibromialgia.

Este estudio abordó la eficacia de la HF-TMS sobre el dolor, el impacto de la FM y el estado físico y emocional en comparación con el EF de baja intensidad en mujeres con FM. Los resultados mostraron que ambos tratamientos fueron eficaces para aumentar el umbral medio de dolor a la presión, pero sólo la HF-TMS redujo la intensidad del dolor percibido. En la misma línea, ambas intervenciones mejoraron el impacto de la FM, aunque sólo la HF-TMS mejoró su percepción subjetiva del estado funcional y los síntomas. Además, ambas intervenciones tuvieron efectos similares en el estado físico objetivo, medido por la distancia recorrida, la velocidad de la marcha y la potencia, a excepción de la fatiga, que sólo se redujo en el TMSG. Por último, el estado emocional (i.e. la ansiedad, la depresión y el estrés) mejoró con ambas intervenciones, aunque se obtuvieron mejoras significativamente mayores con la HF-TMS. Sin embargo, la satisfacción con la vida no mejoró con ninguna de las intervenciones.

El dolor constituye el principal síntoma en las personas con FM³⁹, ya que estas experimentan un dolor corporal generalizado y un menor PPT en varios músculos^{199,200}. Los resultados de este estudio muestran que ambas intervenciones impactan positivamente en el PPT, observando una gran diferencia significativa en el PEG ($d=1,06$) y un efecto medio-grande en el TMSG ($d=0,76$). El aumento de la PPT tras el EF puede deberse a la bien documentada hipoalgesia inducida por el ejercicio, es decir, la disminución de la sensibilidad a los estímulos dolorosos, con duración variable, tras el EF aeróbico, de fuerza isométrica o de fuerza dinámica. Este fenómeno se ha atribuido a la activación

del sistema opioide endógeno durante el EF, aunque los mecanismos biológicos no se conocen del todo²⁰¹. Otra razón puede ser el logro de un mejor acondicionamiento físico después del EF¹⁵³. En consonancia con los resultados del presente estudio, autores anteriormente han encontrado un aumento del PPT en personas con FM después de intervenciones de EF^{83,163}.

Sin embargo, la HF-TMS consiguió una mejora adicional en la intensidad del dolor percibido ($d= 1,96$). Un estudio anterior concluyó que el mecanismo de reducción del dolor derivado de la TMS puede ser diferente del EF. En particular, los efectos analgésicos de la TMS pueden implicar a los sistemas de modulación del dolor del diencefalo y/o descender del tronco cerebral a la médula espinal²⁰², aunque también se han sugerido otros mecanismos, como los cambios en los mecanismos inhibitorios intracorticales²⁰². De forma similar a los resultados del presente estudio, estudios anteriores han encontrado disminuciones significativas en la intensidad del dolor tras la TMS^{109,111,123}.

Además, se evaluaron los efectos de las intervenciones sobre el impacto de la FM en la calidad de vida de las participantes, generalmente alterada por el dolor. Cuando se analizó la puntuación total del FIQR y la subescala de impacto global, se observaron mejoras significativas tras ambas intervenciones, siendo la mejora significativamente mayor en el TMSG ($d= 1,64$ vs $d= 0,65$). Asimismo, cuando se analizaron las subescalas de síntomas y función, sólo el TMSG consiguió mejoras significativas y grandes ($d > 0,08$). Este resultado está respaldado por el estudio realizado por Boyer *et al.* en el que un aumento del metabolismo límbico derecho, logrado por la HF-TMS del área M1 izquierda, se relacionó con mejoras en los síntomas experimentados medidos con el cuestionario de impacto de la fibromialgia²⁰³. La mejora en la percepción de la capacidad funcional sólo

alcanzada en el TMSG puede estar relacionada con la disminución de su intensidad de dolor percibida, ya que estudios previos han descrito una fuerte correlación inversa entre el estado funcional y el dolor²⁰⁴. Este resultado es de especial interés, ya que la percepción subjetiva de la capacidad funcional y de los síntomas puede, a su vez, repercutir en su actividad funcional real y, por tanto, en su acondicionamiento físico⁶⁰.

Los beneficios encontrados en la puntuación total del FIQR están en consonancia con los obtenidos en estudios anteriores, aunque en el presente estudio se obtuvo una magnitud mayor (38,09 frente a un rango de 11,5 a 16,5 aproximadamente)^{109,111,123,205}. Esto podría deberse a que la mayoría de los estudios anteriores^{109,111,205} utilizaron protocolos en los que se aplicaron menos pulsos por sesión (1200-2000 frente a los 3000 de este estudio). Sólo Short *et al.* utilizaron un protocolo en el que se aplicó una mayor intensidad y número de pulsos, aunque no en M1, sino en DLPFC¹²³.

En cuanto al acondicionamiento físico, se observó que tres de las cuatro variables relacionadas con la función física mejoraron de forma similar con ambas intervenciones (i.e. la distancia recorrida en el 6MWT, la velocidad de la marcha y la potencia). Hay pruebas sólidas de que el EF es eficaz para mejorar el acondicionamiento físico²⁰⁶. Se ha sugerido que los efectos beneficiosos del EF en personas con FM podrían estar relacionados con su capacidad para inducir cambios en la cinética del O₂, tanto a nivel cardiopulmonar como muscular²⁰⁷.

Hasta ahora, este es el primer estudio que evalúa objetivamente la eficacia de la TMS sobre la función física en mujeres con FM. Esto es de importancia, ya que

se ha sugerido que la función física debe considerarse un elemento adicional en el diagnóstico y pronóstico de la FM²⁰⁸. Como se ha informado previamente, la HF-TMS mejora la excitabilidad cortical, proporcionando especialmente un aumento de la modulación intracortical asociada a los efectos analgésicos¹¹⁰. El aumento de la excitabilidad se produce no sólo en el córtex estimulado, sino también en el tracto corticoespinal, ya que la modulación afecta a otras áreas del córtex y del subcórtex^{209,210}. De hecho, varios estudios realizados en personas con ictus han demostrado un impacto beneficioso de la HF-TMS en M1 sobre los PEM y varias pruebas físicas²¹¹⁻²¹³. Esto podría sugerir que este tipo de intervención puede mejorar el control motor sin activación muscular volitiva.

En relación con el estado físico, la fatiga es también un síntoma importante e incapacitante de la FM²¹⁴. En este estudio, no se observó ningún beneficio en la percepción de la fatiga inducida durante la prueba 6MWT después del programa de EF, lo que puede deberse a las características particulares de nuestro programa, el cual se adaptó continuamente a la fatiga percibida por las participantes para asegurar un esfuerzo físico de bajo a moderado, lo cual podría haber provocado respuestas adaptativas limitadas al estrés por fatiga. Por el contrario, la TMS mejoró significativamente la percepción de la fatiga tras la realización de la prueba 6MWT, obteniendo un tamaño del efecto medio, de forma similar a estudios previos realizados con un enfoque de tratamiento con TMS en personas con FM^{109,110}. Esto puede deberse a la relación entre los cambios en la fatiga y la facilitación intracortical¹⁸. En esta línea, una revisión realizada en 2017 por Lefaucheur *et al.*²¹⁵ concluyó que la TMS aplicada en el área M1 parecía más eficaz para reducir la fatiga, en lugar de otras áreas cerebrales, como la DLPFC.

Por último, en cuanto a las variables del estado emocional, los resultados muestran que ambas intervenciones son eficaces para reducir la ansiedad, el estrés y la depresión, alcanzando las dos primeras un tamaño del efecto medio y la última un nivel de tamaño del efecto alto. Aun así, la HF-TMS fue significativamente más eficaz que el EF para mejorar la depresión y el estrés. Sin embargo, ninguna de ellas mejoró la satisfacción con la vida en las mujeres con FM.

Es bien sabido que la práctica de EF en personas sanas no sólo mejora la salud física, sino también la mental²¹⁶. Concretamente en personas con FM, se ha demostrado que la práctica de ejercicio moderado disminuye la depresión, la ansiedad²⁰⁶ y el estrés¹⁵⁸, lo que puede atribuirse a su impacto beneficioso en la función del eje hipotálamo-hipofisario-adrenocortical y en los niveles de biomarcadores de serotonina y dopamina²¹⁷, que están alterados en personas con FM²¹⁸.

Curiosamente, nuestro estudio muestra que la TMS es significativamente más eficaz que el EF para mejorar la depresión y el estrés. Esto puede deberse a la asociación de una asimetría interhemisférica de la activación cerebral frontal con la depresión que implica una hipoexcitabilidad del hemisferio izquierdo y una hiperexcitabilidad del hemisferio derecho²¹⁹. La HF-TMS aplicada en el córtex motor ha demostrado ser eficaz para contribuir al restablecimiento del equilibrio, aumentando la actividad cortical en el hemisferio cerebral izquierdo²²⁰ lo que puede conducir a una disminución de la depresión. Además, un estudio anterior demostró que la HF-TMS era eficaz para aliviar el estrés laboral, sugiriendo así que la HF-TMS en la DLPFC izquierda tenía efectos de alivio del estrés y de elevación del estado de ánimo²²¹. Hasta la fecha, éste es el primer estudio que

informa de tales efectos beneficiosos sobre el estrés mediante la estimulación de M1, en lugar de la DLPFC. Esto puede deberse al hecho de que la DLPFC y la M1 están vinculadas funcionalmente y dependen la una de la otra, al menos parcialmente, para el control motor y el comportamiento complejo^{222,223}.

Este vínculo entre las regiones del cerebro podría explicar la mejora obtenida también en la ansiedad. La HF-TMS en M1 también produjo efectos beneficiosos sobre la ansiedad, aunque estudios anteriores sugirieron que el área del córtex relacionada con la expresión fisiológica de la ansiedad es el DLPFC²²⁴.

Por otro lado, los resultados de este estudio mostraron que ninguna de las intervenciones mejoró la satisfacción percibida con la vida, lo que puede indicar que los efectos beneficiosos mencionados no estaban influidos por la percepción cognitiva de las participantes sobre su bienestar. De hecho, la satisfacción con la vida representa el propio juicio cognitivo y una evaluación global de la calidad de la vida en su conjunto²²⁵. Estas terapias, por lo tanto, parecen inducir mejoras focales que son demasiado sutiles para influir en algo más amplio, como la satisfacción con la vida. Para cualquier persona individual, una serie de variables de personalidad y muchas variables situacionales o de circunstancias vitales influyen en su juicio de satisfacción vital²²⁶.

En general, los resultados de este estudio indican que ambas intervenciones son eficaces para mejorar el dolor y el estado físico en las mujeres con FM, con la TMS logrando mayores mejoras en el estado emocional que el EF. Esto tiene importancia clínica ya que, aunque el EF puede considerarse más barato y fácil de aplicar que la TMS, el dolor y la fatiga generalizados limitan o impiden a las

personas con FM realizar esfuerzos físicos, lo que provoca la falta de adherencia al EF.

5. LIMITACIONES

La principal limitación de este estudio sería el tamaño reducido de la muestra. Sin embargo, un análisis de potencia a priori indicó que el tamaño de nuestra muestra era suficiente. Los estudios futuros deberán confirmar nuestros hallazgos en una población más amplia. Sin embargo, respecto a las intervenciones terapéuticas de EF, cabe destacar que estas deben realizarse siempre en grupos reducidos para garantizar la correcta realización de los ejercicios, el cumplimiento del protocolo y, en caso necesario, una corrección individualizada de los errores. Otro aspecto de la muestra que debe ser tenido en cuenta es que, dado que la FM afecta mayoritariamente a las mujeres, solamente se incluyeron mujeres, por lo que esto puede sesgar los resultados, que no pueden extrapolarse a la población general. Además, estas mujeres fueron reclutadas de las asociaciones de fibromialgia, y, por lo tanto, pueden presentar un comportamiento diferente al de otras personas con FM.

Con respecto a la duración de los tratamientos, hubiera sido interesante continuar los tratamientos durante más tiempo, ya que protocolos más largos podrían haber resultado en mejoras adicionales. Asimismo, otra limitación plausible es la diferente duración de los protocolos (i.e. 2 semanas para la TMS y 8 semanas para HBOT y el EF). Sin embargo, todos protocolos de intervención se eligieron basándose en la literatura existente. Otra limitación relacionada es que no se proporcionó una medición de seguimiento, que habría sido de gran interés para evaluar la durabilidad de los efectos de los tratamientos. Por otro lado, la falta de TMS y HBOT simuladas es otra posible limitación para descartar los efectos del placebo, aunque hayan sido descartados en estudios previos.

Limitaciones

Por último, hubiera sido interesante incluir parámetros bioquímicos, mediciones neurofisiológicas o tests sensoriales cuantitativos para aclarar los mecanismos de acción analgésica de las diferentes intervenciones.

6. CONCLUSIONES

Estudio I

1. El programa de EF de baja intensidad, combinando un entrenamiento de resistencia y coordinación mejora significativamente la catastrofización ante el dolor de las mujeres con FM.
2. La ansiedad, la depresión y el estrés muestran una mejoría significativa tras la intervención de EF de baja intensidad.
3. Este tipo de programa mejora significativamente la aceptación del dolor en esta población e incrementa significativamente el umbral de dolor a la presión.
4. La intervención de EF de baja intensidad mejora significativamente la calidad de vida de las mujeres con FM.
5. La distancia recorrida en 6 minutos, como medida de resistencia y capacidad funcional, así como la potencia y la velocidad, experimentan un incremento significativo tras la intervención de EF diseñada.
6. La autopercepción de la capacidad funcional mejora significativamente después de la intervención de EF de baja intensidad.

Conclusiones

Estudio II

1. La HBOT disminuye el dolor percibido y aumenta significativamente el umbral de dolor a la presión del glúteo y epicóndilo lateral, no siendo así en el resto de puntos sensibles definidos para el diagnóstico de FM de 1990.
2. La fatiga inducida se reduce significativamente tras la intervención HBOT.
3. La HBOT provoca una mejora significativa del rendimiento físico, medida con variables de velocidad, potencia y equilibrio.
4. La distancia, como medida de resistencia y capacidad funcional, se incrementa significativamente tras la realización del protocolo de HBOT, mientras que no se producen cambios significativos en la frecuencia cardíaca ni en la saturación de oxígeno.
5. La excitabilidad cortical no registra cambios significativos por la aplicación de la HBOT ni por la realización de un programa de EF de baja intensidad.
6. La HBOT produce mejorías significativas superiores que en la intervención con EF en el dolor percibido, la fatiga inducida y la distancia recorrida. El protocolo de EF de baja intensidad consigue una mejoría significativamente superior en el umbral de dolor a la presión y el rendimiento físico.

Conclusiones

Estudio III

1. La HF-TMS disminuye significativamente el dolor percibido y aumenta significativamente el umbral medio de dolor a la presión.
2. La HF-TMS mejora significativamente tanto la calidad de vida, como el impacto sobre la vida diaria y los síntomas propios de la FM.
3. La capacidad funcional autopercebida mejora significativamente tras la intervención con HF-TMS
4. La distancia recorrida en 6 minutos, como medida de resistencia y capacidad funcional, mejora significativamente tras la intervención de HF-TMS. Del mismo modo, se incrementan significativamente la velocidad y la potencia.
5. La HF-TMS disminuye significativamente la fatiga inducida.
6. Sobre el estado emocional, la HF-TMS consigue una reducción significativa del estrés, de la ansiedad y de la depresión. Sin embargo, no se produce un aumento significativo de la satisfacción con la vida.
7. La HF-TMS produce mejorías significativas superiores a las del EF en el dolor percibido, la distancia recorrida en 6 minutos, la potencia, la fatiga inducida, la capacidad funcional autopercebida, el estrés, la ansiedad, la depresión, la calidad de vida, el impacto sobre la vida diaria y los síntomas propios de la FM. El programa de EF consigue mayores beneficios que la HF-TMS en el umbral medio de dolor a la presión y en la velocidad.

Referencias

7. REFERENCIAS

1. Walitt B, Nahin RL, Katz RS, Bergman MJ, Wolfe F. The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the 2012 National Health Interview Survey.
2. Talotta R, Bazzichi L, Di Franco M, Casale R, Batticciotto A, Gerardi MC, et al. One year in review 2017: Fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:6–12.
3. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Feb 23;62(5):600–10.
4. Rivera J, Alegre C, Ballina FJ, Carbonell J, Carmona L, Castel B, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clínica*. 2006;2:55–66.
5. Paulo Queiroz L. Worldwide Epidemiology of Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:356.
6. Beck A, Breth G, Hays R, Miller C. Psychiatric Disorders and Functional Disability in Patients with Fibromyalgia. *Perm J*. 2000;4(3):21.
7. Revuelta Evrard E, Segura Escobar E, Paulino Tevar J. Depression, anxiety and fibromyalgia. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2010;17(7):326–32.
8. Shuster J, McCormack Ba J, Riddell RP, Toplak ME. Understanding the psychosocial profile of women with fibromyalgia syndrome. Vol. 14, *Pain Res Manage*.
9. Gelonch O, Garolera M, Valls J, Castellà G, Varela O, Rosselló L, et al. The effect of depressive symptoms on cognition in patients with fibromyalgia. *PLoS One*. 2018;13(7 e0200057).
10. Nielsen LA, Henriksson KG. Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(3):465–80.
11. Vierck CJ. Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia). *Pain*. 2006;124(3):242–63.
12. Clauw DJ. Fibromyalgia: A clinical review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(15):1547–55.
13. Cabo-Meseguer A, Cerdá-Olmedo G, Trillo-Mata JL. Fibromialgia: prevalencia, perfiles epidemiológicos y costes económicos. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(10):441–8.
14. Theoharides TC, Tsilioni I, Arbetman L, Panagiotidou S, Stewart JM, Gleason RM, et al. Minireviews Fibromyalgia Syndrome in Need of Effective Treatments. *J Pharmacol Exp Ther J Pharmacol Exp Ther*. 2015;355:255–63.
15. De Roa P, Paris P, Poindessous JL, Maillet O, Héron A. Subjective experiences and sensitivities in women with fibromyalgia: A quantitative and comparative study. *Pain Res Manag*. 2018;2018.
16. Tan AC, Jaaniste T, Champion D. Chronic Widespread Pain and Fibromyalgia Syndrome: Life-Course Risk Markers in Young People. *Pain Res Manag*. 2019;2019.
17. Furness PJ, Vogt K, Ashe S, Taylor S, Haywood-Small S, Lawson K. What causes fibromyalgia? An online survey of patient perspectives. *Heal Psychol Open*. 2018 Jul 1;5(2).
18. Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*. 2010 Jun;149(3):495–500.
19. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2003 May 1;48(5):1420–9.

Referencias

20. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. Vol. 338, Neuroscience. Elsevier Ltd; 2016. p. 114–29.
21. Baek S-H, Youl Seok H, Seo Koo Y, Kim B-J. Lengthened Cutaneous Silent Period in Fibromyalgia Suggesting Central Sensitization as a Pathogenesis. PLoS One. 2016;11(2:e0149248).
22. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. Vol. 10, Journal of Pain. Churchill Livingstone; 2009. p. 895–926.
23. Guedj E, Taieb D, Cammilleri S, Lussato D, De Laforte C, Niboyet J, et al. 99mTc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34(1):130–4.
24. Aich A, Afrin LB, Gupta K. Mast cell-mediated mechanisms of nociception. Int J Mol Sci. 2015;16(12):29069–92.
25. Theoharides TC, Tsilioni I, Bawazeer M. Mast Cells, Neuroinflammation and Pain in Fibromyalgia Syndrome. Vol. 13, Frontiers in Cellular Neuroscience. Frontiers Media S.A.; 2019. p. 353.
26. Banfi G, Diani M, Pigatto PD, Reali E. Molecular Sciences T Cell Subpopulations in the Physiopathology of Fibromyalgia: Evidence and Perspectives. Int J Mol Sci. 2020;21:1186.
27. Cordero MD, Cano-García FJ, Alcocer-Gó Mez E, De Miguel M, Sá Nchez-Alcá Zar JA. Oxidative Stress Correlates with Headache Symptoms in Fibromyalgia: Coenzyme Q 10 Effect on Clinical Improvement. PLoS One. 2012;7(4):e35677.
28. Russell IJ, Larson AA. Neurophysiopathogenesis of Fibromyalgia Syndrome: A Unified Hypothesis. Rheum Dis Clin North Am. 2009;35(2):421–35.
29. Baillou G. Liber de Rheumatismo et Pleuritide Dorsali. Thevart MJ. Paris, France; 1642.
30. Gowers WR. The development of the concept of fibrositis. Br Med J. 1904;1:117–21.
31. Galvez-Sánchez CM, Reyes Del Paso GA. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. J Clin Med. 2020;9:1219.
32. Hench PK. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: Review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. Arthritis Rheumatol. 1976;19:1081–1089.
33. Smythe HA. M. Two contributions to understanding of the fibrositis syndrome. Bull Rheum Dis. 1977;28:928–931.
34. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. Semin Arthritis Rheum. 1981;11(1):151–71.
35. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1990 Feb;33(2):160–72.
36. Quintner J. Fibromyalgia: the Copenhagen declaration. Vol. 340, The Lancet. Elsevier; 1992. p. 1103.
37. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. J Rheumatol. 2011 Jun;38(6):1113–22.
38. Wolfe F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: Evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. Ann Rheum Dis. 1997;56(4):268–71.
39. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Semin Arthritis Rheum. 2016 Dec 1;46(3):319–29.
40. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, Jones SS, Hegmann KT, Gren LH, et al. The

Referencias

- Incidence of Fibromyalgia and Its Associated Comorbidities. *JCR J Clin Rheumatol*. 2006 Jun;12(3):124–8.
41. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh · Mahmood. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017;3:1527–39.
 42. Font Gayà T, Bordoy Ferrer C, Juan Mas A, Seoane-Mato D, Álvarez Reyes F, Delgado Sánchez M, et al. Prevalence of fibromyalgia and associated factors in Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;(1):47–52.
 43. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Flüß E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. 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 Feb 1;67(2):568–75.
 44. Wolfe F, Walitt B, Perrot S, Rasker JJ, Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLoS One*. 2018 Sep 1;13(9).
 45. Collado A, Gomez E, Coscolla R, Sunyol R, Solé E, Rivera J, et al. Work, family and social environment in patients with Fibromyalgia in Spain: an epidemiological study: EPIFFAC study. 2014.
 46. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Lavon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. Vol. 60, *Ann Rheum Dis*. 2001.
 47. Carbonell-Baeza A, Aparicio VA, Sjöström M, Ruiz JR, Delgado-Fernández M. Pain and Functional Capacity in Female Fibromyalgia Patients. *Pain Med*. 2011;12(11):1667–75, doi:10.1111/j.1526-4637.2011.01239.x.
 48. Álvarez-Gallardo IC, Carbonell-Baeza A, Segura-Jiménez V, Soriano-Maldonado A, Intemann T, Aparicio VA, et al. Physical fitness reference standards in fibromyalgia: The al-Ándalus project. *Scand J Med Sci Sport*. 2016;27(11):1477–88, doi:10.1111/sms.12741.
 49. Dailey DL, Frey Law LA, Vance CGT, Raket BA, Merriwether EN, Darghosian L, et al. Perceived function and physical performance are associated with pain and fatigue in women with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):68.
 50. Sempere-Rubio N, Aguilar-Rodríguez M, Inglés M, Izquierdo-Alventosa R, Serra-Añó P. Physical condition factors that predict a better quality of life in women with fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17).
 51. Salerno A, Thomas E, Olive P, Blotman F, Picot MC, Georgesco M. Motor cortical dysfunction disclosed by single and double magnetic stimulation in patients with fibromyalgia. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(6):994–1001.
 52. Pierrynowski MR, Tiidus PM, Galea V. Women with fibromyalgia walk with an altered muscle synergy. *Gait Posture*. 2005;22(3):210–8.
 53. Schütze R, Rees C, Smith A, Slater H, O’Sullivan P. Metacognition, perseverative thinking, and pain catastrophizing: A moderated-mediation analysis. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2020;24(1):223–33, doi:10.1002/ejp.1479.
 54. Alok R, Das SK, Agarwal GG, Salwahan L, Srivastava R. Relationship of severity of depression, anxiety and stress with severity of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(6 SUPPL. 69):7–9.
 55. Bernik M, Sampaio TPA, Gandarela L. Fibromyalgia comorbid with anxiety disorders and depression: Combined medical and psychological treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(9):358, doi:10.1007/s11916-013-0358-3.
 56. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of Fibromyalgia Patients on the Basis of Pressure-Pain Thresholds and Psychological Factors. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2916–22, doi:10.1002/art.11272.
 57. Lee J, Protsenko E, Lazaridou A, Franceschelli O, Ellingsen DM, Mawla I, et al. Encoding of Self-Referential Pain Catastrophizing in the Posterior Cingulate Cortex in Fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(8):1308–18,

Referencias

- doi:10.1002/art.40507.
58. Edwards RR, Calahan C, Mensing G, Smith M, Haythornthwaite JA. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(4):216–24, doi:10.1038/nrrheum.2011.2.
 59. Dell'Osso L, Bazzichi L, Consoli G, Carmassi C, Carlini M, Massimetti E, et al. Manic spectrum symptoms are correlated to the severity of pain and the health-related quality of life in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(5 Suppl 56):S57-61.
 60. Estévez-López F, Álvarez-Gallardo IC, Segura-Jiménez V, Soriano-Maldonado A, Borges-Cosic M, Pulido-Martos M, et al. The discordance between subjectively and objectively measured physical function in women with fibromyalgia: association with catastrophizing and self-efficacy cognitions. The al-Ándalus project. *Disabil Rehabil*. 2018;40(3):329–37, doi:10.1080/09638288.2016.1258737.
 61. Larivière C, Bilodeau M, Forget R, Vadeboncoeur R, Mecheri H. Poor back muscle endurance is related to pain catastrophizing in patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(22):E1178–86, doi:10.1097/BRS.0b013e3181e53334.
 62. McCracken LM, Vowles KE, Eccleston C. Acceptance of chronic pain: Component analysis and a revised assessment method. *Pain*. 2004;107(1–2):159–66, doi:10.1016/j.pain.2003.10.012.
 63. Lami MJ, Martínez MP, Miró E, Sánchez AI, Guzmán MA. Catastrophizing, Acceptance, and Coping as Mediators Between Pain and Emotional Distress and Disability in Fibromyalgia. *J Clin Psychol Med Settings*. 2018;25(1):80–92, doi:10.1007/s10880-018-9543-1.
 64. Bucourt E, Martailé V, Goupille P, Joncker-Vannier I, Huttenberger B, Réveillère C, et al. A Comparative Study of Fibromyalgia, Rheumatoid Arthritis, Spondyloarthritis, and Sjögren's Syndrome; Impact of the Disease on Quality of Life, Psychological Adjustment, and Use of Coping Strategies. *Pain Med*. 2019;0(0):1–10, doi:10.1093/pm/pnz255.
 65. Jj Gobbens R, Remmen R. Clinical Interventions in Aging Dovepress The effects of sociodemographic factors on quality of life among people aged 50 years or older are not unequivocal: comparing sF-12, WhOQOI-BreF, and WhOQOI-OID. 2019 [cited 2021 Jan 31]; Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.s189560>
 66. Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B, Study Group E. Prevalence and impact of fi bromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. Vol. 26, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2008.
 67. Ghavidel-Parsa B, Bidari A, Amir Maafi A, Ghalebarghi B, Maafi AA. The Iceberg Nature of Fibromyalgia Burden: The Clinical and Economic Aspects. *Korean J Pain*. 2015;28(3):169–76.
 68. Skaer TL. Fibromyalgia: Disease synopsis, medication cost effectiveness and economic burden. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(5):457–66.
 69. Taylor SJ, Steer M, Ashe SC, Furness PJ, Haywood-Small S, Lawson K. Patients' perspective of the effectiveness and acceptability of pharmacological and non-pharmacological treatments of fibromyalgia. *Scand J Pain*. 2019;19(1):167–81, doi:10.1515/sjpain-2018-0116.
 70. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. [cited 2020 Nov 28]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>
 71. Kayo AH, Peccin MS, Sanches CM, Trevisani VFM. Effectiveness of physical activity in reducing pain in patients with fibromyalgia: A blinded randomized clinical trial. *Rheumatol Int*. 2012;32(8):2285–92, doi:10.1007/s00296-011-1958.
 72. Sañudo B, Galiano D, Carrasco L, Blagojevic M, Hoyo M De, B AS, et al. Aerobic Exercise Versus Combined Exercise Therapy in Women With

Referencias

- Fibromyalgia Syndrome: A Randomized. *YAPMR*. 2010;91(12):1838–43, doi:10.1016/j.apmr.2010.09.006.
73. Gowans SE, DeHueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE, Reynolds WJ. Effect of a randomized, controlled trial of exercise on mood and physical function in individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2001;45(6):519–29, doi:10.1002/1529-0131(200112)45:6<519::ai.
 74. Bircan Ç, Karasel S, Algün B, El O, Alper S. Effects of muscle strengthening versus aerobic exercise program in fibromyalgia. 2008;28:527–32.
 75. Wang C, Schmid CH, Fielding RA, Harvey WF, Reid KF, Price LL, et al. Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: Comparative effectiveness randomized controlled trial. *BMJ*. 2018;360:1–14, doi:10.1136/bmj.k851.
 76. Assumpção A, Matsutani LA, Yuan SL, Santo AS, Sauer J, Mango P, et al. Muscle stretching exercises and resistance training in fibromyalgia: which is better? A three-arm randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;54(5):663–70, doi:10.23736/S1973-9087.17.04876-6.
 77. Larsson A, Palstam A, Löfgren M, Ernberg M, Bjersing J, Bileviciute-Ljungar I, et al. Pain and fear avoidance partially mediate change in muscle strength during resistance exercise in women with fibromyalgia. *J Rehabil Med*. 2017 Nov 1;49(9):744–50.
 78. Gavi MBRO, Vassalo DV, Amaral FT, Macedo DCF, Gava PL, Dantas EM, et al. Strengthening exercises improve symptoms and quality of life but do not change autonomic modulation in fibromyalgia: A randomized clinical trial. *PLoS One*. 2014;9(3):e90767, doi:10.1371/journal.pone.0090767.
 79. Häkkinen A, Häkkinen K, Hannonen P, Alen M. Strength training induced adaptations in neuromuscular function of premenopausal women with fibromyalgia: Comparison with healthy women. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(1):21–6, doi:10.1136/ard.60.1.21.
 80. Jones KD, Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM, Potempa KM. A randomized controlled trial of muscle strengthening versus flexibility training in fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2002;29(5):1041–8.
 81. Espí-lópez G V, Inglés M, Ruescas-Nicolau M-A, Moreno-segura N. Effect of low-impact aerobic exercise combined with music therapy on patients with fibromyalgia. A pilot study. *Complement Ther Med*. 2016;28:1–7, doi:10.1016/j.ctim.2016.07.003.
 82. Giannotti E, Koutsikos K, Pigatto M, Rampudda ME, Doria A, Masiero S. Medium-/Long-Term Effects of a Specific Exercise Protocol Combined with Patient Education on Spine Mobility, Chronic Fatigue, Pain, Aerobic Fitness and Level of Disability in Fibromyalgia. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1–9, doi:10.1155/2014/474029.
 83. Latorre PA, Santos MA, Heredia-Jiménez JM, Delgado-Fernández M, Soto VM, Mañas A, et al. Effect of a 24-week physical training programme (in water and on land) on pain, functional capacity, body composition and quality of life in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6 Suppl 79):72–80.
 84. Carbonell-Baeza A, Aparicio VA, Ortega FB, Cuevas AM, Alvarez IC, Ruiz JR, et al. Does a 3-month multidisciplinary intervention improve pain, body composition and physical fitness in women with fibromyalgia? *Br J Sports Med*. 2011;45(15):1189–95, doi:10.1136/bjism.2009.070896.
 85. García-Martínez AM, De Paz JA, Márquez S. Effects of an exercise programme on self-esteem, self-concept and quality of life in women with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Rheumatol Int*. 2012;32(7):1869–76, doi:10.1007/s00296-011-1892-0.
 86. Tomas-Carus P, Gusi N, Häkkinen A, Häkkinen K, Leal A, Ortega-Alonso A. Eight months of physical training in warm water improves physical and mental health in women with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2008;40(4):248–52, doi:10.2340/16501977-0168.

Referencias

87. Jiao J, Russell IJ, Wang W, Wang J, Zhao YY, Jiang Q. Ba-Duan-Jin alleviates pain and fibromyalgia-related symptoms in patients with fibromyalgia: results of a randomised controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(6):953–62.
88. Lazaridou A, Koulouris A, Devine JK, Haack M, Jamison RN, Edwards RR, et al. Impact of daily yoga-based exercise on pain, catastrophizing, and sleep amongst individuals with fibromyalgia. *J Pain Res*. 2019;12:2915–23, doi:10.2147/JPR.S210653.
89. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Góes SM, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(6):127.
90. Ambrose KR, Golightly YM. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: Why and when. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(1):120–30.
91. Del Rosso A, Maddali-Bongi S. Mind body therapies in rehabilitation of patients with rheumatic diseases. *Complement Ther Clin Pract*. 2016;22:80–6.
92. Dobkin PL, Sita A, Sewitch MJ. Predictors of adherence to treatment in women with fibromyalgia. *Clin J Pain*. 2006 Mar;22(3):286–94.
93. Barilaro G, Francesco Masala I, Parracchini R, Iesu C, Caddia G, Sarzi-Puttini P, et al. The Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in Orthopedics and Rheumatological Diseases. *Isr Med Assoc J*. 2017 Jul;19(7):429–34.
94. Atzeni F, Casale R, Alciati A, Masala IF, Batticciotto A, Talotta R, et al. Hyperbaric oxygen treatment of fibromyalgia: a prospective observational clinical study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(1):63–9.
95. Thom SR. Hyperbaric oxygen: Its mechanisms and efficacy. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Jan;127(SUPPL. 1 S):131S.
96. Sutherland AM, Clarke HA, Katz J, Katznelson R. Hyperbaric Oxygen Therapy: A New Treatment for Chronic Pain? *Pain Pract*. 2016;16(5):620–8.
97. Eftedal OS, Lydersen S, Helde G, White L, Brubakk AO, Stovner LJ. A randomized, double blind study of the prophylactic effect of hyperbaric oxygen therapy on migraine. *Cephalalgia*. 2004;24(8):639–44.
98. Kiralp M, Yildiz Ş, Vural D, Keskin I, Ay H, Dursun H. Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Complex Regional Pain Syndrome. *J Int Med Res*. 2004;32(3):258–62.
99. Gu N, Niu JY, Liu WT, Sun YY, Liu S, Lv Y, et al. Hyperbaric oxygen therapy attenuates neuropathic hyperalgesia in rats and idiopathic trigeminal neuralgia in patients. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2012;16(8):1094–105.
100. García Estiven A, Delgado Morales JC, Mukodsi Caram M, Campbell Miñoso M. Eficacia del tratamiento con cámara hiperbárica en pacientes con diagnóstico de Fibromialgia. *Rev Cuba Reumatol*. 2012;16(20):88–92.
101. Casale R, Boccia G, Symeonidou Z, Atzeni F, Batticciotto A, Salaffi F, et al. Neuromuscular efficiency in fibromyalgia is improved by hyperbaric oxygen therapy: looking inside muscles by means of surface electromyography. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(1):75–80.
102. Efrati S, Golan H, Bechor Y, Faran Y, Daphna-Tekoah S, Sekler G, et al. Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome - Prospective clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(5):1–25.
103. Yildiz S, Kiralp MZ, Akin A, Keskin I, Ay H, Dursun H, et al. A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: hyperbaric oxygen therapy. *J Int Med Res*. 2004;32(3):263–7.
104. Heyboer M, Sharma D, Santiago W, McCulloch N. Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. *Adv Wound Care*. 2017;6(6):210–24.
105. Mortensen CR. Hyperbaric oxygen therapy. *Curr Anaesth Crit Care*. 2008;19(5–6):333–7.
106. Shirley PJ, Ross JAS. Hyperbaric medicine part I: Theory and practice. *Curr Anaesth Crit Care*. 2001;12(2):114–20.

Referencias

107. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Vol. 325, *The Lancet*. Lancet; 1985. p. 1106–7.
108. Yang S, Chang MC. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Pain Management: A Systematic Narrative Review. *Front Neurol* | www.frontiersin.org. 2020;11:114.
109. Altas EU, Askin A, Beşiroğlu L, Tosun A. Is high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left primary motor cortex superior to the stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in fibromyalgia syndrome? *Somatosens Mot Res*. 2019 Jan;36(1):56–62.
110. Mhalla A, Baudic S, De Andrade DC, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain*. 2011;152(7):1478–85.
111. Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain*. 2007;130(10):2661–70.
112. Avery DH, Zarkowski P, Krashin D, Rho WK, Wajdik C, Joesch JM, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic widespread pain. *J ECT*. 2015 Mar 6;31(1):57–66.
113. Lee SJ, Kim DY, Chun MH, Kim YG. The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Fibromyalgia: A Randomized Sham-Controlled Trial with 1-Mo Follow-Up. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 Dec;91(12):1077–85.
114. Garland EL. Pain Processing in the Human Nervous System. A Selective Review of Nociceptive and Biobehavioral Pathways. Vol. 39, *Primary Care - Clinics in Office Practice*. Elsevier; 2012. p. 561–71.
115. Gu SY, Chang MC. The Effects of 10-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Depression in Chronic Stroke Patients. *Brain Stimul*. 2017 Mar 1;10(2):270–4.
116. Lefaucheur JP. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief. Vol. 8, *Expert Review of Neurotherapeutics*. Expert Rev Neurother; 2008. p. 799–808.
117. Leung A, Donohue M, Xu R, Lee R, Lefaucheur JP, Khedr EM, et al. rTMS for Suppressing Neuropathic Pain: A Meta-Analysis. Vol. 10, *Journal of Pain*. Churchill Livingstone; 2009. p. 1205–16.
118. Pagano RL, Fonoff ET, Dale CS, Ballester G, Teixeira MJ, Britto LRG. Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG neurons: Possible pathways for antinociception. *Pain*. 2012 Dec;153(12):2359–69.
119. Cheng C, Wang S, Su T, Chen M, Hsieh J, Ho S, et al. Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on modified 2010 criteria-diagnosed fibromyalgia: Pilot study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Apr 8;73(4):187–93.
120. Abd Elghany SE, Al Ashkar DS, El-Barbary AM, El Khouly RM, Aboelhawa MA, Nada DW, et al. Regenerative injection therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in primary fibromyalgia treatment: A comparative study. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2019 Jan 1;32(1):55–62.
121. Sampson SM, Rome JD, Rummans TA. Slow-Frequency rTMS Reduces Fibromyalgia Pain. *Pain Med*. 2006 Mar 1;7(2):115–8.
122. Carretero B, Martín MJ, Juan A, Pradana ML, Martín B, Carral M, et al. Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Fibromyalgia and Major Depression. *Pain Med*. 2009 May 1;10(4):748–53.
123. Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, Frohman H, Beam W, Reeves ST, et al. Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: A randomized, controlled pilot study. *Pain*. 2011;152(11):2477–84.
124. Pescatello L. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9th Ed*. 2014. 9th ed. Pescatello LS, Arena R, Riebe D, Thompson PD, editors. Vol. 58, *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*. Baltimor/ Philadelphia:

Referencias

- ACSM Group Publisher: Kerry O'Rourke; 2014. 328 p.
125. Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain*. 1983;16(1):87–101.
 126. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales: Pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005;14(1):87–101.
 127. Farasyn A, Meeusen R. Pressure pain thresholds in healthy subjects: Influence of physical activity, history of lower back pain factors and the use of endermology as a placebo-like treatment. *J Bodyw Mov Ther*. 2003;7(1):53–61.
 128. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. Vol. 166, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. American Lung Association; 2002. p. 111–7.
 129. Pankoff BA, Overend TJ, Deborah Lucy S, White KP. Reliability of the six-minute walk test in people with fibromyalgia. *Arthritis Care Res*. 2000;13(5):291–5.
 130. Soriano-Maldonado A, Ruiz JR, Álvarez-Gallardo IC, Segura-Jiménez V, Santalla A, Munguía-Izquierdo D. Validity and reliability of rating perceived exertion in women with fibromyalgia: exertion-pain discrimination. *J Sports Sci*. 2015;33(14):1515–22, doi:10.1080/02640414.2014.994661.
 131. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil*. 2001;21(2):87–93.
 132. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir G V., et al. Lower extremity function and subsequent disability: Consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(4):221–31, doi:10.1093/gerona/55.4.M221.
 133. Chan KS, Aronson Friedman L, Dinglas VD, Hough CL, Morris PE, Mendez-Tellez PA, et al. Evaluating Physical Outcomes in ARDS Survivors: Validity, Responsiveness & Minimal Important Difference of 4-Meter Gait Speed Test. *Crit Care Med*. 2016;44(5):859–68, doi:10.1097/CCM.0000000000001760.
 134. Goldberg A, Chavis M, Watkins J, Wilson T. The five-times-sit-to-stand test: Validity, reliability and detectable change in older females. *Aging - Clin Exp Res*. 2012;24(4):339–44, doi:10.1007/BF03325265.
 135. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *Journals Gerontol*. 1994;49(2).
 136. Sanz J, García-Vera, M. P., Espinosa, R., Fortún, M., & Vázquez C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 3. Propiedades psicométricas en pacientes con trastornos psicológicos. *Clínica y salud*. 2005;16(2):121–42.
 137. Choi Y, Mayer TG, Williams MJ, Gatchel RJ. What is the best screening test for depression in chronic spinal pain patients? *Spine J*. 2014 Jul 1;14(7):1175–82, doi:10.1016/j.spinee.2013.10.037.
 138. Olaya-Contreras P, Persson T, Styf J. Comparison between the Beck Depression inventory and psychiatric evaluation of distress in patients on long-term sick leave due to chronic musculoskeletal pain. *J Multidiscip Healthc*. 2010;(3):161–7, doi:10.2147/JMDH.S12550.
 139. Wiebe JS, Penley JA. A psychometric comparison of the Beck Depression Inventory - II in English and Spanish. *Psychol Assess*. 2005;17(4):481–5, doi:10.1037/1040-3590.17.4.481.
 140. Ryde-Brandt B. Anxiety and depression in mothers of children with psychotic disorders and mental retardation. *Br J Psychiatry*. 1990;156(JAN.):118–21.
 141. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish

Referencias

- population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(4):277–83, doi:10.1016/S0163-8343(03)00043-4.
142. Trujillo HM G-CJ. Psychometric properties of the Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Behav Psychol-Psicol Conduct*. 2007;15:457–477.
 143. García Campayo J, Rodero B, Alda M, Sobradie N, Montero J, Moreno S. Validación de la versión española de la escala de la catastrofización ante el dolor (Pain Catastrophizing Scale) en la fibromialgia. *Med Clin*. 2008;131(13):487–92.
 144. Hashemirad F, Zoghi M, Fitzgerald PB, Jaberzadeh S. Reliability of Motor Evoked Potentials Induced by Transcranial Magnetic Stimulation: The Effects of Initial Motor Evoked Potentials Removal. *Basic Clin Neurosci*. 2017;8(1):43–50.
 145. González Menéndez A, Fernández García P, Torres Viejo I. Aceptación del dolor crónico en pacientes con fibromialgia: adaptación del Chronic Pain Acceptance Questionnaire (CPAQ). *Psicothema*. 2010;22(4):997–1003.
 146. Salgueiro M, García-Leiva JM, Ballesteros J, Hidalgo J, Molina R, Calandre EP. Validation of a Spanish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR). *Heal Qual Life Outcomes*. 2013;11:132, doi:10.1186/1477-7525-11-132.
 147. Pavot W, Diener E. Review of the Satisfaction With Life Scale. In Springer, Dordrecht; 2009. p. 101–17.
 148. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful Change and Responsiveness in Common Physical Performance Measures in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006 May 1;54(5):743–9.
 149. Johnson MH. How Does Distraction Work in the Management of Pain? *Curr Sci Inc*. 2005;9(2):90–5.
 150. Puterman E, O'Donovan A, Adler NE, Tomiyama AJ, Kemeny M, Wolkowitz OM, et al. Physical activity moderates stressor-induced rumination on cortisol reactivity. *Psychosom Med*. 2011;73(7):604–11, doi:10.1038/jid.2014.371.
 151. Casey M, Cotter N, Kelly C, Mc Elchar L, Dunne C, Neary R, et al. Exercise and Acceptance and Commitment Therapy for Chronic Pain: A Case Series with One-Year Follow-Up. *Musculoskeletal Care*. 2020;18(1):64–73, doi:10.1002/msc.1444.
 152. Smeets RJE, Vlaeyen JWS, Kester ADM, Knottnerus JA. Reduction of Pain Catastrophizing Mediates the Outcome of Both Physical and Cognitive-Behavioral Treatment in Chronic Low Back Pain. *J Pain*. 2006;7(4):261–71, doi:10.1016/j.jpain.2005.10.011.
 153. Soriano-Maldonado A, Ortega FB, Munguía-Izquierdo D. Association of cardiorespiratory fitness with pressure pain sensitivity and clinical pain in women with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2015;35(5):899–904, doi:10.1007/s00296-014-3203.
 154. LaChapelle DL, Lavoie S, Boudreau A. The meaning and process of pain acceptance. Perceptions of women living with arthritis and fibromyalgia. *Pain Res Manag*. 2008;13(3):201–10.
 155. Lago TR, Hsiung A, Leitner BP, Duckworth CJ, Chen KY, Ernst M, et al. Exercise decreases defensive responses to unpredictable, but not predictable, threat. *Depress Anxiety*. 2018;35(9):868–875, doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040.
 156. Cary MA, Gyurcsik NC, Brawley LR. Prediction of adaptive self-regulatory responses to arthritis pain anxiety in exercising adults: Does pain acceptance matter? *Pain Res Manag*. 2015;20(2):67–74, doi:10.1155/2015/853961.
 157. Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The Aging Hippocampus: Interactions between Exercise, Depression, and BDNF. *Neuroscientist*. 2012;18(1):82–97, doi:10.1038/jid.2014.371.

Referencias

158. Bote ME, Garcia JJ, Hinchado MD, Ortega E. Fibromyalgia: Anti-Inflammatory and Stress Responses after Acute Moderate Exercise. *PLoS One*. 2013;8(9):e74524, doi:10.1371/journal.pone.0074524.
159. O’Keefe EL, O’Keefe JH, Lavie CJ. Exercise Counteracts the Cardiotoxicity of Psychosocial Stress. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(9):1852–64, doi:10.1016/j.mayocp.2019.02.022.
160. Andrade A, de Azevedo Klumb Steffens R, Sieczkowska SM, Peyré Tartaruga LA, Torres Vilarino G. A systematic review of the effects of strength training in patients with fibromyalgia: clinical outcomes and design considerations. *Adv Rheumatol (London, England)*. 2018 Oct 22;58(1):36, doi:10.1186/s42358-018-0033-9.
161. Jones KD, Adams D, Winters-Stone K, Burckhardt CS. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988-2005). *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:2–7, doi:10.1186/1477-7525-4-67.
162. Dunsky A. The Effect of Balance and Coordination Exercises on Quality of Life in Older Adults: A Mini-Review. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:318, doi:10.3389/fnagi.2019.00318.
163. Santos E Campos MA, Párraga-Montilla JA, Aragón-Vela J, Latorre-Román PA. Effects of a functional training program in patients with fibromyalgia: A 9-year prospective longitudinal cohort study. *Scand J Med Sci Sport*. 2020;00:1–10, doi:10.1111/sms.13640.
164. American College of Sports Medicine. *ACSM’s Health-Related Physical Fitness Assessment Manual*. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2013.
165. Bohannon RW, Bubela DJ, Magasi SR, Wang YC, Gershon RC. Sit-to-stand test: Performance and determinants across the age-span. *Isokinet Exerc Sci*. 2010;18(4):235–40, doi:10.3233/IES-2010-0389.
166. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23, doi:10.1093/ageing/afq034.
167. Larsson A, Palstam A, Löfgren M, Ernberg M, Bjersing J, Bileviciute-Ijungar I, et al. Resistance exercise improves muscle strength, health status and pain intensity in fibromyalgia — a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:161, doi:10.1186/s13075-015-0679-1.
168. Ishii Y, Deie M, Adachi N, Yasunaga Y, Sharman P, Miyanaga Y, et al. Hyperbaric oxygen as an adjuvant for athletes. *Sport Med*. 2005;35(9):739–46.
169. Wan JJ, Qin Z, Wang PY, Sun Y, Liu X. Muscle fatigue: General understanding and treatment. *Exp Mol Med*. 2017;49(10):e384.
170. Akarsu S, Tekin L, Ay H, Carli AB, Tok F, Simşek K, et al. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the management of chronic fatigue syndrome. *Undersea Hyperb Med*. 2013;40(2):197–200.
171. Shimoda M, Enomoto M, Horie M, Miyakawa S, Agishita K. Effects of hyperbaric oxygen on muscle fatigue after manual intermittent plantar flexion exercise. *J Strength Cond Res*. 2015;29(6):1648–56.
172. Fontaine KR, Conn L, Clauw DJ. Effects of lifestyle physical activity on perceived symptoms and physical function in adults with fibromyalgia: results of a randomized trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R55.
173. Oyaizu T, Enomoto M, Yamamoto N, Tsuji K, Horie M, Muneta T, et al. Hyperbaric oxygen reduces inflammation, oxygenates injured muscle, and regenerates skeletal muscle via macrophage and satellite cell activation. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–12.
174. Juan L, Peng L, Mengjun W, Yandong M. Impact of hyperbaric oxygen on the healing of bone tissues around implants. *Implant Dent*. 2018;27(6):653–9.
175. Kalns J, Lane J, Delgado A, Scruggs J, Ayala E, Gutierrez E, et al. Hyperbaric oxygen exposure temporarily reduces Mac-1 mediated functions of human

Referencias

- neutrophils. *Immunol Lett.* 2002;83(2):125–31.
176. Leach R, Rees P, Wilmahurst P. Hyperbaric Oxygen Therapy. *Br Med J.* 1998;317:1140–3.
 177. El-Shewy KM, Kunbaz A, Gad MM, Al-Husseini MJ, Saad AM, Sammour YM, et al. Hyperbaric oxygen and aerobic exercise in the long-term treatment of fibromyalgia: A narrative review. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:629–38.
 178. Bellamy N, Campbell J, Syrotuik J. Comparative study of self-rating pain scales in rheumatoid arthritis patients. *Curr Med Res Opin.* 1999;15(2):121–7.
 179. Hägg O, Fritzell P, Nordwall A. The clinical importance of changes in outcome scores after treatment for chronic low back pain. *Eur Spine J.* 2003;12(1):12–20.
 180. Koo TK, Guo JY, Brown CM. Test-retest reliability, repeatability, and sensitivity of an automated deformation-controlled indentation on pressure pain threshold measurement. *J Manipulative Physiol Ther.* 2013;36(2):84–90.
 181. Carbonell-Baeza A, Romero A, Aparicio VA, Ortega FB, Tercedor P, Delgado-Fernández M, et al. Preliminary findings of a 4-month tai chi intervention on tenderness, functional capacity, symptomatology, and quality of life in men with fibromyalgia. *Am J Mens Health.* 2011;5(5):421–9.
 182. Bellafronte NT, Serafini RKK, Chiarello PG. Relationship between total physical activity and physical activity domains with body composition and energy expenditure among Brazilian adults. *Am J Hum Biol.* 2019;e23317.
 183. Kampshoff CS, Chinapaw MJM, Brug J, Twisk JWR, Schep G, Nijziel MR, et al. Randomized controlled trial of the effects of high intensity and low-to-moderate intensity exercise on physical fitness and fatigue in cancer survivors: results of the Resistance and Endurance exercise After ChemoTherapy (REACT) study. *BMC Med.* 2015;13:275.
 184. Skrypnik D, Bogdański P, Mądry E, Karolkiewicz J, Ratajczak M, Kryściak J, et al. Effects of Endurance and Endurance Strength Training on Body Composition and Physical Capacity in Women with Abdominal Obesity. *Obes Facts.* 2015;8(3):175–87.
 185. Neumann L, Lerner E, Glazer Y, Bolotin A, Shefer A, Buskila D. A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol.* 2008;27(12):1543–7.
 186. Bohannon RW, Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2017;23(2):377–81.
 187. Richardson RS. What governs skeletal muscle $\dot{V}O_{2max}$? New evidence. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(1):100–7.
 188. Latorre-Román P, Santos-Campos M, Heredia-Jimenez J, Delgado-Fernández M, Soto-Hermoso V. Analysis of the performance of women with fibromyalgia in the six-minute walk test and its relation with health and quality of life. *J Sports Med Phys Fitness.* 2014 Aug;54(4):511–7.
 189. King S, Wessel J, Bhambhani Y, Maikala R, Sholter D, Maksymowych W. Validity and reliability of the 6 minute walk in persons with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1999 Oct;26(10):2233–7.
 190. Clarke-Jenssen AC, Mengshoel AM, Strumse YS, Forseth KØ. Effect of a fibromyalgia rehabilitation programme in warm versus cold climate: A randomized controlled study. *J Rehabil Med.* 2014;46(7):676–83.
 191. Sañudo Corrales B, Galiano Orea D. Relación entre capacidad cardiorrespiratoria y fibromialgia en mujeres. *Reumatol Clínica.* 2008 Jan 1;4(1):8–12.
 192. Russek LN. Chronic Pain. In: *Physical Rehabilitation.* 7th ed. Philadelphia: Fdavis; 2019. p. 1081–133.
 193. Sanz-de la Garza M, Giraldeau G, Marin J, Grazioli G, Esteve M, Gabrielli L, et al. Influence of gender on right ventricle adaptation to endurance exercise: an

Referencias

- ultrasound two-dimensional speckle-tracking stress study. *Eur J Appl Physiol.* 2017;117(3):389–96.
194. Mang CS, Brown KE, Neva JL, Snow NJ, Campbell KL, Boyd LA. Promoting Motor Cortical Plasticity with Acute Aerobic Exercise: A Role for Cerebellar Circuits. *Neural Plast.* 2016;2016:1–12.
195. Pearce AJ, Thickbroom GW, Byrnes ML, Mastaglia FL. Functional reorganisation of the corticomotor projection to the hand in skilled racquet players. *Exp Brain Res.* 2000;130(2):238–43.
196. McDonnell MN, Buckley JD, Opie GM, Ridding MC, Semmler JG. A single bout of aerobic exercise promotes motor cortical neuroplasticity. *J Appl Physiol.* 2013;114(9):1174–82.
197. Mooney RA, Coxon JP, Cirillo J, Glenny H, Gant N, Byblow WD. Acute aerobic exercise modulates primary motor cortex inhibition. *Exp Brain Res.* 2016;234(12):3669–76.
198. Stavrinou EL, Coxon JP. High-intensity Interval Exercise Promotes Motor Cortex Disinhibition and Early Motor Skill Consolidation. *J Cogn Neurosci.* 2017;29(4):593–604.
199. Brietzke AP, Antunes LC, Carvalho F, Elkifury J, Gasparin A, Sanches PRS, et al. Potency of descending pain modulatory system is linked with peripheral sensory dysfunction in fibromyalgia: An exploratory study. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(3).
200. Gómez-Perretta C, Triñanes Y, González-Villar AJ, Carrillo-de-la-Peña MT. Evaluation of the accuracy of several symptoms and domains in distinguishing patients diagnosed with fibromyalgia from healthy controls. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(2 Suppl 96):S14–25.
201. Rice D, Nijs J, Kosek E, Wideman T, Hasenbring MI, Koltyn K, et al. Exercise-induced hypoalgesia in pain-free and chronic pain populations: state of the art and future directions. *J Pain.* 2019;20(11):1249–1266.
202. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology.* 2006;67(9):1568–1574.
203. Boyer L, Dousset A, Roussel P, Dossetto N, Cammilleri S, Piano V, et al. RTMS in fibromyalgia: A randomized trial evaluating QoL and its brain metabolic substrate. *Neurology.* 2014;82(14):1231–8.
204. Tekin A, Özdil E, Güleken MD, İlişer R, Bakım B, Öncü J, et al. Efficacy of high frequency [10 Hz] repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in patients with fibromyalgia syndrome: a randomized, double blind, sham-controlled trial. *J Musculoskelet Pain.* 2014;22(1):20–26.
205. Guinot M, Maindet C, Hodaj H, Hodaj E, Bachasson D, Baillieux S, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and multicomponent therapy in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* :acr.24118.
206. Sosa-Reina MD, Nunez-Nagy S, Gallego-Izquierdo T, Pecos-Martín D, Monserrat J, Álvarez-Mon M. Effectiveness of therapeutic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Biomed Res Int.* 2017;2017.
207. Dinler M, Diracoglu D, Kasikcioglu E, Sayli O, Akin A, Aksoy C, et al. Effect of aerobic exercise training on oxygen uptake and kinetics in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2009;30(2):281–284.
208. Aparicio VA, Segura-Jimenez V, Alvarez-Gallardo IC, Soriano-Maldonado A, Castro-Pinero J, Delgado-Fernandez M, et al. Fitness testing in the fibromyalgia diagnosis: the al-Ándalus project. *Med Sci Sport Exerc.* 2015;47(3):451–459.
209. Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur J Neurosci.* 2004;19(7):1950–1962.

Referencias

210. Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon C, Filipovic S, Bestmann S, Berardelli A, et al. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res*. 2001;140(4):453–459.
211. Du J, Yang F, Hu J, Hu J, Xu Q, Cong N, et al. Effects of high-and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: Evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments. *NeuroImage Clin*. 2019;21:101620.
212. Goh H-T, Chan H-Y, Abdul-Latif L. Aftereffects of 2 noninvasive brain stimulation techniques on corticospinal excitability in persons with chronic stroke: a pilot study. *J Neurol Phys Ther*. 2015;39(1):15–22.
213. Kim Y-H, You SH, Ko M-H, Park J-W, Lee KH, Jang SH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation–induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke*. 2006;37(6):1471–1476.
214. Vincent A, Benzo RP, Whipple MO, McAllister SJ, Erwin PJ, Saligan LN. Beyond pain in fibromyalgia: insights into the symptom of fatigue. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):221.
215. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*. 2017;128(1):56–92.
216. Budde H, Wegner M. The exercise effect on mental health: neurobiological mechanisms. CRC Press; 2018.
217. Saveanu R V., Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr Clin*. 2012;35(1):51–71.
218. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin*. 2002;28(2):389–404.
219. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M. CES-D depression scores are correlated with frontal EEG alpha asymmetry. *Depress Anxiety*. 2001;13(1):32–37.
220. McIntyre A, Mirkowski M, Thompson S, Burhan AM, Miller T, Teasell R. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Spasticity Poststroke. *PM&R*. 2018;10(3):293–302.
221. Kim YI, Kim SM, Kim H, Han DH. The effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on occupational stress among health care workers: a pilot study. *Psychiatry Investig*. 2016;13(6):622.
222. Cao N, Pi Y, Liu K, Meng H, Wang Y, Zhang J, et al. Inhibitory and facilitatory connections from dorsolateral prefrontal to primary motor cortex in healthy humans at rest—An rTMS study. *Neurosci Lett*. 2018;687:82–87.
223. Rowe JB, Siebner HR. The motor system and its disorders. *Neuroimage*. 2012;61(2):464–477.
224. Balderston NL, Beydler EM, Roberts C, Deng Z-D, Radman T, Lago T, et al. Mechanistic link between right prefrontal cortical activity and anxious arousal revealed using transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(4):694–702.
225. Pavot W, Diener E. Review of the Satisfaction with Life Scale, 5 PSYCHOL. Assessment. 1993;164:164.
226. Pavot W, Diener E. The satisfaction with life scale and the emerging construct of life satisfaction. *J Posit Psychol*. 2008;3(2):137–152.

Anexos

8. ANEXOS

8.1 Anexo I: Aprobación comité de ética



D. José María Montiel Company, Profesor Contratado Doctor del departamento de Estomatología, y Secretario del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en la reunión celebrada el día 7 de febrero de 2019, una vez estudiado el proyecto de investigación titulado:

“Estudio de la efectividad de la estimulación magnética transcraneal y la cámara hiperbárica en mujeres con fibromialgia. Ensayo clínico aleatorizado”, número de procedimiento H1548771544856,

cuya responsable es Dña. Pilar Serra Añó,

ha acordado informar favorablemente el mismo dado que se respetan los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia, a catorce de febrero de dos mil diecinueve.



A handwritten signature in blue ink, written over the circular stamp.

8.2 Anexo II: Texto para el reclutamiento de participantes vía WhatsApp y correo electrónico

Hola mi nombre es Ruth Izquierdo, soy fisioterapeuta y estoy realizando mi tesis doctoral en la Universidad de Valencia sobre fibromialgia, para conocer la efectividad la cámara hiperbárica y la estimulación magnética transcraneal.

Para ello necesitaría colaboración de mujeres con edad comprendida entre 30 y 70 años que presente el diagnóstico de fibromialgia y que sean diestras.

Abstenerse mujeres con los siguientes criterios:

1. Patologías asociadas al aparato locomotor en fase avanzada que imposibilite la realización de actividad física (artritis, artrosis, ácido úrico).
2. Haber recibido previamente tratamiento con terapia de oxígeno hiperbárico (HBOT) o estimulación magnética transcraneal (TMS).
3. Embarazadas o mujeres en periodo de lactancia.
4. Epilepsia, medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo, antecedentes de cefaleas intensas, elementos endocraneales y auditivos, patología relacionada con el sistema nervioso, ya sea central o periférico, no asociada con la fibromialgia, hipertensión endocraneana.
5. Hipertensión arterial no controlada, insuficiencia cardíaca y/o respiratoria, marcapasos cardíacos, neumotórax.
6. Claustrofobia y/o patologías psiquiátricas; esquizofrenia, trastorno bipolar, psicosis.
7. Pacientes con problema de adicciones al alcohol, psicofármacos o estupefacientes.
8. Pacientes que presenten neoplasia.
9. Intervenciones quirúrgicas de menos de 4 meses.
10. Perforaciones timpánicas.

La intervención consistirá en 4 grupos que se le asignará de forma aleatoria (HBOT, TMS, ejercicio físico y control)

Antes y después de cada intervención se realizarán valoraciones correspondientes que tienen una duración de 4 horas repartidas en 2 días, que se realizarán en la Fundación FIVAN, C/conde Altea nº6, Valencia.

Para más información llama al teléfono 655927386 o manda a un email a ruthizquierdo91@gmail.com.

¡Muchas gracias!

8.3 Anexo III: Documento informativo estudio y consentimiento informado

Título del estudio: “Estudio de la efectividad de la estimulación magnética transcraneal y la cámara hiperbárica en mujeres con fibromialgia. Ensayo clínico aleatorizado.”

DOCUMENTO INFORMATIVO

El propósito de este documento es proporcionar información precisa y suficiente acerca del estudio al que se le invita a participar, con el fin de que pueda evaluar si le interesaría o no participar en él. Por ello se le solicita que lea la siguiente hoja informativa con atención. Igualmente, podrá consultar con el equipo investigador todas las dudas que se le planteen o cualquier cuestión que le surja.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La fibromialgia es una enfermedad de gran prevalencia en todo el mundo y que se caracteriza por dolor crónico difuso así como un conjunto de síntomas como fatiga, trastornos del sueño, rigidez matinal, trastornos cognitivos, depresión, ansiedad y estrés. En vista de la repercusión que tiene la enfermedad de la fibromialgia en las pacientes que la padecen y en la sociedad, existe un gran interés por estudiar la fisiopatología de esta enfermedad e implementar tratamientos efectivos. En este sentido, una opción interesante y no estudiada hasta el momento es la implementación de estrategias terapéuticas innovadoras, tales como la estimulación magnética transcraneal (TMS) y la cámara hiperbárica (HBOT). Por ello, el objetivo principal de este estudio es determinar la efectividad de la estimulación magnética transcraneal y la cámara hiperbárica en parámetros relacionados con el dolor y la calidad de vida en mujeres con fibromialgia.

2. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

En el estudio tendremos una muestra de 74 mujeres con fibromialgia las cuales dividiremos aleatoriamente en 4 grupos de intervención

Grupo 1. Terapia con oxígeno hiperbárico (cámara hiperbárica). La duración de esta intervención será de 8 semanas, y se realizará una sesión de cámara hiperbárica diaria de 90 minutos de duración.

Grupo 2. Estimulación magnética transcraneal. El programa consiste en 10 sesiones de estimulación eléctrica transcraneal, recibiendo 1 sesión al día durante 2 semanas.

Grupo 3. Ejercicio físico. Este programa de ejercicio tiene una duración de 8 semanas, y las participantes realizarán 2 sesiones a la semana de 1 hora de duración.

Grupo 4. Control. Durante 8 semanas este grupo no realizará ninguna intervención nueva, las participantes mantendrán su rutina diaria.

Antes y después del tratamiento, se realizarán diferentes determinaciones, tales como la valoración mediante cuestionario específico para fibromialgia, valoración del funcionamiento cortical, valoración de la fatiga, valoraciones psicológicas (depresión, ansiedad), valoración de dolor, valoración del sueño, valoración calidad de vida, mediante diferentes escalas y pruebas físicas.

Además, una enfermera cualificada extraerá una mínima cantidad de muestra de sangre (30mL), con el objetivo de determinar las posibles modificaciones en los valores de parámetros sanguíneos relacionados con el dolor, tras la aplicación de los tratamientos descritos anteriormente.

Los programas de ejercicio aeróbico producen beneficios importantes, mejoran la capacidad física, el dolor, la rigidez, la depresión, el estrés, la fatiga, la sensibilidad generalizada y la función cognitiva, es decir, mejoran la salud en general y la función física en los pacientes con fibromialgia.

Sin embargo, dada las limitaciones físicas que presentan muchas pacientes con fibromialgia, se necesitan otras estrategias de intervención, tales como la cámara hiperbárica y la estimulación transcraneal, con las que se obtengan resultados similares o incluso mejores que con el ejercicio físico. Por tanto, en todos los grupos de intervención, pretendemos mejorar la calidad de vida del paciente, así como diferentes aspectos que se han mencionado anteriormente.

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Es un estudio muy interesante en el ámbito de la fibromialgia ya que puede ofrecer muchos beneficios a las mujeres con dicha patología y en general contribuir a la mejora de la calidad de vida, ya que pretendemos estudiar el efecto de la cámara hiperbárica y la estimulación transcraneal en parámetros que están directamente relacionados con problemas que se suelen dar en esta enfermedad, tales como funcionamiento cortical, fatiga, depresión, ansiedad, dolor, calidad del sueño y calidad de vida, mediante diferentes escalas, pruebas físicas y bioquímicas. Mediante este estudio pretendemos incidir directamente sobre estos problemas para que desaparezcan o disminuya su incidencia.

4. RIESGOS ASOCIADOS A LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Es posible que las primeras sesiones de cámara el oído se tapone, debido a los cambio de presión, pero es pasajero, desapareciendo de 30 a 90 minutos después. La estimulación magnética transcraneal, puede generar dolor de cabeza posterior a la intervención, también pasajero. También debemos considerar los posibles efectos adversos del ejercicio, como un aumento de los síntomas (por ejemplo: dolor, rigidez y fatiga) y problemas músculo-esqueléticos (por ejemplo: sobrecargas).

El riesgo que conlleva la extracción de una muestra de sangre es mínimo, e incluye molestias, dolor, enrojecimiento e hinchazón y/o pequeños hematomas en el lugar del brazo donde se ha producido la extracción.

5. ACLARACIONES

- Debe saber que su participación en este estudio es totalmente voluntaria.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando los investigadores no se lo soliciten, pudiendo informar o no, de las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad y no tendrá consecuencias desfavorables para usted.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al equipo investigador.
- Su participación en este estudio no le supondrá ningún gasto, y tampoco recibirá ningún pago por su participación.
- Los resultados se utilizarán con fines de docencia, investigación y/o publicación científica.
- Si es necesario, sólo se transmitirá a terceras personas los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que pueda identificar a los participantes directamente, como nombre y apellidos, iniciales, etc. En el caso de que se produzca esta cesión de datos será para las mismas finalidades del estudio descrito y garantizando la confidencialidad.

6. COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

Medidas para asegurar el respeto a la vida privada y a la confidencialidad de los datos personales:

Se han adoptado las medidas oportunas para garantizar la completa confidencialidad de los datos personales de los sujetos de experimentación que participen en este estudio, de acuerdo con la Ley De Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) 15/1999, de 13 de diciembre.

Se ha establecido un sistema de anonimización efectivo que no permite la identificación posterior del sujeto. En ningún caso se juntarán los consentimientos otorgados, donde sí se identifica al sujeto, con los cuestionarios utilizados en el estudio. En el uso que se realice de los resultados del estudio, con fines de docencia, investigación y/o publicación, se respetará siempre la debida anonimización de los datos de carácter personal, de modo que los sujetos de la investigación no resultarán identificados o identificables”).

Sepa que tiene derecho a acceder a la información generada sobre usted en el estudio. Podrá solicitarlas, enviando un correo a sara.cortes@uv.es.

7. NÚMERO DE URGENCIA PARA PROBLEMAS RELACIONADOS CON EL ESTUDIO

En caso de que necesite consultar alguna duda sobre dicho estudio podrá contactar con los siguientes números de teléfono: 665927386 (Ruth Izquierdo), 637925234 (Sara Cortés).

Título del estudio: “Estudio de la efectividad de la estimulación magnética transcraneal y la cámara hiperbárica en mujeres con fibromialgia. Ensayo clínico aleatorizado.”

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PARTICIPANTE

D./Dña. _____ con DNI _____, he leído la hoja de información sobre la presente investigación. He sido informado en términos comprensibles, sobre el protocolo de intervención y valoraciones de este estudio. He tenido la oportunidad de ampliar esta información y de consultar cuantas dudas me han surgido. Por ello, manifiesto que me considero satisfecho/a con la información recibida.

Asimismo, entiendo que mi participación es voluntaria, que todos mis datos serán tratados confidencialmente, y que en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, tengo derecho a rehusar mi participación sin que ello suponga ningún perjuicio para mi persona.

Además, autorizo a que las muestras obtenidas durante el proyecto de investigación sean utilizadas con fines científicos en otros proyectos de investigación que tengan por objeto estudios similares y que hayan sido aprobados por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad de Valencia

Sí No

Quiero que se me pida autorización previa para utilizar mis muestras biológicas para futuros proyectos de investigación

Sí No

Consiento a que se me tomen fotos durante la realización de las valoraciones o del tratamiento.

Sí No

Por todo lo anteriormente expuesto, decido de forma libre, voluntaria y consciente, OTORGAR mi CONSENTIMIENTO para participar en este proyecto y que los resultados del estudio puedan estar a disposición del personal investigador con la finalidad de ser presentados a la comunidad científica.

Consiento a que se me tomen fotos durante la realización de las valoraciones o del tratamiento.

Fdo. _____

Valencia, ____ de _____ de 20__

INVESTIGADOR/A

Dña. _____ con DNI _____, miembro del equipo de investigación del presente estudio, declara haber explicado a la persona voluntaria, la naturaleza y los propósitos de la presente investigación; haberle facilitado toda la información necesaria sobre acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación; haberle contestado a las preguntas en la medida de lo posible y haberle preguntado si tenía alguna duda.

Fdo. _____

Valencia, ____ de _____ de 20__

8.4 Anexo IV: Documento revocación consentimiento informado

Título del estudio: "Estudio de la efectividad de la estimulación magnética transcraneal y la cámara hiperbárica en mujeres con fibromialgia. Ensayo clínico aleatorizado."

REVOCACIÓN DEL CONSETIMIENTO DOCUMENTO

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____ para participar en el proyecto titulado " _____ " y, para que así conste, firmo la presente revocación.

En Valencia, a _____ de _____ de 20 ____.

8.5 Anexo V: Copia original Estudio I



International Journal of
*Environmental Research
and Public Health*



Article

Low-Intensity Physical Exercise Improves Pain Catastrophizing and Other Psychological and Physical Aspects in Women with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial

Ruth Izquierdo-Alventosa ^{1,†}, Marta Inglés ^{2,*,†}, Sara Cortés-Amador ¹,
Lucía Gimeno-Mallench ³, Javier Chirivella-Garrido ⁴, Juri Kropotov ⁵ and Pilar Serra-Añó ¹

- ¹ Unidad de Biomecánica Clínica (UBIC Research Group), Department of Physiotherapy, Faculty of Physiotherapy, Universitat de València, 46010 València, Spain; ruthizquierdo91@gmail.com (R.I.-A.); sara.cortes@uv.es (S.C.-A.); pilar.serra@uv.es (P.S.-A.)
 - ² Freshage Research Group, Department of Physiotherapy, Faculty of Physiotherapy, Universitat de València, Centro de Investigación Biomédica en Red Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES-ISCIH), Fundación Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia (INCLIVA), 46010 València, Spain
 - ³ Freshage Research Group, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Universitat de València, Centro de Investigación Biomédica en Red Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES-ISCIH), Fundación Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valencia (INCLIVA), 46010 València, Spain; lucia.gimeno@uv.es
 - ⁴ Fundación Fivan, Centro de Neurorehabilitación, 46005 Valencia, Spain; xiri@mac.com
 - ⁵ N.P. Bechtereva Institute of Human Brain, Russian Academy of Science, 197022 St. Petersburg, Russia; yurykropotov@yahoo.com
- * Correspondence: marta.ingles@uv.es; Tel.: +34-963-98-38-55
† These two authors contributed equally to this work.

Received: 18 April 2020; Accepted: 18 May 2020; Published: 21 May 2020



Abstract: Fibromyalgia (FM) is a chronic syndrome characterized by widespread pain and other physical and psychological features. In this study, we aimed to analyze the effect of a low-intensity physical exercise (PE) program, combining endurance training and coordination, on psychological aspects (i.e., pain catastrophizing, anxiety, depression, stress), pain perception (i.e., pain acceptance, pressure pain threshold (PPT), and quality of life and physical conditioning (i.e., self-perceived functional capacity, endurance and functional capacity, power and velocity) in women with FM. For this purpose, a randomized controlled trial was carried out. Thirty-two women with FM were randomly allocated to a PE group (PEG, $n = 16$), performing an eight-week low-intensity PE program and a control group (CG, $n = 16$). Pain catastrophizing, anxiety, depression, stress, pain acceptance, PPT, quality of life, self-perceived functional capacity, endurance and functional capacity, power, and velocity were assessed before and after the intervention. We observed a significant improvement in all studied variables in the PEG after the intervention ($p < 0.05$). In contrast, the CG showed no improvements in any variable, which further displayed poorer values for PPT ($p < 0.05$). In conclusion, a low-intensity combined PE program, including endurance training and coordination, improves psychological variables, pain perception, quality of life, and physical conditioning in women with FM.

Keywords: fibromyalgia; pain catastrophizing; physical exercise

1. Introduction

Fibromyalgia (FM) is a chronic condition characterized by widespread pain associated with other physical symptoms, such as fatigue or decreased physical capacity, and psychological alterations [1].

One of the psychological alterations that has been associated with FM is pain catastrophizing, a specific psychosocial construct of pain, which includes cognitive and emotional processing, sense of helplessness, pessimism, and rumination about pain-related symptoms [2]. Pain catastrophizing has been associated with pain severity and disability [3], which is being considered a risk factor for pain chronification [4]. Furthermore, this construct of pain has been shown to decrease pain acceptance, which, in turn, may aggravate the symptomatology of FM [5]. Pain acceptance is lower in FM patients [6], which has been linked to a higher degree of disability [7] and a lower quality of life [8].

In addition to pain catastrophizing, other psychological alterations that can aggravate the symptomatology of FM are anxiety and depression. These alterations, together with high levels of stress, have been proposed as precipitating and/or perpetuating factors of this condition [9] and are inversely related to quality of life among FM patients [10]. In this regard, it has been suggested that the higher the level of pain catastrophizing, anxiety, and depression in FM individuals, the greater their sensitivity to non-painful stimuli and difficulty in coping with the painful process [11].

Interestingly, pain catastrophizing, has also been inversely related to muscular endurance [12]. This tendency has proven to have a negative impact on neuromuscular, cardiovascular, immune, and neuroendocrine systems [13]. In turn, such an impact causes an alteration of functional capacity [4], which can be assessed both objectively and subjectively. An objective decline in physical conditioning has a detrimental effect on the ability to perform activities of daily life, but also the subjectively altered perception of functional capacity can lead to actual physical inactivity and a progressive deconditioning [14]. Physical deconditioning may negatively impact the individual's quality of life [15] and his/her professional performance, which leads to absenteeism [16].

Since a direct relationship between health care costs and severity of FM symptoms has been documented [17], implementing an effective therapeutic approach remains a paramount challenge for the medical community. Current FM management is usually based on pharmacological treatment, which, despite being equally effective as a non-pharmacological therapy, has greater side effects and lower acceptance by FM patients [18]. One of the most promising and cost-effective non-pharmacological approaches is physical exercise (PE). Thus, a number of protocols have been proposed, such as aerobic [19–23] resistance [19,22,24–28], flexibility [24,26,28], combined [20,29–34], or other modalities [23,35,36], which have achieved improvements mainly in quality of life, pain, fitness, and depression. Overall, it has been suggested that a protocol including endurance and coordination would be the treatment of choice [37] with progressive workloads adapted to the individual's condition to promote adherence [38].

In this regard, to the best of our knowledge, no previous study has been carried out to analyze the impact of a low-intensity exercise program, combining endurance training, i.e., aerobic and resistance exercises aimed at improving endurance and coordination, and adapted to the symptomatology of patients (i.e., individualized and progressive) on pain catastrophizing and other psychological variables such as pain acceptance or self-perceived functional capacity in women with FM. Given the previously mentioned deleterious effects of the negative cognitions on FM symptoms, we hypothesized that a low intensity PE program would improve catastrophism in women with FM, which results in an improvement in other related psychological and physical variables. Thus, the aim of this study was to determine the effects of a low-intensity PE program, combining endurance training and coordination, on pain catastrophism in women with FM. Furthermore, we aimed to assess the effects of the proposed protocol on other psychological aspects (i.e., anxiety, depression, and stress), pain perception (i.e., pain acceptance and pressure pain threshold), quality of life, and physical conditioning (i.e., self-perceived functional capacity, endurance and functional capacity, power, and velocity) in women with FM.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

Thirty-two women diagnosed with FM were recruited from several Fibromyalgia Associations from February to May 2019 to participate in this study. Inclusion criteria for the participants were: (i) women between 30–70 years old, an age range in which FM becomes more prevalent [39], diagnoses according to the 2016 American College of Rheumatology criteria for FM [40], and having received pharmacological treatment for more than three months with no clinical improvement. Exclusion criteria were: (i) pregnancy or breast-feeding, (ii) any known advanced-stage pathology associated with the locomotor system that contraindicates physical activity (arthritis, osteoarthritis, uric acid), (iii) epilepsy, (iv) intake of drugs that reduce the seizure threshold, (v) history of intense headaches, (vi) neurological disorder, (vii) peripheral neuropathy, (viii) known serious cardiovascular disease (i.e., endocranial hypertension, uncontrolled arterial hypertension, heart failure, cardiac pacemaker), (ix) pneumothorax, (x) neoplasia, (xi) surgery in the last four months, (xii) diagnosis of alcohol addiction, and (xiii) use of psychoactive drugs or narcotics. Moreover, patients should not have been enrolled in any PE program in the two months before the study began.

2.1.1. Study Design

A randomized controlled trial was performed (NCT03801109). The participants were randomly allocated to two different groups using the simple randomization method with the Random Allocation Software [41] by an external assistant who was blinded to the study objectives: physical exercise group (PEG) (n = 16) and control group (CG) (n = 16). To analyze the effect of the interventions, two assessments were performed: one at baseline (T0) and another following the intervention (T1). The physical therapist performing the assessments was unaware of the group the patients had been assigned to. To reduce bias, participants were instructed not to tell the assessor about the treatment they received.

All enrolled participants provided informed written consent prior to entering the study. All procedures were conducted in accordance with the principles of the World Medical Association's Declaration of Helsinki and the protocols were approved by the Ethical Committee of the *Universitat de València*.

2.1.2. Sample Size Calculation

Sample size was calculated by accounting for two study groups measured twice and with reference to a previous study conducted by Koele et al. [42] in which pain catastrophizing was measured. Accordingly, an effect size of $d = 0.72$ was expected. Furthermore, a type I error of 5% and a type II error of 20% were set. This calculation rendered 14 volunteers per group. Ultimately, 32 women were included to prevent loss of power derived from potential dropouts. G-Power[®] version 3.1 was used for sample size estimation (Institute for Experimental Psychology, University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany).

2.1.3. Intervention Procedures

As reported, the participants were allocated to two groups (i.e., PEG and CG) whose interventions are explained below. During each session, potential discomfort or adverse effects, such as severe muscle pain (i.e., ≥ 7.5) [43] and/or excessive fatigue (i.e., ≥ 5) [44], were recorded using a 10-point Visual Analogue Scale and Borg Scale of Perceived Exertion, respectively.

2.1.4. Low-Intensity Physical Exercise

Participants of this group were enrolled in a low-intensity PE program combining endurance training (i.e., aerobic and low-load resistance exercises aimed at improving endurance) and coordination,

supervised by a physical therapist with expertise in therapeutic exercise. All training sessions were carried out at the same time of day and in the same room. The administered protocol included 16 sessions, which were performed twice a week (60 min each) for eight weeks [29]. The sessions were divided into two stages with the first (i.e., sessions 1 to 4) being devoted to the participants' adjustment and familiarization with the exercise, and the second (i.e., sessions 5 to 16) aimed at personalized strength and coordination training. In this regard, training intensity was adjusted by controlling the individual's self-perceived exertion using the Borg CR-10 scale [45] as explained below.

Each session was divided into three parts: warm-up, training, and cool-down. (i) Warm-up consists of walking at a slow pace and moving the main joint structures (neck, shoulders, elbows, wrists, hips, knees, and ankles) within the patient's range of motion. (ii) Training is explained below. (iii) Cool down consists of walking at a slow pace, overall trunk stretching, and breathing deeply, while lying on the floor.

Training in the first stage (sessions 1 to 4) consisted of walking at a comfortable speed for 15 min, performing a 10-exercise circuit for 25 min, and cooling down for 20 min. Exercises were conducted using 1-kg dumbbells and weights at a velocity determined by a metronome set at 60 beats per minute. To ensure a weak or very weak perceived effort (i.e., 1–2 categories on the CR-10 Borg) [44,45], the perceived exertion was registered after each session and the work load was individually adjusted for the next session.

In the second stage (5th to 16th session), after a 10-min warm-up, the participants had to perform as many repetitions as possible in 1 min of the exercises of the 10-exercise circuit for 40 min, reporting, in this case, a perceived effort of 3–4 on the Borg scale, to ensure a moderate effort [44,45]. After this, they cooled down for 10 min.

Table 1 shows the 10-exercise circuit for both stages 1 and 2. The work load varied depending on the participant since they were allowed to adapt the exercise according to their self-perceived pain or exertion each day [1]. However, the number of repetitions always ranged between 15 and 25 according to PE recommendations proposed by the 2014 Guide for the prescription of physical exercise of The American College of Sports Medicine for improving muscle endurance [38]. The combined aerobic and resistance training exercises aimed to work on endurance and coordination. Aerobic exercises included walking and moving the main joint structures, as explained previously. Low-load resistance training was oriented to the strengthening of the upper and lower limbs using dumbbells/weights with loads ranging between 0.5 and 2 kg for the upper limbs, and between 1 and 3 kg for the lower limbs based on the Borg scale scoring. A soft elastic band was also used for limb and trunk training and coordination exercises, as described in Table 1. Coordination exercises included standing calf raises, sitting down and standing up from a chair, stepping up and down, and throwing a ball into the air.

Table 1. 10-exercise circuit included in the physical exercise group protocol.

1. Preacher curl while standing, palms facing forward
2. Leg extension while seated by lifting a sandbell
3. Bilateral dumbbell front raise while standing
4. Standing hip abduction with a soft elastic band
5. Chest lateral pull-ups while standing
6. Dumbbell shoulder external and internal rotation while standing
7. Sitting down and standing up from a chair without using arms
8. Throwing a ball above the head and catching it
9. Standing calf raise
10. Low Step-ups

2.1.5. Control Group

The participants assigned to this group received no intervention and were asked to perform their daily routines, while both groups continued to take their usual medication. To ensure that no participant undertook intense physical activity and should, therefore, be excluded from the analysis, a

logbook was used to record the type of physical activity undertaken (domestic or recreational) and the approximate number of hours per week. The time elapsed between the first assessment and reevaluation was eight weeks for both groups.

2.2. Assessments

As discussed above, assessments were conducted twice, once at baseline and another at nine weeks following completion of the eight-week intervention. The following variables were assessed.

2.2.1. Pain Catastrophizing

Pain catastrophizing was measured with the validated Spanish version of the Pain Catastrophizing Scale (PCS) for people with FM. This is a self-administered scale consisting of 13 items with a score ranging from 0 “Not at all” to 4 “All the time.” It presents three dimensions: (i) rumination, (ii) magnification; and (iii) helplessness. A total score is yielded (ranging from 0–52), whereby higher scores are representative of greater pain catastrophizing. The reliability of the scale is excellent (ICC = 0.94) [46].

2.2.2. Anxiety

Anxiety was measured with the validated Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) especially with the anxiety subscale. This subscale consists of seven items with a score ranging from 0 to 3. A total score of more than 10 points indicates anxiety. A score ranging from 8–10 represents a borderline case and a score of less than 8 points represents no significant anxiety [47]. It has shown an excellent reliability (ICC = 0.85) [48].

2.2.3. Depression

Depression was evaluated by the validated Spanish version of the Beck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II) [49], which is a widely used 21-item self-report inventory that has been proven to be highly accurate for measuring the severity of depression in patients with chronic pain [50,51]. Each of the 21 items scores from 0 to 3 with a total score of 63 points. A score of 0–13 points means that there is minimal depression, 14 to 19 points means a mild depression, 20–28 points indicate a moderate depression, and 29 or more points indicate severe depression [49]. It has shown good reliability (ICC between 0.73 and 0.86) [52].

2.2.4. Stress

The Perceived Stress Scale-10 (PSS-10), which was validated for the Spanish population and whose reliability has been proven to be excellent (ICC = 0.82), was used for the stress assessment. It is a self-report instrument with 10 items that evaluate the level of perceived stress during the last month with a 5-point response scale (0 = never, 1 = almost never, 2 = sometimes, 3 = fairly often, 4 = very often). Higher scores indicate a higher perceived stress [53].

2.2.5. Perception of Pain

The perception of pain was measured using two approaches, which include pain acceptance and pressure pain threshold.

Pain acceptance was evaluated by the 15-item Spanish adapted version of the Chronic Pain Acceptance Questionnaire in patients with FM [54] (CPAQ-FM), which is a 15-item self-administered inventory measuring the acceptance of pain. The items are rated on a 7-point scale from 0 (never true) to 6 (always true). Higher scores indicate higher levels of acceptance. This tool has shown good internal consistency or reliability (Cronbach’s α : 0.78).

The pressure pain threshold (PPT) was assessed using an algometer (WAGNER Force Dial TM FDK 20/FDN 100 Series Push Pull Force Gage, Greenwich, CT, USA) at each of the 18 tender points used

to diagnose FM [55]. First, the presence and location of the tender points was confirmed via palpation and pen-marked by an experienced physiotherapist. The pressure threshold was then measured by applying the algometer directly to the tender point with the axis of the shaft maintained at 90° relative to the examining surface. The area of the algometer tip was 1 cm² and the pressure values were reported in kg/cm². The subject was instructed to verbally inform when pain or discomfort was initially felt. The procedure used has excellent intra-observer reliability [56]. The average of the PPT measured was used for subsequent analyses [24].

2.2.6. Quality of Life

Quality of life was assessed with the Spanish validated version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR). This is a multidimensional self-administered questionnaire with 21 items divided into three domains: (i) physical function, (ii) overall impact, and (iii) severity of symptoms. Each item is evaluated on an 11-point numeric rating scale from 0 to 10, with 10 being the ‘worst.’ The summed score for physical function (range 0 to 90) is divided by 3, the summed score for overall impact (range 0 to 20) is not modified, and the summed score for symptoms (ranging from 0 to 100) is divided by 2. The total FIQR score is the sum of such three domain scores. It has an excellent reliability (ICC = 0.82) [57].

2.2.7. Physical Conditioning

We assessed both the subjective and the objective physical conditioning. To assess the subjective physical conditioning, we evaluated the self-perceived functional capacity. The objective physical conditioning was determined by evaluating endurance and functional capacity, power, and velocity, as described below.

1. Self-perceived functional capacity was assessed based on the “Physical Function” subscale of the FIQR (FIQR-PF). This subscale consists of nine items assessing the self-perceived abilities to perform daily living activities (e.g., walk for 20 min, climb one flight of stairs . . .). The maximal score is 30. The higher scores point to a poorer perception of physical function. It has shown a good reliability (ICC = 0.73) [57].
2. Endurance and functional capacity were assessed by the six-minute walk test (6MWT). Participants walked down a 15-m long hallway for a total of six minutes. Any contra-indications were checked before the test started, so heart rate, oxygen level, and Borg Rate of Perceived fatigue were recorded besides the main variable, i.e., the walked distance. Patients were allowed to take as many standing rests as necessary, but the timer kept going. The instructions given to the patients were: “Walk to the turnaround point at each end. I am going to use this counter to keep track of the laps you complete. You may stand and rest, but you should walk as fast as you are able. Remember that the aim is to walk as far as possible, but do not run.” This test has shown an excellent reliability (ICC = 0.91) [58].
3. Power was evaluated by the five-repetition sit-to-stand test (5STST) consisting of sitting down and standing up from an armless chair (43 cm high) five times as quickly as possible. Participants with arms crossed over their chest were instructed to stand up completely and make firm contact when sitting. Timing began at the command “ready-steady-go” and stopped when they sat after the fifth stand-up [59]. This test has shown an excellent reliability in adult women (ICC = 0.92) [60]. Velocity was assessed by the Four-Meter Gait Speed Test (4mGST). The 4mGST consisted of walking a distance of 4 m at the usual pace. This test in addition to assessing the walking speed allows us to estimate the risk of disability for a given individual [61]. Both the test-retest and the inter-rater reliability have been shown to be excellent (ICC = 0.89 – 0.99 and ICC = 0.97, respectively) [62].

2.3. Statistics

All statistical analyses were performed with SPSS v.24 (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Standard statistical methods were used to obtain the mean and standard deviation (SD). Inferential analyses of the data were performed using two-way mixed multivariate analysis of variance (MANOVA) with an inter-subject factor called “group” having two categories (PEG and CG), and a within-subject factor called “treatment” having two categories (T0 and T1). Post-hoc analysis was conducted using the Bonferroni correction provided by the statistics package used, and the effect size was calculated using Cohen’s *d*. We also compared age, weight, height, and level of pain between groups using a one-way ANOVA to ensure that the two groups were similar at baseline. The normality and homoscedasticity assumptions were checked by Shapiro-Wilk and Levene tests, respectively. Type I error was established as $< 5\%$ ($p < 0.05$).

3. Results

3.1. Participants

Thirty-six subjects were assessed for eligibility. Two failed to meet inclusion criteria and two declined to participate. Therefore, 32 participants were included and then randomized (16 in PEG and 16 in CG) (Figure 1). The mean (SD) age for the participants was 53.06 (8.4) years for the PEG and 55.13 (7.35) years for the CG, weight, 70.35 (18.02) kg for the PEG, and 72.29 (13.94) kg for the CG, and height, 159.25 (6.2) cm for the PEG, and 160.38 (6.44) cm for the CG. There were no statistically significant differences in age, weight, height, and level of pain between groups ($p > 0.05$, data not shown). No incidents were reported at any point in time.

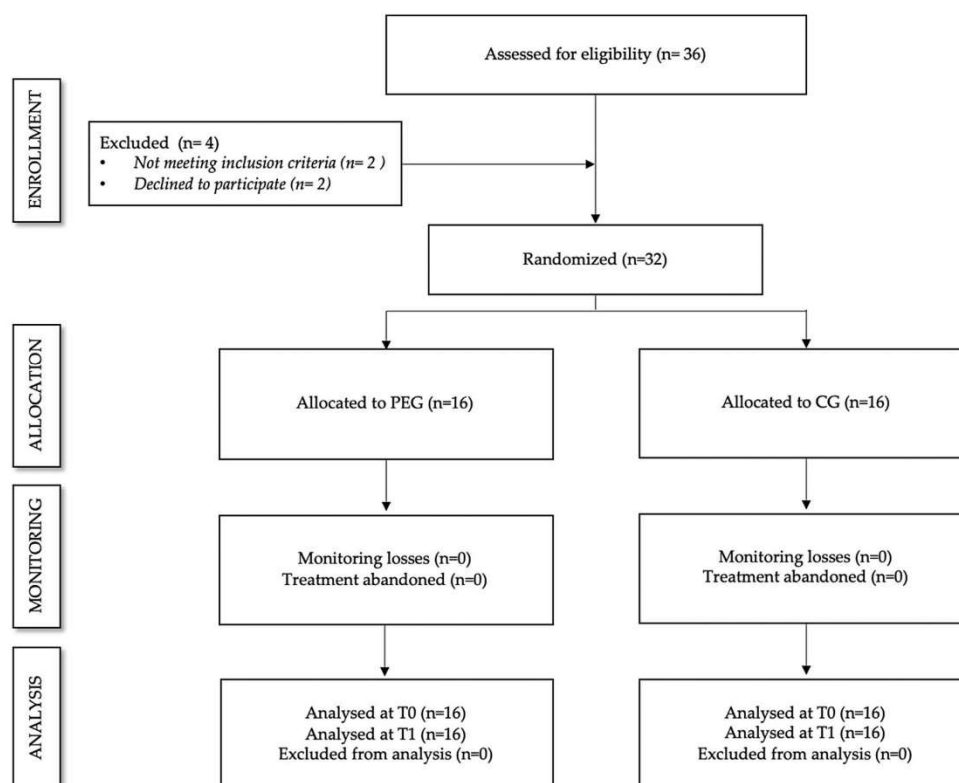


Figure 1. Flowchart according to CONSORT Statement for reporting randomized trials. PEG. Physical Exercise Group. CG. Control Group. T0. Pre-treatment assessment. T1. Post-treatment assessment.

3.2. Intervention Effects

The significant differences and the effect size among pre-treatment and post-treatment assessments (T0 and T1, respectively) for both groups and each variable are shown in Tables 2 and 3 as well as the differences between groups for each assessed variable.

Table 2. Effect of the intervention on the psychological constructs, perception of pain, and quality of life.

	Physical Exercise Group			Control Group		
	Pre-Treatment	Post-Treatment	Effect Size (d)	Pre-Treatment	Post-Treatment	Effect Size (d)
Pain catastrophizing	27.31 (11.55)	20.00 (10.86) *	0.65	28.25 (13.32)	27.06 (10.91)	-
Anxiety	11.81 (3.54)	9.94 (3.57) *	0.53	12.19 (4.07)	11.19 (3.69)	-
Depression	31.13 (9.06)	23.81 (7.93) *	0.86	29.31 (11.55)	27.94 (11.14)	-
Stress	25.31 (7.18)	22.88 (7.51) *	0.33	24.50(6.34)	24.75 (7.22)	-
Pain acceptance	38.00 (14.33)	42.94 (7.96) *	0.43	39.38 (14.67)	40.81 (13.54)	-
Pressure pain threshold (kg/cm ²)	1.75 (0.98)	2.07 (1.03) *	0.32	1.76 (0.42)	1.50 (0.59) *	0.51
Quality of life	71.47 (14.21)	61.49 (17.65) *	0.62	62.44 (17.33)	67.07 (15.87)	-

Data are expressed as mean (SD), d: Cohen's d effect size reported only when the differences between times were significant, *: $p < 0.05$.

Table 3. Effect of the intervention on participants' physical conditioning.

	Physical Exercise Group			Control Group		
	Pre-Treatment	Post-Treatment	Effect Size (d)	Pre-Treatment	Post-Treatment	Effect Size (d)
Self-perceived functional capacity	20.06 (6.23)	17.46 (5.16) *	0.46	17.56 (7.28)	19.42 (6.03)	-
Endurance and functional capacity (m)	481.00 (71.23)	513.00 (64.84) *	0.47	493.19 (68.48)	497.31 (76.29)	-
Power (s)	18.18 (11.71)	11.33 (2.35) *	0.81	11.66 (3.06)	12.21 (3.01)	-
Velocity (s)	2.79 (0.39)	2.39 (0.27) *	1.19	2.47 (0.42)	2.36 (0.47)	-

Data are expressed as mean (SD), d: Cohen's d effect size reported only when the differences between times were significant: *: $p < 0.05$.

As shown in Table 2, all the psychological constructs assessed (i.e., pain catastrophizing, anxiety, stress, and depression) significantly improved in the physical exercise group (PEG) after the intervention with increases of 7.31, 1.87, 2.43, and 7.32 points, respectively. Statistically significant improvements were also observed in PEG for pain perception both in the pain acceptance with an increase of 4.94 points, and, in the average PPT, with a mean increase of 0.32 kg/cm². Lastly, PEG also improved significantly by 9.98 points in quality of life. On the contrary, the CG failed to improve in any of the analyzed variables, and further exhibited a significantly poorer average PPT, with an average decrease of 0.25 kg/cm².

In terms of the effect of the interventions on the individual's physical conditioning, as noted in Table 3, participants belonging to PEG experienced a statistically significant improvement in their physical conditioning after the intervention. They improved their self-perceived functional capacity, as indicated by a 3.14-point increase in the FIQR-PF mean score. They also improved their endurance and functional capacity by increasing the average distance walked in the 6MWT test by 32 m. Furthermore, they improved their power and velocity, as observed by improved speed rates in both 5CRT and 4mGST of 6.85 and 0.49 s, respectively. Regarding the CG, no statistically significant differences were observed in any of the previously mentioned variables.

4. Discussion

This study shows that a low impact PE protocol combining endurance training (i.e., aerobic and resistance training aimed at improving endurance) and coordination is effective for improving psychological features (i.e., pain catastrophizing, anxiety, depression, stress), pain perception (i.e., pain

acceptance and pressure pain threshold), quality of life, and physical conditioning (i.e., self-perceived functional capacity, endurance and functional capacity, power, and velocity) in women with FM.

Pain catastrophizing refers to a set of exaggerated and ruminating negative cognitions and emotions during perceived or actual painful stimulation [2] and has been linked with adverse pain-related outcomes and FM-related disability [3]. PE has been posited as one of the most effective strategies to distract attention from pain [63] and reduce negative thoughts about pain, especially rumination [64]. In this regard, we observed a significant decrease in pain catastrophizing scores after the PE intervention. In line with these results, previous studies using PE alone or in combination with psychological/cognitive techniques, reported beneficial effects on pain catastrophizing in people with FM or chronic pain, as disclosed by a number of studies. This includes those conducted by Lazaridou et al. [35], in which a combined physical and psychological therapy (i.e., Yoga) was used, and those completed by Casey et al. [65] who applied PE combined with Acceptance and Commitment Therapy, or conducted by Seemts et al. [66] who combined aerobic exercise, mainly in water, with cognitive-behavioral treatment. These results suggest that psychological or/and physical techniques, either alone or in combination, may be beneficial to improve catastrophism in patients with chronic pain. However, the previously mentioned studies used standard PE programs without taking into account a potential aggravation of symptoms experienced by women with FM (i.e., fatigue), which has been posited as the main cause of low adherence to PE programs [38]. Our study reports that a customized low impact PE program, adapted to the individual's self-perception of fatigue, is effective in improving pain catastrophizing. Conversely, no significant changes were observed in the CG.

This positive finding related to pain catastrophism was further confirmed by a significantly lower perceived pain, as indicated by higher pain acceptance and PPT values. Regarding pain acceptance, it has been associated with enhanced physical functioning in chronic pain patients. Likewise, the improved PPT may be due to a better physical conditioning [67,68], which, in turn, may lead to better pain acceptance [69]. Few authors have reported improvements in PPT after exercise programs [31,32] while using long-term interventions (i.e., 12–24 weeks), aquatic exercise, or psychological therapy. Therefore, their results are not entirely comparable. By contrast, CG subjects showed significantly poorer values for pain perception, as measured with an algometer, which may be due to the progressive physical deconditioning of these patients [67,68].

With regard to the other psychological variables analyzed (anxiety, depression, and stress), all of them significantly improved in the PEG. Improvements in anxiety may be due to the well-documented role of PE as a specific anxiety modulator [70]. In addition, anxiety has a direct relationship with pain acceptance [71], which, as discussed above, also improved in PEG. Some authors have documented the beneficial effects of PE on anxiety in people with FM [21,26,34]. The only study that analyzed the effect of a combined aerobic and resistance exercise protocol on anxiety reported a greater reduction than that obtained in our study (i.e., 41% compared to our 15%), which may be due to the well-known relaxing effects of warm water [34]. With regard to depression, we found positive results following the PE intervention with a similar [29,34] or even higher [20] reduction than that obtained in previous studies using combined aerobic and resistance PE protocols. This may be due to the release of neurotrophins triggered by PE, such as the brain-derived neurotrophic factor, as people with depression tend to display lower levels of this biomarker than their healthy counterparts, while PE induces its increase [72]. Lastly, the lowered stress levels observed in the current study suggests that PE could be a helpful approach to coping with stress, while also promoting stress resistance in women [64]. Previous studies have also concluded that moderate aerobic exercise [73] can reduce stress levels in people with FM, especially when working out in group settings, due to social interaction [74]. By contrast, we observed no improvements in the CG in any of the analyzed psychological variables. Overall, these results suggest that a combined low-intensity PE program, adapted to the individual's symptoms, is effective in relieving anxiety, depression, and stress in women with FM.

As noted above, quality of life is impaired in people with FM [15]. Our PE protocol induced improvements in all the analyzed psychological constructs as well as in pain perception, which may

have contributed to improving quality of life [75]. Many studies have shown that PE improves quality of life in the FM population, either through aerobic [20,23], resistance [19,26,37], and flexibility [24,26] exercises, protocols combining aerobic and resistance training [20], and specific modalities such as Tai-Chi [23]. However, such authors failed to include coordination exercises, which have been shown to challenge the sensory, cognitive, and musculoskeletal systems, and, thus, improve quality of life in older adults [76]. Yet, it has never before been implemented in women with FM. Thus, our results suggest that our PE protocol may be a useful tool to improve quality of life in women with fibromyalgia. In this regard, it would be interesting to apply the proposed exercise protocol on an ongoing basis, as it has been shown that long-term physical exercise positively affects quality of life in people with FM [77].

All variables related to subjective (i.e., self-perceived functional capacity) and objective (i.e., endurance and functional capacity, power, and velocity) physical conditioning improved significantly in the PEG, but not in the CG. This is of importance since both subjective and objective physical functions have been shown to be markedly impaired in women with FM, the former to a greater extent than the latter [14]. Our positive results on the subjective physical conditioning are noteworthy, since people with fibromyalgia who feel that they are unable to perform daily physical activities may avoid performing such activities and participating in therapeutic PE programs, which, in turn, may lead to objective physical deconditioning [14]. We, thus, evaluated objective physical conditioning by means of 6MWT, which is an inexpensive, relatively quick, safe, and a well-tolerated technique for the prediction of VO_2 max [78], and may be considered an indirect measure of cardiorespiratory or maximal aerobic power fitness in this population. Furthermore, 5STST was chosen because not only lower limb strength and power are required, but also good coordination and balance are required. Therefore, it covers several important components of physical function [59,60]. Lastly, we assessed the 4mGST, since low gait speed has shown to be one of the main factors contributing to sarcopenia and, ultimately, to frailty [79]. Although the latter two variables have been mainly studied in older adults, they were used in the present study because women with FM have been shown to display early aging and lower physical abilities compared to their age-matched healthy counterparts, which resembles healthy senior adults [80]. Our improvements in objective physical conditioning are in line with those reported by several authors following the implementation of different types of exercises, such as aerobic [22] or resistance exercises [22,25], or combined training (aerobic, resistance, flexibility, and patient education) [30].

Lastly, as pointed out before, lack of adherence seems to be typical in FM patients, which could be due to post-exercise soreness. The average adherence in reference studies was 85%, whereas adherence in our study was 100%. This may be due to the customized protocol we applied, which was duly tailored to each patient's symptoms. The authors of the present study strongly believe that therapies aimed at FM patients should encourage participation by focusing on protocols with individualized work-loads, rather than relying on standard protocols.

Limitations

The main limitation of the current study may be the small sample size. However, an *a priori* power analysis indicated that our sample size was sufficient. Future studies should confirm our findings in a larger population. However, therapeutic PE interventions should always be implemented in small groups in order to ensure proper performance of exercises, compliance with the protocol and, where necessary, an individualized correction of errors. Another limitation may be the fact that women were recruited from Fibromyalgia Associations, and, therefore, may present a different behavior than other FM patients. Regarding the protocol, a longer exercise program might have led to better results (i.e., differences between groups), and we did not perform any follow-up measurements to verify if the PE-induced benefits lasted in time. Lastly, since most FM patients are women, the current study was performed on women only, so this may bias the findings, which cannot be extrapolated to the general population.

5. Conclusions

The results obtained from this study show that a combined low-intensity PE program, including endurance training and coordination, improves pain catastrophizing in women with FM. Furthermore, the proposed protocol improves other psychological variables (i.e., anxiety, depression, and stress), perceived pain, quality of life, and physical conditioning in women with FM.

Author Contributions: Conceptualization, M.I., S.C.-A., and P.S.-A. Data curation, P.S.-A. Formal analysis, P.S.-A. Investigation, R.I.-A., M.I., S.C.-A., L.G.-M., J.C.-G., J.K., and P.S.-A. Methodology, R.I.-A., M.I., S.C.-A., L.G.-M., J.C.-G., J.K., and P.S.-A. Project administration, M.I. and P.S.-A. Writing—original draft, R.I.-A., M.I., S.C.-A., and P.S.-A. Writing—review & editing, R.I.-A., M.I., S.C.-A., L.G.-M., J.C.-G., J.K., and P.S.-A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Acknowledgments: We thank the participants for taking part in the study.

Conflicts of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

References

1. Bidonde, J.; Busch, A.J.; Schachter, C.L.; Webber, S.-C.; Musselman, K.E.; Overend, T.J.; Boden, C. Mixed exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**, *5*, CD013340. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Schütze, R.; Rees, C.; Smith, A.; Slater, H.; O’Sullivan, P. Metacognition, perseverative thinking, and pain catastrophizing: A moderated-mediation analysis. *Eur. J. Pain (United Kingdom)* **2020**, *24*, 223–233. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Lee, J.; Protsenko, E.; Lazaridou, A.; Franceschelli, O.; Ellingsen, D.M.; Mawla, I.; Wasan, A.D. Encoding of Self-Referential Pain Catastrophizing in the Posterior Cingulate Cortex in Fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol.* **2018**, *70*, 1308–1318. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Edwards, R.R.; Calahan, C.; Mensing, G.; Smith, M.; Haythornthwaite, J.A. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2011**, *7*, 216–224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. McCracken, L.M.; Eccleston, C.; Bell, L. Clinical assessment of behavioral coping responses: Preliminary results from a brief inventory. *Eur. J. Pain* **2005**, *9*, 69–78. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Lami, M.J.; Martínez, M.P.; Miró, E.; Sánchez, A.I.; Guzmán, M.A. Catastrophizing, Acceptance, and Coping as Mediators Between Pain and Emotional Distress and Disability in Fibromyalgia. *J. Clin. Psychol. Med. Sett.* **2018**, *25*, 80–92. [[CrossRef](#)]
7. McCracken, L.M.; Vowles, K.E.; Eccleston, C. Acceptance of chronic pain: Component analysis and a revised assessment method. *Pain* **2004**, *107*, 159–166. [[CrossRef](#)]
8. Bucourt, E.; Martailié, V.; Goupille, P.; Joncker-Vannier, I.; Huttenberger, B.; Réveillère, C.; Mulleman, D. A Comparative Study of Fibromyalgia, Rheumatoid Arthritis, Spondyloarthritis, and Sjögren’s Syndrome; Impact of the Disease on Quality of Life, Psychological Adjustment, and Use of Coping Strategies. *Pain Med.* **2019**. [[CrossRef](#)]
9. Bernik, M.; Sampaio, T.P.A.; Gandarela, L. Fibromyalgia comorbid with anxiety disorders and depression: Combined medical and psychological treatment. *Curr. Pain Headache Rep.* **2013**, *17*, 358. [[CrossRef](#)]
10. Dell’Osso, L.; Bazzichi, L.; Consoli, G.; Carmassi, C.; Carlini, M.; Massimetti, E.; Ciapparelli, A. Manic spectrum symptoms are correlated to the severity of pain and the health-related quality of life in patients with fibromyalgia. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2009**, *27*, S57–S61.
11. Giesecke, T.; Williams, D.A.; Harris, R.E.; Cupps, T.R.; Tian, X.; Tian, T.X.; Clauw, D.J. Subgrouping of Fibromyalgia Patients on the Basis of Pressure-Pain Thresholds and Psychological Factors. *Arthritis Rheum.* **2003**, *48*, 2916–2922. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Larivière, C.; Bilodeau, M.; Forget, R.; Vadeboncoeur, R.; Mecheri, H. Poor back muscle endurance is related to pain catastrophizing in patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* **2010**, *35*, E1178–E1186. [[CrossRef](#)]
13. Campbell, C.M.; Edwards, R.R. Mind–body interactions in pain: the neurophysiology of anxious and catastrophic pain-related thoughts. *Bone* **2009**, *153*, 97–101. [[CrossRef](#)]

14. Estévez-López, F.; Álvarez-Gallardo, I.C.; Segura-Jiménez, V.; Soriano-Maldonado, A.; Borges-Cosic, M.; Pulido-Martos, M.; Geenen, R. The discordance between subjectively and objectively measured physical function in women with fibromyalgia: Association with catastrophizing and self-efficacy cognitions. The al-Ándalus project. *Disabil. Rehabil.* **2018**, *40*, 329–337. [[CrossRef](#)]
15. Sempere-Rubio, N.; Aguilar-Rodríguez, M.; Inglés, M.; Izquierdo-Alventosa, R.; Serra-Añó, P. Physical Condition Factors that Predict a Better Quality of Life in Women with Fibromyalgia. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2019**, *16*, 3173. [[CrossRef](#)]
16. Mannerkorpi, K.; Gard, G. Hinders for continued work among persons with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* **2012**, *13*, 96. [[CrossRef](#)]
17. Rivera, J.; Rejas, J.; Esteve-Vives, J.; Vallejo, M.A.; ICAF, G. Resource utilisation and health care costs in patients diagnosed with fibromyalgia in Spain. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2009**, *27*, S39–S45.
18. Taylor, S.J.; Steer, M.; Ashe, S.C.; Furness, P.J.; Haywood-Small, S.; Lawson, K. Patients' perspective of the effectiveness and acceptability of pharmacological and non-pharmacological treatments of fibromyalgia. *Scand. J. Pain* **2019**, *19*, 167–181. [[CrossRef](#)]
19. Kayo, A.H.; Peccin, M.S.; Sanches, C.M.; Trevisani, V.F.M. Effectiveness of physical activity in reducing pain in patients with fibromyalgia: A blinded randomized clinical trial. *Rheumatol. Int.* **2012**, *32*, 2285–2292. [[CrossRef](#)]
20. Sañudo, B.; Galiano, D.; Carrasco, L.; Blagojevic, M.; Hoyo, M.; Saxton, J. Aerobic Exercise Versus Combined Exercise Therapy in Women With Fibromyalgia Syndrome: A Randomized. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **2010**, *91*, 1838–1843. [[CrossRef](#)]
21. Gowans, S.E.; DeHueck, A.; Voss, S.; Silaj, A.; Abbey, S.E.; Reynolds, W.J. Effect of a randomized, controlled trial of exercise on mood and physical function in individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **2001**, *45*, 519–529. [[CrossRef](#)]
22. Bircan, Ç.; Karasel, S.A.; Akgün, B.; El, Ö.; Alper, S. Effects of muscle strengthening versus aerobic exercise program in fibromyalgia. *Rheumatol. Int.* **2008**, *28*, 527–532. [[CrossRef](#)]
23. Wang, C.; Schmid, C.H.; Fielding, R.A.; Harvey, W.F.; Reid, K.F.; Price, L.L.; McAlindon, T. Effect of tai chi versus aerobic exercise for fibromyalgia: Comparative effectiveness randomized controlled trial. *BMJ* **2018**, *360*, 1–14. [[CrossRef](#)]
24. Assumpção, A.; Matsutani, L.A.; Yuan, S.L.; Santo, A.S.; Sauer, J.; Mango, P.; Marques, A.P. Muscle stretching exercises and resistance training in fibromyalgia: which is better? A three-arm randomized controlled trial. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* **2017**, *54*, 663–670. [[CrossRef](#)]
25. Larsson, A.; Palstam, A.; Löfgren, M.; Ernberg, M.; Bjersing, J.; Bileviciute-Ijungar, I.; Mannerkorpi, K. Resistance exercise improves muscle strength, health status and pain intensity in fibromyalgia—A randomized controlled trial. *Arthritis Res. Ther.* **2015**, *17*, 161. [[CrossRef](#)]
26. Gavi, M.B.R.O.; Vassalo, D.V.; Amaral, F.T.; Macedo, D.C.F.; Gava, P.L.; Dantas, E.M.; Valim, V. Strengthening exercises improve symptoms and quality of life but do not change autonomic modulation in fibromyalgia: A randomized clinical trial. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e90767. [[CrossRef](#)]
27. Häkkinen, A.; Häkkinen, K.; Hannonen, P.; Alen, M. Strength training induced adaptations in neuromuscular function of premenopausal women with fibromyalgia: Comparison with healthy women. *Ann. Rheum. Dis.* **2001**, *60*, 21–26. [[CrossRef](#)]
28. Jones, K.D.; Burckhardt, C.S.; Clark, S.R.; Bennett, R.M.; Potempa, K.M. A randomized controlled trial of muscle strengthening versus flexibility training in fibromyalgia. *J. Rheumatol.* **2002**, *29*, 1041–1048.
29. Espí-lópez, G.V.; Inglés, M.; Ruescas-Nicolau, M.-A.; Moreno-Segura, N. Effect of low-impact aerobic exercise combined with music therapy on patients with fibromyalgia. A pilot study. *Complement. Ther. Med.* **2016**, *28*, 1–7. [[CrossRef](#)]
30. Giannotti, E.; Koutsikos, K.; Pigatto, M.; Rampudda, M.E.; Doria, A.; Masiero, S. Medium-/Long-Term Effects of a Specific Exercise Protocol Combined with Patient Education on Spine Mobility, Chronic Fatigue, Pain, Aerobic Fitness and Level of Disability in Fibromyalgia. *BioMed Res. Int.* **2014**, *2014*, 1–9. [[CrossRef](#)]
31. Latorre, P.A.; Santos, M.A.; Heredia-Jiménez, J.M.; Delgado-Fernández, M.; Soto, V.M.; Mañas, A.; Carbonell-Baeza, A. Effect of a 24-week physical training programme (in water and on land) on pain, functional capacity, body composition and quality of life in women with fibromyalgia. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2013**, *31*, 72–80.

32. Carbonell-Baeza, A.; Aparicio, V.A.; Ortega, F.B.; Cuevas, A.M.; Alvarez, I.C.; Ruiz, J.R.; Delgado-Fernandez, M. Does a 3-month multidisciplinary intervention improve pain, body composition and physical fitness in women with fibromyalgia? *Br. J. Sports Med.* **2011**, *45*, 1189–1195. [[CrossRef](#)]
33. García-Martínez, A.M.; De Paz, J.A.; Márquez, S. Effects of an exercise programme on self-esteem, self-concept and quality of life in women with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Rheumatol. Int.* **2012**, *32*, 1869–1876. [[CrossRef](#)]
34. Tomas-Carus, P.; Gusi, N.; Häkkinen, A.; Häkkinen, K.; Leal, A.; Ortega-Alonso, A. Eight months of physical training in warm water improves physical and mental health in women with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *J. Rehabil. Med.* **2008**, *40*, 248–252. [[CrossRef](#)]
35. Lazaridou, A.; Koulouris, A.; Devine, J.K.; Haack, M.; Jamison, R.N.; Edwards, R.R.; Schreiber, K.L. Impact of daily yoga-based exercise on pain, catastrophizing, and sleep amongst individuals with fibromyalgia. *J. Pain Res.* **2019**, *12*, 2915–2923. [[CrossRef](#)]
36. Jiao, J.; Russell, I.J.; Wang, W.; Wang, J.; Zhao, Y.Y.; Jiang, Q. Ba-Duan-Jin alleviates pain and fibromyalgia-related symptoms in patients with fibromyalgia: results of a randomised controlled trial. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2019**, *37*, 953–962.
37. Jones, K.D.; Adams, D.; Winters-Stone, K.; Burckhardt, C.S. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988–2005). *Health Qual Life Outcomes* **2006**, *4*, 2–7. [[CrossRef](#)]
38. Pescatello, L. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*, 9th ed.; Pescatello, L.S., Arena, R., Riebe, D., Thompson, P.D., Eds.; The Journal of the Canadian Chiropractic Association; ASCM Group Publisher: Baltimor, MD, USA; Philadelphia, PA, USA, 2014; Volume 58, p. 328.
39. Walitt, B.; Nahin, R.L.; Katz, R.S.; Bergman, M.J.; Wolfe, F. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the 2012 national health interview survey. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0138024. [[CrossRef](#)]
40. Wolfe, F.; Clauw, D.J.; Fitzcharles, M.A.; Goldenberg, D.L.; Häuser, W.; Katz, R.L.; Walitt, B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin. Arthritis Rheum.* **2016**, *46*, 319–329. [[CrossRef](#)]
41. Saghaei, M. Random allocation software for parallel group randomized trials. *BMC Med. Res. Methodol.* **2004**, *4*, 26. [[CrossRef](#)]
42. Koele, R.; Volker, G.; van Vree, F.; van Gestel, M.; Köke, A.; Vliet Vlieland, T. Multidisciplinary Rehabilitation for Chronic Widespread Musculoskeletal Pain: Results from Daily Practice. *Musculoskeletal Care* **2014**, *12*, 210–220. [[CrossRef](#)]
43. Boonstra, A.M.; Preuper, H.R.S.; Balk, G.A.; Stewart, R.E. Cut-off points for mild, moderate, and severe pain on the visual analogue scale for pain in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain* **2014**, *155*, 2545–2550. [[CrossRef](#)]
44. Borg, G. *Borg's Perceived Exertion and Pain Scales*, 1st ed.; Kinetics Human: Champaign, IL, USA, 1998; 120p.
45. Soriano-Maldonado, A.; Ruiz, J.R.; Álvarez-Gallardo, I.C.; Segura-Jiménez, V.; Santalla, A.; Munguía-Izquierdo, D. Validity and reliability of rating perceived exertion in women with fibromyalgia: exertion-pain discrimination. *J. Sports Sci.* **2015**, *33*, 1515–1522. [[CrossRef](#)]
46. García Campayo, J.; Rodero, B.; Alda, M.; Sobradie, N.; Montero, J.; Moreno, S. Validación de la versión española de la escala de la catastrofización ante el dolor (Pain Catastrophizing Scale) en la fibromialgia. *Med. Clin. (Barc)* **2008**, *131*, 487–492. [[CrossRef](#)]
47. Ryde-Brandt, B. Anxiety and depression in mothers of children with psychotic disorders and mental retardation. *Br. J. Psychiatry* **1990**, *156*, 118–121. [[CrossRef](#)]
48. Herrero, M.J.; Blanch, J.; Peri, J.M.; De Pablo, J.; Pintor, L.; Bulbena, A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen. Hosp. Psychiatry* **2003**, *25*, 277–283. [[CrossRef](#)]
49. Sanz, J.; García-Vera, M.P.; Espinosa, R.; Fortún, M.; Vázquez, C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 3. Propiedades psicométricas en pacientes con trastornos psicológicos. *Clínica y salud* **2005**, *16*, 121–142.
50. Olaya-Contreras, P.; Persson, T.; Styf, J. Comparison between the Beck Depression inventory and psychiatric evaluation of distress in patients on long-term sick leave due to chronic musculoskeletal pain. *J. Multidiscip. Healthc.* **2010**, *3*, 161–167. [[CrossRef](#)]
51. Choi, Y.; Mayer, T.G.; Williams, M.J.; Gatchel, R.J. What is the best screening test for depression in chronic spinal pain patients? *Spine J.* **2014**, *14*, 1175–1182. [[CrossRef](#)]

52. Wiebe, J.S.; Penley, J.A. A psychometric comparison of the Beck Depression Inventory - II in English and Spanish. *Psychol. Assess.* **2005**, *17*, 481–485. [[CrossRef](#)]
53. Trujillo, H.M.; González-Cabrera, J.M. Psychometric properties of the Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Psicol. Conductual.* **2006**, *9*, 86–93.
54. González, A.; Fernández, P.; Torres, I. Aceptación del dolor crónico en pacientes con fibromialgia: adaptación del Chronic Pain Acceptance Questionnaire (CPAQ). *Psicothema* **2010**, *22*, 997–1003.
55. Harden, R.N.; Revivo, G.; Song, S.; Nampiaparampil, D.; Golden, G.; Kirincic, M.; Houle, T.T. A critical analysis of the tender points in fibromyalgia. *Pain Med.* **2007**, *8*, 147–156. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Farasyn, A.; Meeusen, R. Pressure pain thresholds in healthy subjects: Influence of physical activity, history of lower back pain factors and the use of endermology as a placebo-like treatment. *J. Bodyw. Mov. Ther.* **2003**, *7*, 53–61. [[CrossRef](#)]
57. Salgueiro, M.; García-Leiva, J.M.; Ballesteros, J.; Hidalgo, J.; Molina, R.; Calandre, E.P. Validation of a Spanish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR). *Health Qual Life Outcomes* **2013**, *11*, 132. [[CrossRef](#)]
58. Pankoff, B.A.; Overend, T.J.; Lucy, S.D.; White, K.P. Reliability of the six-minute walk test in people with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **2000**, *13*, 291–295. [[CrossRef](#)]
59. Bohannon, R.W.; Bubela, D.J.; Magasi, S.R.; Wang, Y.C.; Gershon, R.C. Sit-to-stand test: Performance and determinants across the age-span. *Isokinet. Exerc. Sci.* **2010**, *18*, 235–240. [[CrossRef](#)]
60. Goldberg, A.; Chavis, M.; Watkins, J.; Wilson, T. The five-times-sit-to-stand test: Validity, reliability and detectable change in older females. *Aging Clin. Exp. Res.* **2012**, *24*, 339–344. [[CrossRef](#)]
61. Guralnik, J.M.; Ferrucci, L.; Pieper, C.F.; Leveille, S.G.; Markides, K.S.; Ostir, G.V.; Wallace, R.B. Lower extremity function and subsequent disability: Consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J. Gerontol. Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2000**, *55*, 221–231. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Chan, K.S.; Friedman, L.A.; Dinglas, V.D.; Hough, C.L.; Morris, P.E.; Mendez-Tellez, P.A.; Needham, D.M. Evaluating Physical Outcomes in ARDS Survivors: Validity, Responsiveness & Minimal Important Difference of 4-Meter Gait Speed Test. *Crit. Care Med.* **2016**, *44*, 859–868. [[CrossRef](#)]
63. Johnson, M.H. How Does Distraction Work in the Management of Pain? *Curr. Sci. Inc.* **2005**, *9*, 90–95. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Puterman, E.; O'Donovan, A.; Adler, N.E.; Tomiyama, A.J.; Kemeny, M.; Wolkowitz, O.M.; Epel, E. Physical activity moderates stressor-induced rumination on cortisol reactivity. *Psychosom. Med.* **2011**, *73*, 604–611. [[CrossRef](#)]
65. Casey, M.; Cotter, N.; Kelly, C.; Mc Elchar, L.; Dunne, C.; Neary, R.; Doody, C. Exercise and Acceptance and Commitment Therapy for Chronic Pain: A Case Series with One-Year Follow-Up. *Musculoskeletal. Care* **2020**, *18*, 64–73. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Smeets, R.J.E.M.; Vlaeyen, J.W.S.; Kester, A.D.M.; Knottnerus, J.A. Reduction of Pain Catastrophizing Mediates the Outcome of Both Physical and Cognitive-Behavioral Treatment in Chronic Low Back Pain. *J. Pain* **2006**, *7*, 261–271. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Carbonell-Baeza, A.; Aparicio, V.A.; Sjöström, M.; Ruiz, J.R.; Delgado-Fernández, M. Pain and Functional Capacity in Female Fibromyalgia Patients. *Pain Med.* **2011**, *12*, 1667–1675. [[CrossRef](#)]
68. Soriano-Maldonado, A.; Ortega, F.B.; Munguía-Izquierdo, D. Association of cardiorespiratory fitness with pressure pain sensitivity and clinical pain in women with fibromyalgia. *Rheumatol. Int.* **2015**, *35*, 899–904. [[CrossRef](#)]
69. LaChapelle, D.L.; Lavoie, S.; Boudreau, A. The meaning and process of pain acceptance. Perceptions of women living with arthritis and fibromyalgia. *Pain Res. Manag.* **2008**, *13*, 201–210. [[CrossRef](#)]
70. Lago, T.R.; Hsiung, A.; Leitner, B.P.; Duckworth, C.J.; Chen, K.Y.; Ernst, M.; Grillon, C. Exercise decreases defensive responses to unpredictable, but not predictable, threat. *Depress. Anxiety* **2018**, *35*, 868–875. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Cary, M.A.; Gyurcsik, N.C.; Brawley, L.R. Prediction of adaptive self-regulatory responses to arthritis pain anxiety in exercising adults: Does pain acceptance matter? *Pain Res. Manag.* **2015**, *20*, 67–74. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Erickson, K.I.; Miller, D.L.; Roecklein, K.A. The Aging Hippocampus: Interactions between Exercise, Depression, and BDNF. *Neuroscientist* **2012**, *18*, 82–97. [[CrossRef](#)]

73. Bote, M.E.; Garcia, J.J.; Hinchado, M.D.; Ortega, E. Fibromyalgia: Anti-Inflammatory and Stress Responses after Acute Moderate Exercise. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e74524. [[CrossRef](#)]
74. O’Keefe, E.L.; O’Keefe, J.H.; Lavie, C.J. Exercise Counteracts the Cardiotoxicity of Psychosocial Stress. *Mayo Clin. Proc.* **2019**, *94*, 1852–1864. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Andrade, A.; de Azevedo Klumb Steffens, R.; Sieczkowska, S.M.; Peyré, L.A.; Torres Vilarino, G. A systematic review of the effects of strength training in patients with fibromyalgia: clinical outcomes and design considerations. *Adv. Rheumatol. (London England)* **2018**, *58*, 36. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Dunsky, A. The Effect of Balance and Coordination Exercises on Quality of Life in Older Adults: A Mini-Review. *Front Aging Neurosci.* **2019**, *11*, 318. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Santos, E.; Campos, M.A.; Párraga-Montilla, J.A.; Aragón-Vela, J.; Latorre-Román, P.A. Effects of a functional training program in patients with fibromyalgia: A 9-year prospective longitudinal cohort study. *Scand. J. Med. Sci. Sport* **2020**, *30*, 904–913. [[CrossRef](#)]
78. American College of Sports Medicine. *ACSM’s Health-Related Physical Fitness Assessment Manual*; Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2013.
79. Cruz-Jentoft, A.J.; Baeyens, J.P.; Bauer, J.M.; Boirie, Y.; Cederholm, T.; Landi, F.; Topinková, E. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* **2010**, *39*, 412–423. [[CrossRef](#)]
80. Álvarez-Gallardo, I.C.; Carbonell-Baeza, A.; Segura-Jiménez, V.; Soriano-Maldonado, A.; Intemann, T.; Aparicio, V.A.; Delgado-Fernández, M. Physical fitness reference standards in fibromyalgia: The al-Ándalus project. *Scand. J. Med. Sci. Sport* **2016**, *27*, 1477–1488. [[CrossRef](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

8.6 Anexo VI: Copia original Estudio II

Comparative study of the effectiveness of a low-pressure hyperbaric oxygen treatment and physical exercise in women with fibromyalgia: randomized clinical trial

Ruth Izquierdo-Alventosa[#], Marta Inglés[#], Sara Cortés-Amador, Lucía Gimeno-Mallench, Núria Sempere-Rubio, Javier Chirivella and Pilar Serra-Añó

Abstract

Background: Fibromyalgia (FM) is characterized by chronic pain and fatigue, among other manifestations, thus advising interventions that do not aggravate these symptoms. The main purpose of this study is to analyse the effect of low-pressure hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on induced fatigue, pain, endurance and functional capacity, physical performance and cortical excitability when compared with a physical exercise program in women with FM.

Methods: A total of 49 women with FM took part in this randomized controlled trial. They were randomly allocated to three groups: physical exercise group (PEG, $n = 16$), low-pressure hyperbaric oxygen therapy group (HBG, $n = 17$) and control group (CG, $n = 16$). Induced fatigue, perceived pain, pressure pain threshold, endurance and functional capacity, physical performance and cortical excitability were assessed. To analyse the effect of the interventions, two assessments, that is, pre and post intervention, were carried out. Analyses of the data were performed using two-way mixed multivariate analysis of variance.

Results: The perceived pain and induced fatigue significantly improved only in the HBG ($p < 0.05$) as opposed to PEG and CG. Pressure pain threshold, endurance and functional capacity, and physical performance significantly improved for both interventions ($p < 0.05$). The cortical excitability (measured with the resting motor threshold) did not improve in any of the treatments ($p > 0.05$).

Conclusions: Low-pressure HBOT and physical exercise improve pressure pain threshold, endurance and functional capacity, as well as physical performance. Induced fatigue and perceived pain at rest significantly improved only with low-pressure HBOT.

Trial registration: ClinicalTrials.gov identifier NCT03801109.

Keywords: cortical excitability, fibromyalgia, functional ability, hyperbaric oxygen therapy, pain, physical exercise

Received: 18 December 2019; revised manuscript accepted: 7 May 2020.

Introduction

Fibromyalgia (FM) is a syndrome of unknown aetiology characterized by chronic, diffuse and generalized pain¹ that directly affects the quality of life of those affected.² Furthermore, FM patients have a decreased cardiorespiratory capacity compared with age-matched sedentary healthy subjects,³ vegetative disorders (mainly asthenia)

and alteration of biological rhythms, which alter rest-activity circadian rhythms.⁴

These factors cause constant fatigue and insufficient muscle tissue repair, with increased pain, in individuals with FM.⁵ All this predisposes to disability and reduced physical functionality.⁶⁻⁸ In addition, previous studies have shown a decrease

Ther Adv Musculoskel Dis
2020, Vol. 12: 1–14

DOI: 10.1177/
1759720X20930493

© The Author(s), 2020.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions

Correspondence to:

Pilar Serra-Añó
Department of
Physiotherapy, UBIC
research group, Faculty of
Physiotherapy, University
of Valencia, Gascó Oliag
Street, 5, Valencia, 46010,
Spain
pilar.serra@uv.es

Ruth Izquierdo-Alventosa
UBIC research
group, Department of
Physiotherapy, Faculty of
Physiotherapy, University
of Valencia, Valencia,
Spain

FIVAN Foundation,
Valencia, Spain

Marta Inglés
Freshage Research
Group, Department of
Physiotherapy, Faculty of
Physiotherapy, University
of Valencia, CIBERFES-
ISCIII, INCLIVA, Valencia,
Spain

Sara Cortés-Amador
Núria Sempere-Rubio
UBIC research
group, Department of
Physiotherapy, Faculty of
Physiotherapy, University
of Valencia, Valencia,
Spain

Gimeno-Mallench
Freshage Research Group,
Department of Physiology,
Faculty of Medicine,
University of Valencia,
CIBERFES-ISCIII, INCLIVA,
Valencia, Spain

Javier Chirivella
FIVAN Foundation,
Valencia, Spain

#Ruth Izquierdo-Alventosa
and **Marta Inglés**
contributed equally to this
work.



of motor cortex (M1) excitability in FM patients,^{9,10} which may be due to hypoexcitability of the corticospinal tract,¹⁰ and in turn, related to motor control dysfunction, causing inappropriate and fatiguing movement patterns.¹¹

As a multisystem disorder with various concomitant symptoms, FM is approached from a multidisciplinary perspective. Pharmacological therapy is usually the main treatment,⁵ but given its chronicity, non-pharmacological approaches are needed to improve signs and symptoms. Some of the non-pharmacological therapies used include cognitive-behavioural therapy, such as patient education or relaxation techniques¹² as well as nutrition education.¹³ However, the most commonly used non-pharmacological treatment is physical exercise, particularly low-intensity physical exercise,¹⁴ which has been shown to reduce perceived pain by improving the general physical condition, resulting in decreased fatigue and increased quality of life.^{15–17}

However, prior investigations have shown poor-quality evidence on the reduction of pain intensity and improvement of physical function in FM.¹⁴ Further, the wide-spread pain experienced by people with FM usually hinders physical effort and, therefore, the adherence to this type of intervention may be jeopardized.¹⁸ Based on the foregoing, therapies need to be readdressed to include other pain and fatigue treatments not involving physical effort. In this regard, applying a therapy that focuses on improving tissue oxygenation, such as hyperbaric oxygen therapy (HBOT), may improve generalized fatigue,¹⁹ which could, in turn, reduce pain.

This therapy has been previously studied in other populations as an effective strategy to reduce fatigue which has been attributed to increased tissue oxygenation.^{20,21} Five studies that have evaluated the effects of HBOT in FM patients^{22–26} reported improved quality of life,^{22–24,26} reduced number of tender points and increased pressure pain threshold,^{23,26} as well as neuroplasticity induction and neuromuscular efficiency.^{23,25} However, high-pressure hyperbaric chambers were used in all these cases, between 2 and 2.5 atmospheres absolute (ATA), involving side effects, such as middle ear or sinus/paranasal barotrauma, or prodromal symptoms of central nervous system toxicity (the latter appearing in less than 50% of cases).^{27–29} For this reason, new protocols using lower pressure (e.g. 1.45 ATA) should be tested.

In addition, until now, the impact of HBOT has only been compared against a placebo treatment²⁶ or with groups that have not performed any type of treatment,^{23,24} but no study has compared this type of intervention with physical exercise, which, as discussed, is the most commonly used treatment.

The main purpose of this study is to analyse the effect of low-pressure HBOT on induced fatigue, pain and endurance, and functional capacity when compared with those obtained from a physical exercise program in women with FM. Further, we aim to explore the impact of such therapy on physical performance and cortical excitability.

Methods

Participants

A total of 49 women diagnosed with FM participated in this study. They were recruited from several fibromyalgia associations over a 4-month period (September 2017 to January 2018). The inclusion criteria were: women aged 30–70 years and diagnosed by a rheumatologist according to the 2016 American College of Rheumatology [i.e. they should meet the following criteria: generalized pain for at least 3 months and a widespread pain index (WPI) ≥ 7 and symptom severity scale (SSS) ≥ 5 or a WPI of 4–6 and a SSS score ≥ 9].³⁰ Further, they should have followed pharmacological treatment for more than 3 months without clinical improvements and have the capacity to sign the informed consent form accordingly.

Exclusion criteria were: pregnancy or breastfeeding; presence of other advanced-stage pathologies associated with the locomotor system that make physical activity impossible (arthritis, osteoarthritis, uric acid); tympanic perforations; epilepsy; drugs that lower the convulsive threshold; history of intense headaches; endocranial and hearing implants; non-fibromyalgia-related pathology affecting the nervous system, either central or peripheral; endocranial hypertension; uncontrolled arterial hypertension; heart and/or respiratory failure; cardiac pacemaker; pneumothorax; claustrophobia and/or psychiatric pathologies; neoplasia and surgical interventions in the last 4 months. Further, patients with addiction problems related to alcohol, psychoactive drugs or narcotics were excluded. Moreover, patients should never have received previous treatment with a hyperbaric chamber, and they should not have been enrolled in any physical exercise

program 2 months before the study began. All these issues were evaluated with a careful anamnesis and the information was further supervised by medical specialists when necessary. Participants who failed to accomplish the inclusion criteria or met any exclusion criteria was excluded from the study.

Study design

A randomized controlled trial was carried out (within a broader project [ClinicalTrials.gov identifier: NCT03801109]). The participants were randomly allocated to three different groups using simple randomization with Random Allocation Software³¹ by an external assistant who was blinded to the study objectives: physical exercise group (PEG) ($n=16$), hyperbaric oxygen therapy group (HBG) ($n=17$) and control group (CG) ($n=16$). To analyse the effect of the interventions, two assessments were carried out: one at baseline, before treatment (T0) and another upon completion (T1). To reduce bias, both the physical therapist who performed the assessments and the statistician were unaware of group allocation.

All participants provided written informed consent, while all procedures were conducted in accordance with the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki and the protocols were approved independently by the Ethics Committee of the Universitat de València (H1548771544856).

Sample size calculation

Sample size was calculated taking into consideration the three study groups measured twice and expecting a medium effect size ($d=0.5$). Further, a type I error of 5% and a type II error of 20% were set. The result of this calculation amounted to 42 volunteers (14 in each group). Ultimately, 49 women were included to prevent loss of power due to possible dropouts. G-Power[®] version 3.1., was used for sample size estimation (Institute for Experimental Psychology, University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany).

Intervention procedures

As reported, the participants were allocated to three different interventions as further discussed below. The treatments were applied by two physiotherapists with more than 4 years' experience in these techniques. Participants were not receiving

any other rehabilitation or pain treatment intervention as part of the study protocol.

Low-pressure hyperbaric oxygen treatment. The participants of this group received low-pressure hyperbaric oxygen treatment, consisting of a total of 40, 90-minute sessions, with five sessions per week. For the prevention of anxiety and irritability,³² 100% oxygen with air breaks at 1.45 ATA, was used. Oxygen purity at 97% was applied with a mask to the participants inside the hyperbaric chamber. In addition, an anti-panic button was available. The hyperbaric chamber used was Revitalair[®] 430 (Biobarica, Buenos Aires, Argentina). Every day participants recorded their level of pain according to visual analogue scale (VAS) before and after each session. The session ended if patients reported intense headache or earache or severe muscle soreness (i.e. ≥ 7.5 on VAS).³³

Low-intensity physical exercise. Participants of this group were enrolled in a low-intensity physical exercise program using the following protocol: 16 sessions in all, two sessions a week, 60 min each. Exercises were divided into three parts: a 10-minute warm-up, 40 min training and 10 min cool-down. Training included following a combined endurance and coordination protocol based on a previous study from our group.¹⁶ The objectives of physical exercise were: to reduce fatigue, reduce pain, improve endurance and aerobic capacity for which the volume and intensity of work was defined and controlling heart rate (HR) based on the exertion perceived and the number of repetitions.

In order to achieve the objectives, 16 progressive sessions were designed, the first four sessions being devoted to adjusting participants to the exercise in a progressive way. This first phase included walking for 15 min at a comfortable speed, and completion of a set of 10 exercises for 25 min, performing 10 repetitions of each one.

In the first session, as a familiarization phase, participants started by using 1-kg dumbbells and ballast weights to conduct the exercises at a velocity determined by a metronome set at 60 beats per minute. With this load and velocity, participants performed all the exercises and the perceived exertion was subsequently registered. To ensure that the perceived effort was weak or very weak (i.e. 1–2 categories in the Borg CR-10),³⁴ the load was adjusted for the next two sessions. In the fourth session, the load was again modified to

ensure a moderate effort (i.e. 3–4 categories in the Borg CR-10) for the rest of the sessions.

In the second phase (5th–16th session) the exercise circuit was performed for 40 min. For each exercise, participants had to perform as many repetitions as possible in 1 min. The number of repetitions and load varied depending on the participant, as they were allowed to adapt the exercise according to their pain and perceived exertion each day; however, repetitions were always in the range of 15–25, which meets the health recommendations of physical exercise according to the 2014 Guide for the prescription of physical exercise of American College of Sport Medicine for endurance training.³⁵

The exercises for combined training were designed to target endurance and coordination. Endurance training focused on the strengthening of upper and lower limbs using dumbbells/weights with a load of 0.5–2 kg for the upper limbs and 1–3 kg for the lower limbs. Soft elastic bands were also used for limb and trunk training, which involve a resistance of 13 N when the band is stretched to double its length (100% deformation).³⁶ Coordination and flexibility exercises included flexing heels up and down, sitting down and getting up from a chair, stepping up and down and throwing a ball into the air and catching it. In this intervention, participants also recorded their level of pain according to VAS before and after each session. The session ended if patients reported severe pain (i.e. ≥ 7.5 on VAS).³³

Control group. Participants assigned to this group received no kind of therapy and were asked to perform their usual routines, that is, to continue with their usual medication, without increasing or lowering the dose (as in all other groups) and if they did any physical activity, they should also continue with this without increasing or reducing it. The time from the first evaluation to the re-evaluation was also 8 weeks, equivalent to the period used in PEG and HBG. Upon study conclusion, the participants of this group were offered to choose one of the previous treatments (according to their preference).

Assessments

All assessments were conducted twice, once before the intervention and another after the intervention (in the following week).

Induced fatigue. Fatigue following the completion of the 6-minute walking test (6MWT) test

was measured using the CR-10 Borg scale, which has been shown to be valid and reliable in women with FM.³⁷ Participants should specify their sensation of fatigue after walking for 6 min.³⁸

Pain. The intensity of perceived pain at rest was measured using a 100-mm VAS, whose reliability and validity has been previously reported for chronic pain.³⁹ The VAS consisted of a continuous line between two endpoints, with 0 being no pain and 100 being maximum tolerable pain.

Pressure pain threshold. We assessed the pressure pain threshold (PPT) in each of the 18 tender points formerly used to diagnose FM. We used an algometer (WAGNER Force Dial TM FDK 20/FDN 100 Series Push Pull Force Gage, Greenwich CT, USA) to assess the PPT (i.e. the smallest stimulus causing the sensation of pain) of the soft tissues located bilaterally at occiput, lower cervical muscles, trapezius, supraspinatus, second ribs, lateral epicondyle, gluteal muscles, greater trochanter and knees. The presence and location of the tender points was first confirmed *via* palpation and was pen-marked by an experienced physiotherapist. The pressure threshold was then measured by applying the algometer directly to the tender point, with the axis of the shaft at 90° relative to the explored surface. The algometer tip was 1 cm² and the pressure values were reported in kg/cm². The subject was instructed to verbally report any feeling of pain or discomfort as soon as this started. The procedure used has excellent intra-observer reliability.⁴⁰

Since in the preliminary exploratory analyses of data (repeated measures *t*-Test) no differences between hemibodies were found, the average pressure pain threshold of the two sides was provided for subsequent analyses.

Endurance and functional capacity. The 6MWT was used to assess walking endurance and functional capacity. Participants walked 15 meters along a hallway for a total of 6 min.⁴¹ Before starting, patients sat in a chair located near the starting line. Any previous contraindications were checked before the test started, thus recording HR, oxygen level and Borg rate of perceived fatigue in addition to the main variable, namely, the walked distance.

Patients were allowed to take as many standing rests as they liked, but the timer kept going. The instructions given to the patients were: ‘Walk to

the turnaround point at each end. I am going to use this counter to keep track of the laps you complete. You may stand and rest, but resume walking as soon as you are able. Remember the aim is to walk as far as possible, but do not run or jog'. The test-retest reliability has been proved as excellent.⁴²

Physical performance. The Short Physical Performance Battery (SPPB) was carried out to assess physical performance. The SPPB consists of three subtests: a hierarchical test of balance, a short walk at usual pace and standing up from a chair five times consecutively. Performance of the balance test required holding 3 positions: feet together, semi-tandem and tandem for 10 s each. For the walking test, the participant walked a distance of 4 meters at their usual pace. Finally, in the getting-up and sitting-down in a chair test, the participant would stand and sit 5 times, as quickly as possible, and the total time used was recorded. Each test scores from 0 (worst performance) to 4 (best performance). In addition, a total score is obtained for the entire set, which is the sum of the three tests and ranges from 0 to 12.⁴³

Cortical excitability. Brain excitability was measured by recording the resting motor threshold (RMT), by surface electromyography using Neuro-MEP-Micro integrated in a Neuro-MS/D transcranial magnetic stimulator (Neurosoft®, Ivanovo, Russia). The RMT is defined as the minimum signal strength that must be provided for an evoked motor potential of at least 50 microvolts in 50% of the tests.^{9,44} To determine the RMT, TMS_MTAT_2.0.1 software was used, which based on an algorithm allowed to set the number of repetitions needed and to select those where at least 50 mV were obtained, in the first dorsal interosseous of the right hand. To obtain this, a single-pulse left hemisphere stimulation was performed using the Neuro-MS/D magnetic stimulator with a figure-of-eight-shaped coil. The coil was placed at the motor cortex M1, at a 45° angle with respect to the midline.

Statistics

All statistical analyses were performed with SPSS v.24 (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Standard statistical methods were used to obtain the mean and standard deviation (SD). Inferential analyses of the data were performed using two-way mixed multivariate analysis of variance (MANOVA), with an inter-subject factor called

'group' with three categories (PEG, HBG and CG) and a within-subject factor called 'treatment' with two categories (T0 and T1). *Post hoc* analysis was conducted using the Bonferroni correction provided by the statistics package used, and the effect size was calculated using Cohen's *d*. We also compared the age and the level of pain experienced between groups using a one-way MANOVA to ensure that the groups were similar at baseline. Type I error was established as <5% ($p < 0.05$).

Results

Participants

A total of 57 women were assessed for eligibility, three failed to meet inclusion criteria and five declined to participate; accordingly, 49 participants were randomized and all of them completed the study (17 in HBG, 16 in PEG and 16 in CG) (Figure 1). The mean (SD) age for the participants was 53.30 (7.86) years, weight, 68.48 (14.34) kg and height, 1.61 (0.06) m. There were no statistically significant differences in age, weight or height between the three groups ($p > 0.05$; data not shown). No incidents were reported during the interventions.

Effects of the interventions

A significant multivariate effect of the interaction between "group" and "treatment" was obtained [$F(32,64) = 2.29, p < 0.05, \eta^2 = 0.53$]. The significant differences and effect size among the pre- and post-treatment assessments (i.e. T0 and T1) for each group and each variable are shown in the following tables, as well as the differences between groups in each of the assessments.

The perceived pain, recorded by a VAS, significantly improved approximately 2.5 points in the HBG only, as opposed to what occurred in the PEG and CG (as noted in Table 1). However, results from the PPT assessment revealed that a significant improvement was achieved in the HBG only for the lateral epicondyle and gluteal points, while PEG achieved significant improvements in occiput, lower cervical area, second ribs, great trochanters and knees. CG failed to achieve a significant improvement in any of the pain-related variables ($p > 0.05$). By contrast, the PPT assessment revealed a significant decrease of pain threshold in occiput, trapezius and supraspinatus.

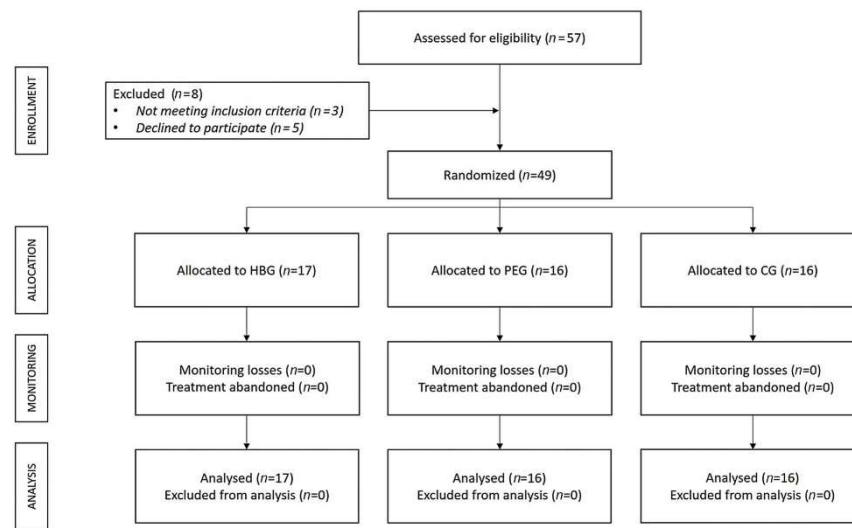


Figure 1. Flowchart according to CONSORT Statement for the Report of randomized trials. CG, control group; HBG, hyperbaric Group; PEG, physical exercise group.

Regarding the variables related to endurance and functional capacity, our results (Table 2) showed that a significant improvement of induced fatigue was achieved only in the HBG. Oxygen saturation and HR were not significantly influenced by any of the treatments received. Further, the distance achieved significantly improved with both low-pressure HBOT and physical exercise programs, although the size effect of the hyperbaric treatment was larger. The resting motor threshold slightly decreased in the PEG but achieved no significant threshold (the p value was 0.054). CG failed to achieve any significant improvement ($p > 0.05$) in any of the endurance or functional capacity variables. In fact, HR was significantly poorer in this group.

Finally, the SPPB score, related to physical performance, increased significantly in both treatments while remaining unchanged for CG (Figure 2). The difference in PEG was substantial mean (SE) of 1.4 (0.23) points, while moderate in HBG, specifically 0.89 (0.23) points in accordance with the classification of the differences reported by Perera *et al.*⁴⁵

Discussion

Our study has investigated the impact of low-pressure HBOT on induced fatigue, pain, endurance,

functional capacity, physical performance and cortical excitability and compared the achieved results with those obtained following a low-intensity physical exercise protocol and with a control group. Low-pressure HBOT is shown to significantly reduce induced fatigue and to achieve significant improvements in perceived pain at rest and pressure pain threshold, although only in the lateral epicondyle and gluteal areas. Further, this therapy improved the endurance and functional capacity, and physical performance. On the contrary, the physical exercise program did not improve the perceived pain or induced fatigue, although significant improvements were obtained in the pressure pain thresholds of some of the tender points (i.e. occiput, low-cervical, second ribs, greater trochanters and knees) and this approach also improved the endurance and functional capacity and physical performance in a similar way, as did the low-pressure HBOT intervention.

Low-pressure HBOT significantly improved the feeling of fatigue after the completion of the 6MWT test (by 1.18 points). This may be due to an increased oxygen supply to the musculoskeletal system, which activates cellular activity (i.e. increases adenosine triphosphate synthesis) and promotes the metabolism of fatigue-related substances.⁴⁶ Specifically, fatigue-associated metabolic factors produced during the process of

Table 1. Effect of the interventions on pain and pressure pain threshold.

	PEG			HBG			CG		
	Pre-treatment	Post-treatment	Effect size (d)	Pre-treatment	Post-treatment	Effect size (d)	Pre-treatment	Post-treatment	Effect size (d)
VAS (cm)	6.13 [2.22]	5.38 [2.16]		7.35 [1.66]	4.88 (2.32)	1.06	5.63 [1.75]	5.5 [2.25]	
Occiput (kg.cm ⁻²)	1.75 [0.94]	2.18 (1.05)	-0.64	1.56 [0.74]	1.66 [0.69]		1.82 [0.38]	1.37 (0.45)	0.68
Lower Cervical muscles (kg.cm ⁻²)	1.05 [0.89]	1.63 (0.91)	-0.98	1.20 [0.63]	1.27 [0.64]		1.36 [0.42]	1.12 [0.55]	
Trapezius (kg.cm ⁻²)	1.82 [0.95]	1.92 [0.68]		1.70 [0.63]	1.86 [0.75]		1.89 [0.71]	1.55 (0.97)	0.56
Supraspinatus (kg.cm ⁻²)	2.29 [1.24]	2.6 [1.45]		1.89 [0.60]	2.13 [0.78]		2.21 [0.93]	1.74 (0.70)	0.57
Second ribs (kg.cm ⁻²)	1.38 [1.11]	1.79 (0.91)	-0.84	1.61 [0.56]	1.8 [0.58]		1.55 [0.41]	1.33 [0.67]	
Lateral epicondyle (kg.cm ⁻²)	1.35 [0.74]	1.57 [0.55]		1.38 [0.33]	1.75 (0.48)	-0.69	1.48 [0.33]	1.24 [0.48]	
Gluteal muscles (kg.cm ⁻²)	2.55 [2.18]	2.72 [2.14]		1.85 [0.84]	2.28 (0.76)	-0.61	2.00 [0.53]	1.68 [0.73]	
Greater trochanters (kg.cm ⁻²)	2.09 [1.25]	2.51 (1.50)	-0.57	1.84 [0.44]	2.12 [0.81]		1.91 [0.80]	1.88 [0.76]	
Knees (kg.cm ⁻²)	1.43 [0.81]	1.97 (1.03)	-0.72	1.74 [0.64]	2.02 [0.85]		1.62 [0.62]	1.44 [0.76]	

Data are expressed as mean (SD).
CG, control group; d, Cohen's d effect size reported only when the differences were significant; HBG, Hyperbaric therapy group; PEG, Physical exercise group.
Bold type means statistically significant differences between pre- and post-treatment measurements ($p < 0.05$).

contraction are hydrogen ions, lactate, inorganic phosphate, reactive oxygen species, heat shock protein and orosomucoid (reviewed in Wan *et al.*⁴⁷), which may be better removed after applying an oxygen therapy. Indeed, it has been reported that HBOT reduces fatigue in chronic fatigue syndrome,²⁰ which has been attributed to its ability to lower reactive oxygen species and acid lactic levels, and in muscle fatigue after exercise.²¹ However, this decreased fatigue was not found in PEG. These negative results are in line with those achieved in the study conducted by Giannotti *et al.* and Fontaine *et al.* who similarly failed to obtain significant improvements in the fatigue felt following the exercise intervention.^{48,49} These findings support the effectiveness of HBOT, and not low-intensity physical exercise, to address fatigue in women with FM.

In addition, low pressure HBOT has achieved a significant decrease of 2.47 points in perceived pain. This could be due to the action of oxygen, which stimulates the growth of blood vessels and promotes tissue recovery, thus decreasing tissue

hypoxia that causes pain.⁵⁰⁻⁵³ It may also cause a change in the brain pain-processing activity, due to changes in blood flow in the posterior and prefrontal regions of the brain.²³ In addition, HBOT stimulates nitric oxide synthesis, which helps to alleviate hyperalgesia and NO-dependent release of endogenous opioids which has been proposed to be the primary HBOT mechanism of antinociception.⁵⁴ This decrease in pain is in line with Yildiz's study,²⁶ which used a similar treatment protocol, although with greater pressure than that applied in our study and which obtained significant improvements for pain scores in as much as 3.31 points. This confirms that, although the pressure applied in our study is lower than that used to date, which could avoid the aforementioned complications, it is sufficient to significantly reduce pain, with a result that exceeds 1 cm considered the minimum clinically relevant change.^{55,56} However, the physical exercise program failed to improve the perceived pain (mean difference of 0.75 cm). The fact that no significant improvements have been found in the scores obtained in the VAS, as opposed to other studies,^{16,48,57,58} may be due to poor physical

Table 2. Effect of interventions on endurance and functional capacity and resting motor threshold.

			Pre-treatment	Post-treatment	Effect size (d)
Induced Fatigue	PEG		6.81 [2.64]	7.00 [2.48]	
	HBG		7.94 (1.78)	6.76 (2.14)	0.53
	CG		6.84 [2.05]	6.75 [2.62]	
6-minute walking test	Oxygen saturation	PEG	97.25 (0.93)	97.75 (1.18)	
		HBG	98.29 (0.92)	98.06 (0.83)	
		CG	97.63 (1.36)	97.69 (1.08)	
Heart rate	PEG		111.38 [21.01]	113.56 [23.37]	
	HBG		109.00 (17.64)	113.12 (19.7)	
	CG		115.44 (15.14)	127.75 (20.65)	-0.61
Distance	PEG		481.00 (71.23)	513.00 (64.84)	-0.75
	HBG		508.76 (62.71)	558.29 (68.83)	-1.16
	CG		493.19 (68.48)	497.31 (76.29)	
RMT	PEG		42.56 (9.38)	40.31 (5.68)	0.50 ($p=0.054$)
	HBG		39.76 (7.67)	38.35 (6.04)	
	CG		45.25 (8.42)	45.19 (7.87)	

Data are expressed as mean (SD).
CG, control group; d, Cohen's d effect size reported only when the differences were significant; HBG, hyperbaric therapy group; PEG, physical exercise group; RMT, resting motor threshold.
Bold type means statistically significant differences between pre- and post-treatment measurements ($p < 0.05$).

exercise habits in these subjects, failing to adjust to the pace of the proposed physical exercise, which could cause excessive effort and thus a continued feeling of pain. However, the results of the pressure pain threshold at specific tender points showed a significantly greater impact of physical exercise compared with those obtained with hyperbaric treatment. While the perception of generalized pain takes into account the resulting pain, regardless of the trigger factor, when assessing the pain threshold at these tender points, the painful reaction to a mechanical stimulus, such as pressure, is specifically assessed. This response is influenced by muscle condition, which may have improved to a greater extent with the physical exercise program, as revealed by the size effect of the physical performance improvement, this being greater than that achieved with low-pressure HBOT, as discussed below. Low-pressure HBOT has improved the pain threshold at only two of the tender points, namely, the lateral epicondyle and

the gluteal muscle, increasing the value by 0.37 and 0.43 kg/cm², respectively. Nevertheless, the values obtained, although above the standard error of measurement, do not achieve the minimal detectable change (i.e. 0.54 kg/cm²)⁵⁹ Studies by Efrati *et al.*²³ Yildiz *et al.*²⁶ reported that HBOT improved the pressure pain threshold, inducing an increase of between 1.07–1.14 kg/cm² and 0.62 kg/cm² respectively, although in both cases greater pressure was used. On the other hand, participants who followed a physical exercise program obtained significant improvements in the tender points of the occipital area, lower neck, second intercostal space, major trochanter and knees. These results are consistent with previous studies that have shown a beneficial effect of physical exercise on the pain threshold.^{60–62} As discussed above, improved muscle condition may help to improve the pain threshold under mechanical stimulation.^{63–65} In fact, poor fitness in women with FM is related to increased sensitivity to pain.⁶⁶

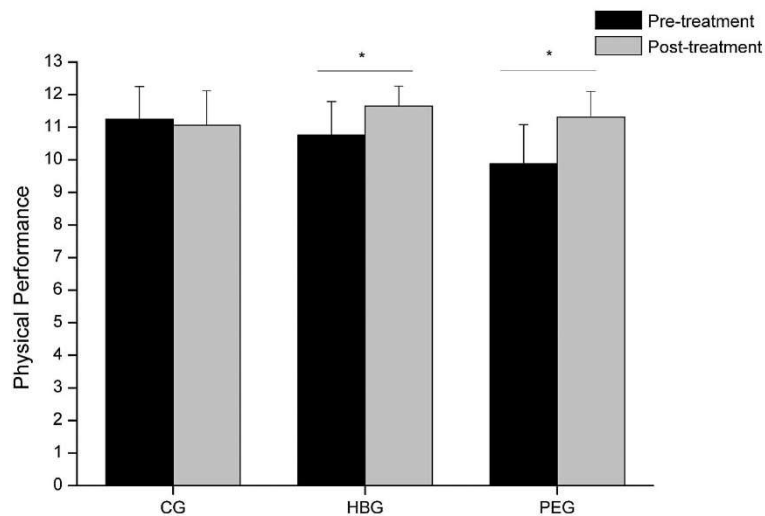


Figure 2. Physical performance score in the studied groups before and after the interventions. Bars represent the mean and error bars, the standard deviation. CG, control group; HBG, hyperbaric therapy group; PEG, physical exercise group.

Improvements were also obtained in endurance and functional capacity measured with the 6MWT test, where the HBG increased for the distance covered, with an average of 49.53 meters which exceeded the minimal clinically important difference, ranging from 14 to 35 m according to the review by Bohannon *et al.*⁶⁷ These improvements could be due to enhanced tissue oxygenation produced by HBOT, which would accelerate the recovery of exercise-induced muscle damage.⁵⁰ Indeed, O₂ plays an essential role in cell metabolism and its availability is a main determinant of maximal O₂ uptake⁶⁸ which can be predicted by the 6MWT.^{69,70} Similarly to HBG, PEG improved in endurance and functional capacity, increasing the distance covered by 32 meters. These improvements are due to the fact that PEG training directly affected the physical capacity of each participant, as it mainly consisted of aerobic training, combined with soft load and coordination exercises. These results are consistent with those reported by several authors showing improvements in endurance and functional capacity after physical exercise training in people with fibromyalgia.^{48,57,58,71} Following the 6MWT test, no significant changes were observed in either HR or O₂ saturation in either of the two experimental groups. By contrast, the CG revealed a significant HR increase of 12.31 pulsations after

8 weeks, which might be associated with the aggravated symptomatology in this group. In this regard, it has been proposed that there is a relationship between symptomatology and cardiorespiratory capacity,³ whereby the greater the symptomatology, the poorer the cardiorespiratory capacity.

Although SPPB was first designed for the elderly, it provides an appropriate level of challenge for many adults with chronic pain.⁷² For this reason, it has been used to evaluate physical performance, thus being able to objectify improvements for both HBG and PEG. Participants who underwent hyperbaric chamber treatment managed to significantly increase (0.89 points) the total score for this test, which implies an improvement in physical condition. This improvement may again be due to increased tissue perfusion,⁵³ especially in muscles, which would lead to increased tissue regeneration,^{51,52} increased oxygenation of damaged muscle structures and decreased swelling.⁵⁰ This could lead to reduced pain and fatigue, which in turn could lead to better physical performance. No previous study using HBOT has evaluated physical performance, so the effects achieved in our study should not be compared with previous studies. With respect to women in PEG, they obtained an even greater improvement

than those in HBG, according to the classification proposed by Perera, *et al.*⁴⁵ PEG scores increased to 1.43 compared with 0.89 points in HBG, which could be due to the training program addressed in this study. A combined endurance and coordination protocol using work stations which consisted of 1 min exercise and 1 min rest, implying increased cardiac output, with changes in the pace and therefore constant cardiac training could generate adjustment to exertion⁷³ and therefore present enhanced physical performance after the intervention.

Finally, cortical excitability has not improved with low pressure HBOT. This may be because low pressure HBOT does not directly affect M1, also known as Brodmann area 4, since, as explained by Efratti *et al.*, the areas with most activity in the frontal lobe after HBOT measured by single photon emission computed tomography are: 25, 10, 47, 45, 11, 9, 8 and 38.²³ The PEG likewise failed to achieve a significant improvement, although there was a trend ($p=0.054$). As previously described, RMT in fibromyalgia patients is high. It has been proposed that this is due to the fact that the cortical excitability is altered and greater intensity is needed to achieve movement, which could be related to several underlying pathophysiological mechanisms of fibromyalgia⁹ including internal cortical dysfunction in the motor cortex,¹⁰ as well as poor patterns of movement or of cortical motor control.¹¹ Slight, but not significant improvement in PEG may be due to the fact that it is the only treatment that directly affects movement control and may therefore influence the motor cortex after physical training as reported by other studies.^{74,75} In fact, McDonnell's group concluded that only low-intensity exercise can effect changes in the motor cortex as in our study,⁷⁶ which could explain the absence of significant results in other studies that used high-intensity aerobic exercise.^{77,78} Further studies with a larger sample size are needed to ensure that the absence of significant differences are not due to a type II error.

To the best of our knowledge, this is the first experimental study comparing a treatment that requires physical exertion (i.e. physical exercise) against passive treatment (i.e. low pressure HBOT). Both treatments have been shown to be effective in terms of pain threshold, endurance, functional capacity and physical performance,

with further improvements in HBG in the feeling of fatigue and perceived pain. By contrast, CG showed no improvements in any of the variables studied ($p>0.05$), and the PPT even dropped at three of the analysed tender points (i.e. occipital area, trapezius and supraspinatus) in addition to an increase in HR. Therefore, either treatment could be appropriate to improve the health condition in this population as symptomatology improved. However, given that the physical exercise does not decrease the subjective pain or the feeling of fatigue, unlike what happens with low pressure HBOT, this might lead to lower adherence to the physical exercise intervention.

Limitations

The main limitation of the current study is the small sample size. Although our sample size calculation showed that our selected sample size was even larger than that required to obtain significant results, future studies should corroborate these findings with a larger sample size. Another limitation is that a follow-up measurement was not provided, which would have been of great interest to assess the durability of the treatment effects in chronic cases (i.e. the FM syndrome). Lastly, since FM syndrome mostly affects women, we included only women, and thus the gender effect has not been studied.

Conclusion

The results suggest that both low-pressure hyperbaric oxygen therapy and an 8-week program of low-impact physical exercise improve pain pressure threshold in some muscles at rest, endurance and functional capacity measured as the amount of distance walked, as well as physical performance in daily life activities. Induced fatigue and perceived pain at rest significantly improved only with low-pressure hyperbaric treatment. Thus, low-pressure hyperbaric oxygen treatment may be the treatment of choice in women with FM reporting high levels of pain and fatigue.

Acknowledgments

We thank the AVAFI association and all the participants taking part in the study.


Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iDs

Ruth Izquierdo-Alventosa  <https://orcid.org/0000-0002-2752-6999>

Pilar Serra-Añó  <https://orcid.org/0000-0002-0743-3445>

References

- Vierck CJ. Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia). *Pain* 2006; 124: 242–263.
- Sempere-Rubio N, Aguilar-Rodríguez M, Inglés M, *et al.* Physical condition factors that predict a better quality of life in women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 3173.
- Corrales BS and Orea DG. Relación entre capacidad cardiorrespiratoria y fibromialgia en mujeres. *Reumatol Clin* 2008; 4: 8–12.
- Reuelta Evrard E, Segura Escobar E and Paulino Tevar J. Depression, anxiety and fibromyalgia. *Rev la Soc Esp del Dolor* 2010; 17: 326–332.
- Chaves HD. Revisión Bibliográfica. Actualización en fibromialgia. *Med Leg Costa Rica* 2013; 30: 83–88.
- Álvarez-Gallardo IC, Carbonell-Baeza A, Segura-Jiménez V, *et al.* Physical fitness reference standards in fibromyalgia: the al-Ándalus project. *Scand J Med Sci Sports* 2016; 27: 1477–1488.
- Carbonell-Baeza A, Aparicio VA, Sjöström M, *et al.* Pain and functional capacity in female fibromyalgia patients. *Pain Med* 2011; 12: 1667–1675.
- Dailey DL, Frey Law LA, Vance CGT, *et al.* Perceived function and physical performance are associated with pain and fatigue in women with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 68.
- Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, *et al.* Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain* 2010; 149: 495–500.
- Salerno A, Thomas E, Olive P, *et al.* Motor cortical dysfunction disclosed by single and double magnetic stimulation in patients with fibromyalgia. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 994–1001.
- Pierrynowski MR, Tiidus PM and Galea V. Women with fibromyalgia walk with an altered muscle synergy. *Gait Posture* 2005; 22: 210–218.
- Fernández BR, Campayo JG, Casanueva B, *et al.* Tratamientos no farmacológicos en fibromialgia: una revisión actual. *Rev Psicopatología y Psicol Clínica* 2009; 14: 137–151.
- Silva AR, Bernardo A, Costa J, *et al.* Dietary interventions in fibromyalgia: a systematic review. *Ann Med* 2019; 51(Suppl. 1): 2–14.
- Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, *et al.* Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD012700.
- Ambrose KR and Golightly YM. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: why and when. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29: 120–130.
- Espí-lópez GV, Inglés M, Ruescas-Nicolau MA, *et al.* Effect of low-impact aerobic exercise combined with music therapy on patients with fibromyalgia. A pilot study. *Complement Ther Med* 2016; 28: 1–7.
- Serra-Añó P, Pellicer-Chenoll M, García-Massó X, *et al.* Effects of resistance training on strength, pain and shoulder functionality in paraplegics. *Spinal Cord* 2012; 50: 827–831.
- Del Rosso A and Maddali-Bongi S. Mind body therapies in rehabilitation of patients with rheumatic diseases. *Complement Ther Clin Pract* 2016; 22: 80–86.
- Wilson HD, Wilson JR and Fuchs PN. Hyperbaric oxygen treatment decreases inflammation and mechanical hypersensitivity in an animal model of inflammatory pain. *Brain Res* 2006; 1098: 126–128.
- Akarsu S, Tekin L, Ay H, *et al.* The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the management of chronic fatigue syndrome. *Undersea Hyperb Med* 2013; 40: 197–200.
- Shimoda M, Enomoto M, Horie M, *et al.* Effects of hyperbaric oxygen on muscle fatigue after manual intermittent plantar flexion exercise. *J Strength Cond Res* 2015; 29: 1648–1656.
- Atzeni F, Casale R, Alciati A, *et al.* Hyperbaric oxygen treatment of fibromyalgia: a prospective observational clinical study. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37(Suppl. 116): 63–69.
- Efrati S, Golan H, Bechor Y, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome – prospective clinical trial. *PLoS One* 2015; 10: e0127012.
- García EA, Delgado MJC, Mukodsi CM, *et al.* Eficacia del tratamiento con cámara hiperbárica

- en pacientes con diagnóstico de fibromialgia. *Rev Cuba Reumatol* 2012; 16: 88–92.
25. Casale R, Boccia G, Symeonidou Z, *et al.* Neuromuscular efficiency in fibromyalgia is improved by hyperbaric oxygen repetition: looking inside muscles by means of surface electromyography. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37(Suppl. 116): 75–80.
 26. Yildiz S, Kiralp MZ, Akin A, *et al.* A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: hyperbaric oxygen therapy. *J Int Med Res* 2004; 32: 263–267.
 27. Mortensen CR. Hyperbaric oxygen therapy. *Curr Anaesth Crit Care* 2008; 19: 333–337.
 28. Shirley PJ and Ross JAS. Hyperbaric medicine part I: theory and practice. *Curr Anaesth Crit Care* 2001; 12: 114–120.
 29. Heyboer M III, Sharma D, Santiago W, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy: side effects defined and quantified. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2017; 6: 210–224.
 30. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, *et al.* 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46: 319–329.
 31. Saghaei M. Random allocation software for parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol* 2004; 4: 26.
 32. Jokinen-Gordon H, Barry RC, Watson B, *et al.* A retrospective analysis of adverse events in hyperbaric oxygen therapy (2012–2015): lessons learned from 1.5 million treatments. *Adv Skin Wound Care* 2017; 30: 125–129.
 33. Boonstra AM, Preuper HRS, Balk GA, *et al.* Cut-off points for mild, moderate, and severe pain on the visual analogue scale for pain in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain* 2014; 155: 2545–2550.
 34. Borg G. *Borg's perceived exertion and pain scales*, 1st ed. Champaign, IL: Human Kinetics, 1998, p.120.
 35. Pescatello L. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 9th ed. In: Pescatello LS, Arena R, Riebe D and Thompson PD (eds) *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, Vol. 58. Baltimore, PA: ASCM Group Publisher: Kerry O'Rourke, 2014, p.328.
 36. Simoneau GG, Bereda SM, Sobush DC, *et al.* Biomechanics of elastic resistance in therapeutic exercise programs. *J Orthop Sports Phys Ther* 2001; 31: 16–24.
 37. Soriano-Maldonado A, Ruiz JR, Álvarez-Gallardo IC, *et al.* Validity and reliability of rating perceived exertion in women with fibromyalgia: exertion-pain discrimination. *J Sports Sci* 2015; 33: 1515–1522.
 38. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, *et al.* Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21: 87–93.
 39. Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain* 1983; 16: 87–101.
 40. Farasyn A and Meeusen R. Pressure pain thresholds in healthy subjects: influence of physical activity, history of lower back pain factors and the use of endermology as a placebo-like treatment. *J Bodyw Mov Ther* 2003; 7: 53–61.
 41. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117.
 42. Pankoff BA, Overend TJ, Lucy SD, *et al.* Reliability of the six-minute walk test in people with fibromyalgia. *Arthritis Care Res* 2000; 13: 291–295.
 43. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, *et al.* A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994; 49: M85–M94.
 44. Hashemirad F, Zoghi M, Fitzgerald PB, *et al.* Reliability of motor evoked potentials induced by transcranial magnetic stimulation: the effects of initial motor evoked potentials removal. *Basic Clin Neurosci* 2017; 8: 43–50.
 45. Perera S, Mody SH, Woodman RC, *et al.* Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 743–749.
 46. Ishii Y, Deic M, Adachi N, *et al.* Hyperbaric oxygen as an adjuvant for athletes. *Sport Med* 2005; 35: 739–746.
 47. Wan JJ, Qin Z, Wang PY, *et al.* Muscle fatigue: general understanding and treatment. *Exp Mol Med* 2017; 49: e384.
 48. Giannotti E, Koutsikos K, Pigatto M, *et al.* Medium-/long-term effects of a specific exercise protocol combined with patient education on spine mobility, chronic fatigue, pain, aerobic fitness and level of disability in fibromyalgia. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 474029.
 49. Fontaine KR, Conn L and Clauw DJ. Effects of lifestyle physical activity on perceived symptoms and physical function in adults with fibromyalgia:

- results of a randomized trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R55.
50. Oyaizu T, Enomoto M, Yamamoto N, *et al.* Hyperbaric oxygen reduces inflammation, oxygenates injured muscle, and regenerates skeletal muscle via macrophage and satellite cell activation. *Sci Rep* 2018; 8: 1288.
 51. Leach RM, Rees PJ and Wilmahurst P. Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ* 1998; 317: 1140–1143.
 52. Juan L, Peng L, Mengjun W, *et al.* Impact of hyperbaric oxygen on the healing of bone tissues around implants. *Implant Dent* 2018; 27: 653–659.
 53. Kalns J, Lane J, Delgado A, *et al.* Hyperbaric oxygen exposure temporarily reduces Mac-1 mediated functions of human neutrophils. *Immunol Lett* 2002; 83: 125–131.
 54. El-Shewy KM, Kunbaz A, Gad MM, *et al.* Hyperbaric oxygen and aerobic exercise in the long-term treatment of fibromyalgia: a narrative review. *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 629–638.
 55. Hägg O, Fritzell P and Nordwall A; Swedish Lumbar Spine Study Group. The clinical importance of changes in outcome scores after treatment for chronic low back pain. *Eur Spine J* 2003; 12: 12–20.
 56. Bellamy N, Campbell J and Syrotuik J. Comparative study of self-rating pain scales in rheumatoid arthritis patients. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 121–127.
 57. Bircan Ç, Karasel SA, Akgün B, *et al.* Effects of muscle strengthening versus aerobic exercise program in fibromyalgia. *Rheumatol Int* 2008; 28: 527–532.
 58. Larsson A, Palstam A, Löfgren M, *et al.* Resistance exercise improves muscle strength, health status and pain intensity in fibromyalgia — a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 161.
 59. Koo TK, Guo JY and Brown CM. Test-retest reliability, repeatability, and sensitivity of an automated deformation-controlled indentation on pressure pain threshold measurement. *J Manipulative Physiol Ther* 2013; 36: 84–90.
 60. Carbonell-Baeza A, Romero A, Aparicio VA, *et al.* Preliminary findings of a 4-month Tai Chi intervention on tenderness, functional capacity, symptomatology, and quality of life in men with fibromyalgia. *Am J Mens Health* 2011; 5: 421–429.
 61. Carbonell-Baeza A, Aparicio VA, Ortega FB, *et al.* Does a 3-month multidisciplinary intervention improve pain, body composition and physical fitness in women with fibromyalgia? *Br J Sports Med* 2011; 45: 1189–1195.
 62. Latorre PÁ, Santos MA, Heredia-Jiménez JM, *et al.* Effect of a 24-week physical training programme (in water and on land) on pain, functional capacity, body composition and quality of life in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(Suppl. 79): S72–S80.
 63. Skrypnik D, Bogdański P, Mađry E, *et al.* Effects of endurance and endurance strength training on body composition and physical capacity in women with abdominal obesity. *Obes Facts* 2015; 8: 175–187.
 64. Kampshoff CS, Chinapaw MJM, Brug J, *et al.* Randomized controlled trial of the effects of high intensity and low-to-moderate intensity exercise on physical fitness and fatigue in cancer survivors: results of the resistance and endurance exercise after chemotherapy (REACT) study. *BMC Med* 2015; 13: 275.
 65. Bellafronte NT, Serafini RKK and Chiarello PG. Relationship between total physical activity and physical activity domains with body composition and energy expenditure among Brazilian adults. *Am J Hum Biol* 2019; 31: e23317.
 66. Neumann L, Lerner E, Glazer Y, *et al.* A cross-sectional study of the relationship between body mass index and clinical characteristics, tenderness measures, quality of life, and physical functioning in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1543–1547.
 67. Bohannon RW and Crouch R. Minimal clinically important difference for change in 6-minute walk test distance of adults with pathology: a systematic review. *J Eval Clin Pract* 2017; 23: 377–381.
 68. Richardson RS. What governs skeletal muscle $\dot{V}O_{2max}$? New evidence. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 100–107.
 69. Latorre-Román P, Santos-Campos M, Heredia-Jimenez J, *et al.* Analysis of the performance of women with fibromyalgia in the six-minute walk test and its relation with health and quality of life. *J Sports Med Phys Fitness* 2014; 54: 511–517.
 70. King S, Wessel J, Bhambhani Y, *et al.* Validity and reliability of the 6 minute walk in persons with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1999; 26: 2233–2237.
 71. Clarke-Jenssen AC, Mengshoel AM, Strumse YS, *et al.* Effect of a fibromyalgia rehabilitation programme in warm versus cold climate: a randomized controlled study. *J Rehabil Med* 2014; 46: 676–683.

72. Russek LN. Chronic Pain. In: O'Sullivan SB, Schmitz TJ, and Fulk G (eds) *Physical rehabilitation*, 7th ed. Philadelphia: Fadavis, 2019, pp. 1081–133.
73. Sanz-de la, Garza M, Giraldeau G, Marin J, *et al.* Influence of gender on right ventricle adaptation to endurance exercise: an ultrasound two-dimensional speckle-tracking stress study. *Eur J Appl Physiol* 2017; 117: 389–396.
74. Mang CS, Brown KE, Neva JL, *et al.* Promoting motor cortical plasticity with acute aerobic exercise: a role for cerebellar circuits. *Neural Plast* 2016; 2016: 6797928.
75. Pearce AJ, Thickbroom GW, Byrnes ML, *et al.* Functional reorganisation of the corticomotor projection to the hand in skilled racquet players. *Exp Brain Res* 2000; 130: 238–243.
76. McDonnell MN, Buckley JD, Opie GM, *et al.* A single bout of aerobic exercise promotes motor cortical neuroplasticity. *J Appl Physiol (1985)* 2013; 114: 1174–1182.
77. Stavrinou EL and Coxon JP. High-intensity interval exercise promotes motor cortex disinhibition and early motor skill consolidation. *J Cogn Neurosci* 2017; 29: 593–604.
78. Mooney RA, Coxon JP, Cirillo J, *et al.* Acute aerobic exercise modulates primary motor cortex inhibition. *Exp Brain Res* 2016; 234: 3669–3676.

Visit SAGE journals online
[journals.sagepub.com/
home/tab](http://journals.sagepub.com/home/tab)

 SAGE journals

8.7 Anexo VII: Copia original Estudio III

PTJ: Physical Therapy & Rehabilitation Journal | *Physical Therapy*, 2021;101:1–11

<https://doi.org/10.1093/ptj/pzab159>

Advance access publication date July 1, 2021

Original Research



Effectiveness of High-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation and Physical Exercise in Women With Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial

Ruth Izquierdo-Alventosa, PT^{1,†}, Marta Inglés, PT, PhD^{2,†}, Sara Cortés-Amador , PT, PhD¹, Lucia Gimeno-Mallench, PhD³, Núria Sempere-Rubio, PT, PhD¹, Pilar Serra-Añó, PT, PhD^{1,*}

¹UBIC Research Group, Department of Physiotherapy, Faculty of Physiotherapy, University of Valencia, Valencia, Spain

²Freshage Research Group, Department of Physiotherapy, Faculty of Physiotherapy, University of Valencia, Valencia, Spain

³Freshage Research Group, Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

*Address all correspondence to Dr Serra-Añó at: pilar.serra@uv.es

†These authors contributed equally to this work.

Abstract

Objective. Fibromyalgia (FM) is characterized by chronic widespread pain and both physical and emotional alterations, which in turn may affect the individual's quality of life. Thus, interventions aimed at treating such symptoms, without increasing fatigue, are needed. The aim of this study was to explore the effect of high-frequency transcranial magnetic stimulation (HF-TMS) and physical exercise (PE) on pain, impact of FM, physical conditioning, and emotional status in women with FM.

Methods. Forty-nine women with FM were randomly allocated to: (1) a PE group (PEG, n = 16), who underwent an 8-week (two 60-minute sessions/wk) low-intensity PE program; (2) a TMS group (TMSG, n = 17) receiving a 2-week (five 20-minute sessions/wk) HF-TMS intervention; and (3) a control group (CG, n = 16). Pain (ie, perceived pain and average pressure pain threshold), perceived impact of FM (ie, overall impact, symptoms, and perceived physical function), physical conditioning (ie, endurance and functional capacity, fatigue, gait velocity, and power), and emotional status (ie, anxiety, depression, stress, and satisfaction) were assessed at baseline (T0) and after the intervention (T1, at 2 weeks for TMSG and at 8 weeks for PEG and CG).

Results. The TMSG showed significant improvement in all studied variables after the intervention except for satisfaction, whereas the PEG showed improved average pressure pain threshold, perceived overall impact of FM and total score, endurance and functional capacity, velocity and power, anxiety, depression, and stress. In contrast, the CG showed no improvements in any variable.

Conclusion. Both PE and HF-TMS are effective in improving pain, impact of FM, physical conditioning, and emotional status in people with FM; HF-TMS achieved larger improvements in emotional status than PE.

Impact. TMS and PE have similar benefits for physical status, whereas TMS has greater benefits than PE for emotional status in women with FM.

Keywords: Emotional Status, Impact of Fibromyalgia, Physical Conditioning, Physical Exercise, Transcranial Magnetic Stimulation

Received: December 7, 2020. Revised: March 19, 2021. Accepted: May 17, 2021

© The Author(s) 2021. Published by Oxford University Press on behalf of the American Physical Therapy Association. All rights reserved. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com

Introduction

Fibromyalgia (FM) is a chronic condition characterized by widespread pain and other physical symptoms, such as fatigue or decreased physical capacity.¹ People with FM tend to experience a decline in physical conditioning,² which has a detrimental effect on the ability to perform daily life activities, thus leading to actual physical inactivity. This, in turn, can result in a vicious circle, that may negatively impact the individual's quality of life,³ eventually leading to work absenteeism.⁴

At the same time, emotional alterations are experienced by this population. In this regard, anxiety and depression, together with high levels of stress, have been proposed as precipitating and/or perpetuating factors of this condition⁵ and are inversely related to quality of life among patients with FM.³

There is a growing body of research suggesting a crucial role for central nervous system dysfunction in FM. One potential central process involved in such dysfunction may be central sensitization to pain stimuli, which has been related to a decrease in the descending inhibitory pain pathways.⁶ Further, a motor cortical dysfunction⁷ and a global hypoexcitability in the corticospinal tract have been observed in this population.⁸

Several nonpharmacological approaches have been proposed to be effective in people with FM, with physical exercise (PE) being the most commonly used.⁹ Among the different PE programs, low-intensity PE has been specially posited to improve the perceived pain, because it improves the general physical condition, resulting in decreased fatigue and increased quality of life.^{10,11} Overall, it has been suggested that a protocol including endurance and coordination would be the treatment of choice, with progressive workloads adapted to the individual's condition.¹² Nevertheless, the widespread pain experienced by people with FM usually hinders physical effort and, therefore, adherence to this type of intervention may be jeopardized.¹³ Based on the foregoing, other treatment approaches for pain, mood, and fatigue, not involving physical effort, should be explored.

A noninvasive and painless intervention to modulate this aberrant central mechanism is neuromodulation by transcranial magnetic stimulation (TMS). Concretely, high-frequency TMS (HF-TMS) of the primary motor cortex (M1) activates corticospinal neurons transsynaptically, inducing repetitive depolarization of neurons in the form of motor evoked potentials aimed at restoring their normal activity.¹⁴ Indeed, TMS applied over M1 has been used to improve pain and mood condition in people with FM.^{15–17} Furthermore, there is evidence that M1 stimulation is superior to that over the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) to improve pain and that both M1 and DLPFC stimulation improve depression in people with FM.¹⁶ Nevertheless, all existing studies have compared TMS with a placebo intervention, so it remains unknown whether this approach may be more effective than PE, considered the gold standard treatment for people with FM. Further, studies using TMS have assessed the impact of this intervention mostly on pain and mood status, but little is known about its impact on physical conditioning, which as stated before constitutes a key aspect that impacts the overall health status in people with FM.

We hypothesized that HF-TMS is effective in reducing pain, FM impact, physical conditioning, and emotional status via neuromodulation due to the activation of the corticospinal neurons.

The aim of this study was to compare the effectiveness of HF-TMS and PE on pain, FM impact, physical conditioning, and emotional status in people with FM. Furthermore, we aimed to explore the effect of HF-TMS in the studied variables.

Methods

Participants

Forty-nine women diagnosed with FM volunteered to participate in this study. They were recruited from several FM associations from September 2017 to January 2018. Inclusion criteria were: right-handed women aged 30 to 70 years and diagnosed by a rheumatologist according to the 2016 American College of Rheumatology.¹⁸ Further, they should have followed a prescribed pharmacological treatment for more than 3 months without clinical improvements.

Exclusion criteria were: pregnancy or breastfeeding; presence of advanced-stage musculoskeletal pathologies that make physical activity impossible; tympanic perforations; epilepsy; drugs that lower the convulsive threshold; history of intense headaches; endocranial and hearing implants; non-fibromyalgia-related pathology affecting the nervous system, either central or peripheral; endocranial hypertension; uncontrolled arterial hypertension; heart and/or respiratory failure; cardiac pacemaker; pneumothorax; claustrophobia and/or psychiatric pathologies; neoplasia; surgical interventions in the last 4 months; and addiction problems related to alcohol, psychoactive drugs, or narcotics. Moreover, because long-lasting modulatory effects of TMS have been proposed,¹⁵ participants should not have received previous TMS treatment and they should not have been enrolled in any PE program for at least 2 months before participating in the study.

Study Design

This was a randomized controlled trial (within a broader project, registration number NCT03801109). The participants were randomly allocated to 3 different groups using simple randomization with Random Allocation Software (<https://mahmoodsaghaei.tripod.com/Softwares/randalloc.html>) by an external assistant who was blinded to the study objectives. This external collaborator prepared consecutively numbered, opaque, and sealed envelopes for each participant containing the corresponding treatment allocations—that is, the PE group (PEG; $n = 16$), the HF-TMS group (TMSG; $n = 17$), and the control group (CG; $n = 16$). The physical therapist opened the numbered envelopes to reveal the patient's allocation just before the intervention period began. The effectiveness of each intervention was explored based on 2 measurements: one before treatment (T0) and another upon completion (T1). To reduce detection bias, and therefore avoid the risk that knowing the allocation might influence the impact of the intervention (mostly in those outcomes registered by the assessor), both the physical therapist who performed the assessments and the statistician were blinded to group allocation.

All participants were informed verbally and in writing about the nature of the study and provided written informed consent prior to participation. All procedures were conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, and the protocols were approved by the Ethics Committee of the University of València (H1548771544856).

Sample Size Calculation

Sample size was estimated based on the inclusion of 3 study groups measured twice and expecting a medium effect size ($d = 0.5$) on perceived pain. Further, a type I error of 5% and a type II error of 20% were set. The result of this calculation amounted to 42 volunteers (14 in each group). Ultimately, 49 women were included in anticipation of dropout rate. G-Power version 3.1 (Institute for Experimental Psychology, University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany) was used for sample size computation

Assessment Procedures

The effects of the interventions on variables related to pain (ie, perceived pain and average pressure pain threshold), FM impact (ie, overall impact, severity of symptoms, and physical function), physical conditioning (ie, endurance and functional capacity, fatigue, gait velocity, and power), and emotional status (ie, anxiety, depression, stress, and satisfaction) were assessed. All assessments were conducted twice, once before the intervention and again after the intervention (ie, at 2 weeks in the TMSG and at 8 weeks both in the PEG and CG).

Perceived Pain

The intensity of perceived pain at rest was measured using a 10-cm visual analog scale (0 = “no pain”; 10 = “maximum tolerable pain”), whose reliability and validity have been previously reported for chronic pain.¹⁹

Average Pressure Pain Threshold

We assessed the average pressure pain threshold (PPT) (ie, the smallest stimulus causing perceived pain), measured in kg/cm^2 , in each of the 18 tender points formerly used to diagnose FM²⁰ using an algometer (WAGNER Force Dial TM FDK 20/FDN 100 Series Push Pull Force Gage; Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA). The presence and location of the tender points was first confirmed via palpation and was pen-marked by an experienced physical therapist. The PPT was then measured by applying the algometer directly to the tender point, with the axis of the shaft at 90° relative to the explored surface. Three measurements were captured from each point and each measurement was separated by an interval of approximately 1 minute. The order of the point assessments was randomized before the study started by using a computer-generated randomization (Excel; Microsoft Corp., Redmond, WA, USA). Participants were instructed to indicate verbally when the feeling changed from comfortable pressure to slightly unpleasant pain. Before the assessment session, a familiarization session was conducted for instructing the participants how to identify pain sensation onset.²¹ Average body PPT was reported for subsequent analyses.²² This procedure has excellent intraobserver reliability.²³

Perceived Impact of FM on Quality of Life and Functioning

The perceived impact of FM on patients' quality of life and functioning was assessed with the Spanish validated version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR). This is a multidimensional self-administered questionnaire with 21 items divided into 3 domains: (1) physical function; (2) overall impact; and (3) severity of symptoms. Each item is evaluated

on an 11-point numeric rating scale from 0 to 10, with 10 being “worst.” The total FIQR score is the sum of the 3 subscales scores. It has an excellent overall reliability ICC = 0.82). Further, the 3 subscales have also shown a good-to-excellent reliability.²⁴

Endurance and Functional Capacity

The 6-Minute Walking Test (6MWT) was used to assess walking endurance and functional capacity. Participants were asked to walk down a 15-meter hallway for 6 minutes.²⁵ The timer kept going even if the participants rested. Heart rate, oxygen level, and Borg rate of perceived fatigue were registered to monitor the test performance. Test-retest reliability of this test has been proved as excellent.²⁶

Induced Fatigue

Induced fatigue (ie, fatigue experienced following the completion of the 6MWT test) was measured using the CR-10 Borg scale, which has been shown to be valid and reliable in women with FM.²⁷ Participants report their perceived fatigue from 0 (not fatigued at all) to 10 (complete exhaustion).²⁸

Gait Velocity

Velocity was measured by the 4-meter gait speed test, which consisted of recording the time (in seconds) needed to cover a 4-m distance, walking at a usual pace. This test, in addition to assessing the walking speed, allows estimation of the risk of disability.²⁹ Both the test-retest and the interrater reliability have been shown to be excellent (ICC = 0.89–0.99 and ICC = 0.97, respectively).³⁰

Sit-Up Power

Sit-up power was assessed by means of the 5-repetition sit-stand test, consisting of standing up and sitting down 5 times from a 43-cm-high armless chair as quickly as possible with no support. Time required to complete the test was recorded (in seconds).³¹ The reliability of this test in adult women has been shown to be excellent (ICC = 0.92).³²

Anxiety

The validated Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale and, specifically, the 7-item anxiety subscale, was used to measure anxiety. A total score of more than 10 points indicates anxiety, and a score ranging from 8 to 10 represents a borderline case.³³ It has shown excellent reliability (ICC = 0.85).³⁴

Depression

Depression was evaluated by the validated Spanish version of the Beck Depression Inventory-Second Edition,³⁵ a 21-item self-report inventory that has been shown to accurately measure the severity of depression in patients with chronic pain. Cutoff scores are: 0 to 13: minimal depression; 14 to 19: mild depression; 20 to 28: moderate depression; and 29 to 63: severe depression.³⁵ It has shown good reliability (ICC = 0.73–0.86).³⁶

Stress

Stress was assessed with the Perceived Stress Scale-10, a self-report instrument with 10 items in which higher scores indicate a higher perceived stress. It has been validated for the

Spanish population, and its reliability has been proven to be excellent (ICC = 0.82).³⁷

Satisfaction

The Spanish version of the Satisfaction with Life Scale was used to address the cognitive perception of well-being.³⁸ This scale is composed of 5 items about satisfaction with life, 3 related to the present, 1 to the past, and 1 to the future. The total score ranges from 5 (low satisfaction with life) to 35 (high satisfaction). An intermediate score would correspond to 20 points. It has been proved reliable, with an ICC between 0.79 and 0.89.³⁹

Intervention Procedures

Participants were randomly allocated to 2 different interventions and a control group. Treatments were applied by 2 physical therapists with more than 4 years of experience in physical exercise and TMS. The setting was the same for all groups (ie, the FIVAN rehabilitation clinic). In order to enhance the therapeutic alliance, both physical therapists who carried out interventions and the one who performed the outcome assessments stayed in the room either during all treatment sessions or during the measurement of outcomes, respectively. During this time, verbal interaction between the therapist and participant was encouraged by means of active listening, tone of voice, and nonverbal behaviors to maintain the same optimal patient-clinician relationship.⁴⁰ Participants were not receiving any other rehabilitation or pain treatment intervention as part of the study protocol. Because FM constitutes a chronic syndrome whose main symptom is pain, baseline medication was allowed. However, participants were asked to maintain their usual dosage of medication throughout the study.

TMS

Participants assigned to this group received 10 sessions of HF-TMS divided into 2 consecutive weeks (5 sessions per week), each 20 minutes long, based on previous studies.^{15,17,41} A magnetic stimulation was applied using a Neuro-MS/D transcranial magnetic stimulator (Neurosoft, Ivanovo, Russia) with a figure-of-eight-shaped coil. The coil was tangentially placed on the skull in an anteromedial direction at an angle of 45 degrees to the sagittal plane above the M1 in the left hemisphere.^{15-17,41} To target M1 location, we followed the standard TMS procedure based on the determination of the "hand motor hot spot," which is the scalp position where TMS generates the largest motor evoked potentials in hand muscles.⁴² Each session consisted of 60 trains of 5-second pulses, with 50 stimuli of each train with a frequency of 10 Hz^{15-17,41} and an interval of 15 seconds between each train, giving a total of 3000 pulses. The stimulation intensity used was 80%^{15,17,41} of the rest motor threshold. The rest motor threshold was determined using TMS_MTAT_2.0.1 software (<http://www.clinicalresearcher.org/software.htm>), which allowed, using a manufacturer's algorithm, setting of the number of repetitions needed and selection of those where at least 50 μ V was obtained, in the first dorsal interosseous of the right hand.

Low-Intensity PE Program

Participants in this group were enrolled in low-intensity PE composed of sixteen 60-minute sessions, 2 sessions per week. Exercise sessions were conducted in small groups (ie, 7 to 9

participants) and divided into 3 parts: a 10-minute warm-up, 40 minutes of training, and 10 minutes of cooldown. Training included a combined endurance and coordination protocol based on previous studies from our group.^{11,43}

The first 4 sessions were designed to familiarize participants with the exercise in a progressive way. These sessions included walking for 15 minutes at a comfortable speed, and strengthening program of the upper and lower limbs with a set of 10 exercises with 10 repetitions each for 25 minutes. To determine the external load, we used the Borg CR-10 to ensure that participants perceived a weak effort (ie, 1 to 2 categories).⁴⁴ Further, whole body coordination exercises were performed, like flexing heels up and down, sitting down and getting up from a chair, stepping up and down, and throwing and catching a ball.

From the fifth session, a moderate effort was allowed (ie, 3 to 4 categories in the Borg CR-10). Participants were instructed to perform as many repetitions as possible during 1 minute of each exercise; normally, repetitions ranged from 15 to 25, according to the 2014 Guide for the prescription of physical exercise of the American College of Sport Medicine for endurance training.⁴⁵ In this phase, coordination exercises were maintained. Throughout the intervention period, participants recorded their level of pain according to the visual analog scale before and after each session. The session ended if patients reported severe pain (ie, ≥ 7.5 on the visual analog scale).⁴⁶

Control Group

No therapy was applied to the participants assigned to this group. They were asked to perform their usual routines.

Statistics

The inferential analyses were performed using 2-way mixed multivariate analysis of variance (MANOVA), with 2 factors. One between-subject factor (group) with 3 categories (PEG, TMSG, and CG) and 1 within-subject factor (treatment) with 2 categories (T0 and T1). Post hoc analysis was conducted using the Bonferroni correction, and the effect size was calculated using Cohen *d*. We only reported effect size when significant effect of the factors was achieved ($P < .05$). Further, we compared the effectiveness (changes between T1 and T0) of the PE and HF-TMS with an independent *t* test when significant changes were achieved in each group. Comparisons between groups of age, weight, height, time since diagnosis, and level of pain at baseline were conducted using a 1-way MANOVA. Assumption of normality and homoscedasticity were checked with Shapiro-Wilk and Levene tests, respectively. Further, we compared the type of medication intake (ie, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, benzodiazepines, antidepressants, etc.) and work status at baseline among groups using χ^2 tests. Type I error was established as less than 5% ($P < .05$).

All statistical analyses were performed with SPSS v.24 (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Participants

Forty-nine participants were randomly allocated to the treatment groups (16 in PEG, 17 in TMSG, and 16 in CG) and all of them completed the study (Fig. 1). The mean (SD) age

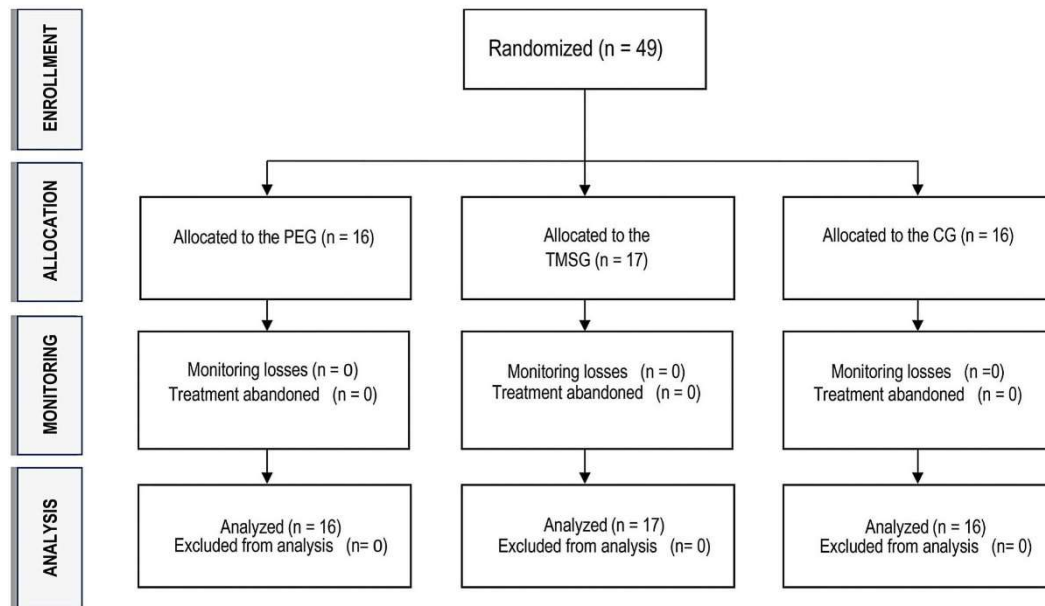


Figure 1. Flowchart according to CONSORT Statement for the Reporting of Randomized Trials. CG = control group; PEG = physical exercise group; TMSG = transcranial magnetic stimulation group.

for the participants was 53.06 (8.40) years for the PEG, 50.47 (8.90) years for the TMSG, and 55.13 (7.35) years for the CG. There were no statistically significant differences in age, weight, height, perceived pain, and time since diagnosis among groups ($P > .05$; data not shown). Therefore, the mean (SD) values of those variables for all groups altogether were 52.84 (8.31) years, 73.07 (16.26) kg, 1.61 (0.06) m, 5.98 (1.97) points, and 8.47 (6.32) years, respectively. Results of the categorical data analyses showed that medication intake was similar among groups ($P > .05$; data not shown). Further, groups showed similar proportions of employed participants (55.40% of participants employed; $P > .05$).

Effectiveness of the Treatment

Pain and Impact of FM

Table 1 shows that perceived pain significantly improved only in the TMSG, with an average decrease of 4.12 points. However, average PPT significantly improved in both the TMSG and PEG, with an average increase of 0.72 (95% CI = 1.02–0.43) and 0.32 (95% CI = 0.63–0.02) kg/cm², respectively. Regarding FM impact, both groups significantly improved FIQR total score (average difference of 38.09 [95% CI = 46.61–29.57] points for TMSG; and 9.98 [95% CI = 1.20–18.76] points for PEG) and overall FM impact (average difference of 8.70 [95% CI = 6.16–11.25] points for TMSG; and 3.18 [95% CI = 0.56–5.81] points for PEG), with the improvements in the TMSG being significantly larger than those obtained in the PEG. Specifically, the larger significant improvements of the TMSG showed a high effect size for FIQR total score ($P < .05$; $d = 1.12$) and overall FM impact ($P < .05$; $d = 1.07$). However, only the TMSG achieved statistically significant changes in their symptoms and perceived physical function after treatment, with decreases of 20.21

(95% CI = 15.76–24.65) and 9.1 (95% CI = 6.39–11.96) points, respectively. There were no significant changes in the CG ($P > .05$).

Physical Conditioning

Endurance and functional capacity significantly improved in both the PEG and TMSG, as indicated by an increase in the distance covered in the 6MWT, gait velocity, and power after treatment (Fig. 2). Perceived fatigue during the 6MWT significantly improved only in the TMSG. There were no significant changes in the CG ($P > .05$). Furthermore, no significant differences in the achieved improvements were observed between groups ($P > .05$).

Emotional Status

Anxiety, depression, and stress significantly decreased after both interventions, whereas the CG did not experience any significant change in any of those variables (Fig. 3). Regarding satisfaction, scoring in all groups below the 20 points considered an average satisfaction did not change after any of the interventions ($P > .05$). Furthermore, the improvements achieved by the TMSG were significantly larger for depression and stress than those observed in the PEG ($P < .05$).

Discussion

This study addressed the effectiveness of HF-TMS on pain, FM impact, and physical and emotional status compared with low-intensity PE in women with FM. As expressed in our results, both treatments were effective in increasing the average pressure pain threshold, but only HF-TMS reduced perceived pain intensity. In the same line, both interventions improved FM impact but only HF-TMS improved the

Table 1. Effects of Low-Intensity Physical Exercise and Transcranial Magnetic Stimulation on Pain and Impact of Fibromyalgia^a

Variables	PEG (n = 16)			TMSG (n = 17)			CG (n = 16)		
	T0	T1	Effect Size	T0	T1	Effect Size	T0	T1	Effect Size
Perceived pain	6.13 (2.22)	5.38 (2.16)	0.34	6.18 (2.01)	2.06 (1.34) ^b	1.96	5.63 (1.75)	5.5 (2.25)	0.07
Average PPT	1.75 (0.98)	2.07 (1.03) ^b	1.06	1.95 (1.23)	2.67 (1.96) ^b	0.76	1.76 (0.42)	1.50 (0.59)	0.66
FIQR total score	71.47 (14.21)	61.49 (17.65) ^b	0.65	70.69 (15.58)	32.60 (20.49) ^b	1.64	62.44 (17.33)	67.07 (15.87)	0.32
FIQR overall impact	14.31 (4.08)	11.13 (4.96) ^b	0.70	13.76 (4.94)	5.06 (4.92) ^b	1.44	11.69 (5.08)	12.56 (4.76)	0.17
FIQR symptoms	37.09 (5.30)	32.91 (8.75)	0.55	37.59 (8.17)	17.38 (9.55) ^b	1.62	33.19 (9.23)	35.09 (6.91)	0.25
FIQR physical function	20.06 (6.23)	17.46 (5.16)	0.54	19.33 (5.22)	10.16 (6.81) ^b	1.25	17.56 (7.28)	19.42 (6.03)	0.37

^aData are shown as mean (SD). CG = control group; FIQR = Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire; PEG = physical exercise group; PPT = pressure pain threshold; T0 = pretreatment assessment; T1 = posttreatment assessment; TMSG = transcranial magnetic stimulation group. ^bSignificant differences between times ($P < .05$); effect size is computed with Cohen d , and effect size of non significant differences were marked in bold.

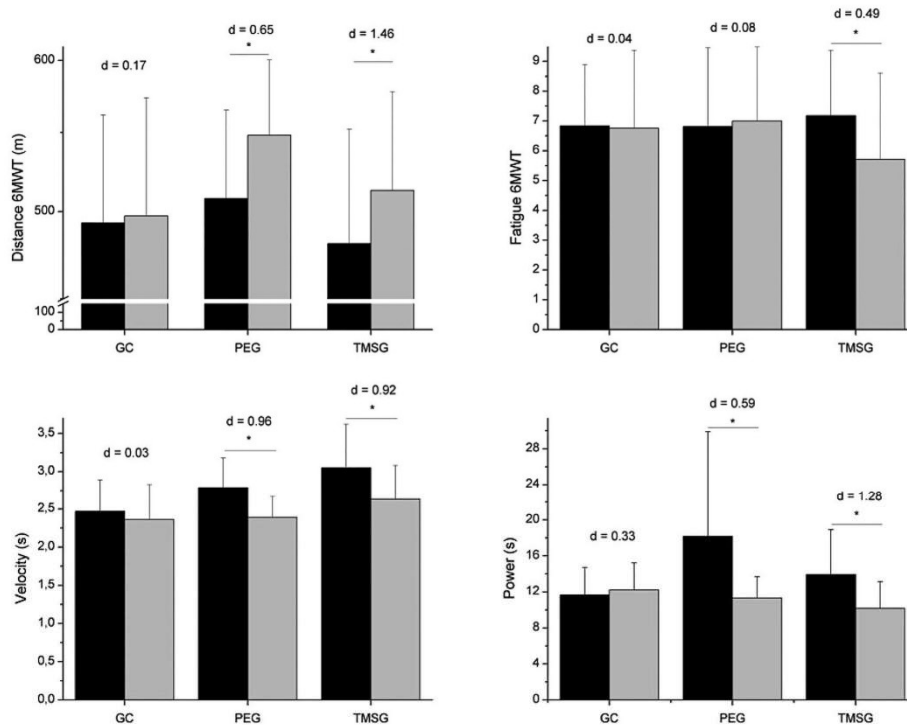


Figure 2. Treatment effects on physical conditioning-related variables. Bars and error bars represent means and SDs. Gray bars display pretreatment data, and black bars show posttreatment data. *Significant differences between assessments ($P < .05$); effect size is computed with Cohen d . CG = control group; PEG = physical exercise group; TMSG = transcranial magnetic stimulation group.

subjective perception of functional status and symptoms. Further, both interventions had similar effects on the objective physical status, as measured by the covered distance, gait velocity, and sit-up power, with the exception of fatigue, which was only improved (ie, reduced) in the TMSG. Finally, emotional status (ie, anxiety, depression, and stress) improved with both interventions, although significantly

larger improvements were obtained with HF-TMS. However, satisfaction did not improve with any of the interventions.

Pain constitutes the main symptom in people with FM,¹⁸ because they experience a generalized body pain and a lower PPT in several muscles.^{47,48} Our results show that both interventions impacted positively on PPT, with a large significant difference in the PEG ($d = 1.06$) and a medium-large effect

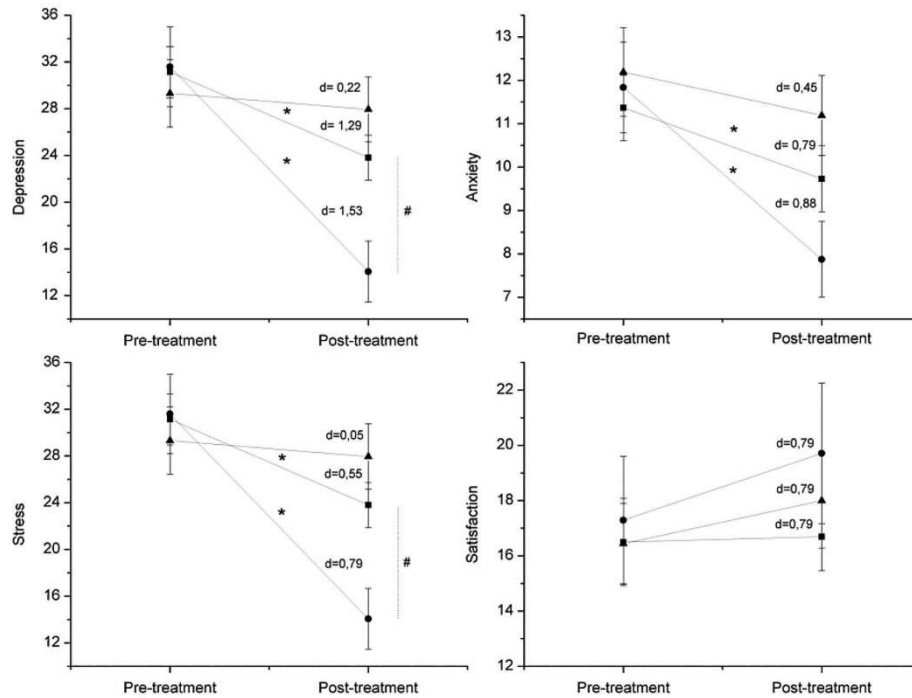


Figure 3. Treatment effects on emotion-related variables. Triangles represents control group, squares represent physical exercise group (PEG), and circles represent the high-frequency transcranial magnetic stimulation group (TMSG). *Significant differences between the pre- and posttreatment assessments in each group ($P < .05$); #significant differences in treatment changes between the TMSG and PEG. Effect size is computed with Cohen d .

in the TMSG ($d = 0.76$). The increase of PPT after PE may be due to the well-documented exercise-induced hypoalgesia, that is, the decrease in sensitivity to painful stimuli, with variable duration, after aerobic, resistance, or isometric exercise. This phenomenon has been attributed to the activation of the endogenous opioid system during exercise, yet the biological mechanisms are not fully understood.⁴⁹ Another reason may be the achievement of better physical conditioning after the exercise.⁵⁰ In line with our results, previous studies have reported an increase of PPT in people with FM after PE interventions.^{51,52}

HF-TMS, however, achieved a further improvement in the perceived pain intensity ($d = 1.96$). A previous study concluded that the pain reduction mechanism derived from TMS may differ from that of PE. In particular, the analgesic effects of TMS may involve pain modulation systems of the diencephalon and/or descending tracts from the brainstem to the spinal cord,⁵³ although other mechanisms such as changes in intracortical inhibitory mechanisms have also been suggested.⁵³ Similarly to our results, previous studies have reported significant decreases in pain intensity after TMS.^{16,41,54}

Further, we evaluated the interventions' effects on the impact of FM in the participants' quality of life, usually altered because of pain. When the FIQR total score and the overall impact subscale were analyzed, we observed significant improvements after both interventions, with improvement being significantly greater in the TMSG ($d = 1.64$ vs $d = 0.65$). Moreover, when the symptoms

and function subscales were analyzed, only the TMSG achieved significant and large improvements ($d > 0.08$). This result is supported by the study conducted by Boyer et al, in which an increase in the right limbic metabolism, achieved by HF-TMS of the left M1 area, was related to improvements in the experienced symptoms measured with FIQ.⁵⁵ The improvement in the functional capability perception achieved only in the TMSG may be related to the decrease in their perceived pain intensity (reached only in our TMSG), because previous studies have described a strong inverse correlation between functional status and pain.⁵⁶ This result is of particular interest, because subjective perception of functional capacity and symptoms may, in turn, impact on actual functional activity and therefore on physical conditioning.⁵⁷

The benefits we obtained for the total score of FIQR are in line with those obtained in previous studies, although we obtained a larger magnitude (38.09 vs a range from approximately 11.5 to 16.5).^{16,41,54,58} This could be due to the fact that most previous studies^{16,41,58} used protocols in which lower pulses per session were applied (1200-2000 compared with our 3000). Only Short et al used a protocol in which larger intensity and number of pulses were applied, although not in M1 but in the DLPFC.⁵⁴

Regarding physical conditioning, we found that 3 out of 4 variables related to physical function improved similarly with both interventions (ie, distance covered in a 6MWT, gait velocity, and sit-up power). There is strong evidence that PE is effective in improving physical conditioning.⁵⁹ It has been

suggested that the beneficial effects of exercise in people with FM might be related to the ability of PE to induce changes in oxygen kinetics at both the cardiopulmonary and muscular level.⁶⁰

To our knowledge, this is the first study that objectively evaluates the effectiveness of TMS on physical function in women with FM. This is of importance because it has been suggested that physical fitness should be considered an additional element in the diagnosis and prognosis of FM.⁶¹ As previously reported, HF-TMS improves cortical excitability, particularly by increasing the intracortical modulation associated with analgesic effects.¹⁵ The increased excitability is produced not only at the stimulated cortex but also at the corticospinal tract because modulation affects other cortex and subcortex areas.^{62,63} In fact, several studies conducted in people with stroke have demonstrated a beneficial impact of HF-TMS applied in M1 on motor evoked potentials and several physical tests.^{64–66} This suggests that this type of intervention may improve motor control without volitional muscle activation.

Related to physical status, fatigue is also an important and disabling symptom of FM.⁶⁷ We observed no benefit on perceived induced fatigue during the 6MWT after our PE program, which may be due to the particular characteristics of our PE program, which was continuously adapted to the fatigue felt by the patients to ensure a low-to-moderate physical effort and may have elicited limited adaptive responses to fatigue stress. In contrast, TMS significantly improved the perception of fatigue after the completion of the 6MWT test, obtaining a medium effect size, similarly to previous studies conducted with a TMS treatment approach in people with FM.^{15,16} This may be due to the relationship between changes in fatigue and intracortical facilitation.⁸ In this line, a review conducted by Lefaucheur et al⁶⁸ concluded that TMS applied in the M1 area seemed more effective in reducing fatigue than TMS at other brain sites like the DLPFC.

Finally, regarding emotional status variables, our results show that both interventions were effective in reducing anxiety, stress, and depression, achieving a medium effect size for the first two and a high effect size for the third. However, HF-TMS was significantly more effective than PE in improving depression and stress. However, none of them improved satisfaction with life in women with FM.

It is well known that practicing PE in healthy people improves not only physical health but also mental health.⁶⁹ Concretely, in people with FM, practicing moderate exercise has been shown to decrease depression, anxiety,⁵⁹ and stress,⁷⁰ which may be attributed to its beneficial impact on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis function and concentrations of serotonin and dopamine biomarkers,⁷¹ which are altered in people with FM.⁷²

Interestingly, our study shows that TMS is significantly more effective than PE in improving depression and stress. This may be due to the association of an interhemispheric asymmetry of frontal brain activation with depression, which implies a hypoexcitability of the left hemisphere and hyperexcitability of the right hemisphere.⁷³ HF-TMS applied in the motor cortex has proved effective in contributing to the restoration of balance, increasing cortical activity in the left brain hemisphere,⁷⁴ which may lead to a decrease in depression. In addition, a previous study showed that HF-TMS was effective in alleviating occupational stress,

thus suggesting that HF-TMS on the left DLPFC had stress-relieving and mood-elevating effects.⁷⁵ To the best of our knowledge, this is the first study that reports such beneficial effects on stress by means of the stimulation of M1, instead of the DLPFC. This may be due to the fact that the DLPFC and M1 are functionally linked and at least partially dependent on each other for motor control and complex behavior.^{76,77}

This link between brain regions could explain the improvement also obtained on anxiety. HF-TMS on M1 also resulted in beneficial effects on anxiety, although previous studies suggested that the cortex area related to physiological anxiety expression is DLPFC.⁷⁸

Our results showed that none of the interventions improved perceived satisfaction with life, which may indicate that the aforementioned beneficial effects were not influenced by the participants' cognitive perception of their well-being. Indeed, life satisfaction represents a cognitive judgment and global evaluation of the quality of one's life as a whole.⁷⁹ These therapies, therefore, seem to induce focal improvements that are too subtle to have a broader influence as life satisfaction. For any individual, a number of personality variables and many situational or life circumstance variables influence their judgment of life satisfaction.⁸⁰

Overall, our results indicate that both interventions are effective in improving pain and physical status in women with FM, with TMS achieving greater improvements in the emotional status than PE. This is of clinical importance because although PE may be considered cheaper and easier to implement than TMS, widespread pain and fatigue limits or prevents people with FM from physical effort, thus causing lack of adherence to PE.

Limitations

The main limitation is the small sample size, given the heterogeneity of the syndrome. Furthermore, it would have been interesting to include a follow-up measurement, because long-lasting modulatory effects of TMS have been proposed.¹⁵ Future studies in larger populations and including follow-up measurements should be performed to confirm our findings and the duration of the beneficial effects.

Another plausible limitation is the different durations of the protocols (ie, 2 weeks for TMS and 8 weeks for PE), which may induce changes in the assessment conditions. However, both intervention protocols were chosen based on existing literature. Other possible limitations are the lack of a sham TMS group to rule out placebo stimulation effects, and the lack of neurophysiological or quantitative sensory testing measurements to clarify the analgesic mechanisms of action of the treatment interventions.

Conclusions

Without waiving any of the limitations listed above, PE and HF-TMS are effective in improving average pressure pain threshold, FM impact, and physical and emotional status in women with FM in the short term. However, HF-TMS showed further improvements in perceived pain intensity, subjective perception of functional status, and symptoms. Overall, both interventions achieved similar benefits for physical status whereas emotional status experienced larger benefits with TMS than with PE.

Author Contributions

Concept/idea/research design: M. Ingles, S. Cortés-Amador, P. Serra-Añó
 Writing: M. Ingles, S. Cortés-Amador, N. Sempere-Rubio, P. Serra-Añó
 Data collection: R. Izquierdo-Alventosa, L. Gimeno-Manllech, N. Sempere-Rubio
 Data analysis: P. Serra-Añó
 Providing participants: R. Izquierdo-Alventosa, N. Sempere-Rubio
 Providing institutional liaisons: S. Cortés-Amador
 Consultation (including review of manuscript before submitting): R. Izquierdo-Alventosa, M. Ingles, L. Gimeno-Manllech, N. Sempere-Rubio, P. Serra-Añó

Acknowledgments

The authors thank the participants for taking part in the study.

Ethics Approval

This study was approved by the Universitat de València Ethics Committee (H1548771544856).

Funding

There are no funders to report for this study.

Clinical Trial Registration

This study is part of a larger clinical trial registered on ClinicalTrials.gov, prior to participant enrollment (NCT03801109).

Disclosures

The authors completed the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest and reported no conflicts of interest.

References

- Wolfe F. Criteria for fibromyalgia? What is fibromyalgia? Limitations to current concepts of fibromyalgia and fibromyalgia criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:3–5.
- Maquet D, Croisier J-L, Renard C, Crielaard J-M. Muscle performance in patients with fibromyalgia. *Jt Bone Spine*. 2002;69:293–299.
- Sempere-Rubio N, Aguilar-Rodríguez M, Inglés M, Izquierdo-Alventosa R, Serra-Añó P. Physical condition factors that predict a better quality of life in women with fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:3173.
- Mannerkorpi K, Gard G. Hinders for continued work among persons with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:96.
- Bernik M, Sampaio TPA, Gandarela L. Fibromyalgia comorbid with anxiety disorders and depression: combined medical and psychological treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17:358.
- Bellato E, Marini E, Castoldi F, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat*. 2012;2012:1–17.
- Salerno A, Thomas E, Olive P, Blotman F, Picot MC, Georgesco M. Motor cortical dysfunction disclosed by single and double magnetic stimulation in patients with fibromyalgia. *Clin Neurophysiol*. 2000;111:994–1001.
- Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*. 2010;149:495–500.
- Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:318–328.
- Ambrose KR, Golightly YM. Physical exercise as non-pharmacological treatment of chronic pain: why and when. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29:120–130.
- Espí-lópez GV, Inglés M, Ruescas-Nicolau M-A, Moreno-segura N. Effect of low-impact aerobic exercise combined with music therapy on patients with fibromyalgia. A pilot study. *Complement Ther Med*. 2016;28:1–7.
- Jones KD, Adams D, Winters-Stone K, Burckhardt CS. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988-2005). *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:2–7.
- Dobkin PL, Sita A, Sewitch MJ. Predictors of adherence to treatment in women with fibromyalgia. *Clin J Pain*. 2006;22:286–294.
- Fitzgibbon BM, Hoy KE, Guymer EK, Littlejohn GO, Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation for pain: is it too early to standardise repetitive transcranial magnetic stimulation protocols? *Pain*. 2016;157:1174–1175.
- Mhalla A, Baudic S, de Andrade DC, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain*. 2011;152:1478–1485.
- Altas EU, Askin A, Beşiroğlu L, Tösun A. Is high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left primary motor cortex superior to the stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in fibromyalgia syndrome? *Somatosens Mot Res*. 2019;36:56–62.
- Lee SJ, Kim DY, Chun MH, Kim YG. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fibromyalgia: a randomized sham-controlled trial with 1-mo follow-up. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91:1077–1085.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:319–329.
- Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the Visual Analogue Scale. *Pain*. 1983;16:87–101.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:600–610.
- Walton D, MacDermid J, Nielson W, Teasell R, Chiasson M, Brown L. Reliability, standard error, and minimum detectable change of clinical pressure pain threshold testing in people with and without acute neck pain. *J Orthop Sport Phys Ther*. 2011;41:644–650.
- Assumpção A, Matsutani LA, Yuan SL, et al. Muscle stretching exercises and resistance training in fibromyalgia: which is better? A three-arm randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;54:663–670.
- Farasyn A, Meusen R. Pressure pain thresholds in healthy subjects: influence of physical activity, history of lower back pain factors and the use of endermology as a placebo-like treatment. *J Bodyw Mov Ther*. 2003;7:53–61.
- Salgueiro M, García-Leiva JM, Ballesteros J, Hidalgo J, Molina R, Calandre EP. Validation of a Spanish version of the revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR). *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:132.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–117.
- Pankoff BA, Overend TJ, Lucy SD, White KP. Reliability of the six-minute walk test in people with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2000;13:291–295.
- Soriano-Maldonado A, Ruiz JR, Álvarez-Gallardo IC, Segura-Jiménez V, Santalla A, Munguía-Izquierdo D. Validity and reliability of rating perceived exertion in women with fibromyalgia: exertion-pain discrimination. *J Sports Sci*. 2015;33:1515–1522.
- Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardpulm Rehabil*. 2001;21:87–93.

29. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55:221–231.
30. Chan KS, Aronson Friedman L, Dinglas VD, et al. Evaluating physical outcomes in ARDS survivors: validity, responsiveness and minimal important difference of 4-meter gait speed test. *Crit Care Med*. 2016;44:859–868.
31. Bohannon RW, Bubela DJ, Magasi SR, Wang YC, Gershon RC. Sit-to-stand test: performance and determinants across the age-span. *Isokinet Exerc Sci*. 2010;18:235–240.
32. Goldberg A, Chavis M, Watkins J, Wilson T. The five-times-sit-to-stand test: validity, reliability and detectable change in older females. *Aging Clin Exp Res*. 2012;24:339–344.
33. Ryde-Brandt B. Anxiety and depression in mothers of children with psychotic disorders and mental retardation. *Br J Psychiatry*. 1990;156:118–121.
34. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25:277–283.
35. Sanz J, García-Vera MP, Espinosa R, Fortún M, Vázquez C. Adaptación española del Inventario Para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 3. Propiedades psicométricas en pacientes con trastornos psicológicos. *Clínica y salud*. 2005;16:121–142.
36. Wiebe JS, Penley JA. A psychometric comparison of the Beck Depression Inventory-II in English and Spanish. *Psychol Assess*. 2005;17:481–485.
37. Trujillo HM, Gonzalez-Cabrera JM. Psychometric properties of the Spanish version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Behav Psychol Conduct*. 2007;15:457–477.
38. Vázquez C, Duque A, Hervás G. Satisfaction with life scale in a representative sample of Spanish adults: validation and normative data. *Span J Psychol*. 2013;16:E82.
39. Diener E. *Assessing Well-Being*. Champaign, IL, USA: Springer Netherlands; 2009.
40. Fuentes J, Armijo-Olivo S, Funabashi M, et al. Enhanced therapeutic alliance modulates pain intensity and muscle pain sensitivity in patients with chronic low back pain: an experimental controlled study. *Phys Ther*. 2014;94:477–489.
41. Passard A, Attal N, Benadhira R, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain*. 2007;130:2661–2670.
42. Holmes NP, Tamè L, Beeching P, et al. Locating primary somatosensory cortex in human brain stimulation studies: experimental evidence. *J Neurophysiol*. 2019;121:336–344.
43. Izquierdo-Alventosa R, Inglés M, Cortés-Amador S, et al. 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;17:3634.
44. Borg G. *Borg's Perceived Exertion and Pain Scales*. 1st ed. Champaign, IL, USA: Kinetics Human; 1998.
45. Pescatello LS, Arena R, Riebe D, Thompson PD, editors. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 9th ed. Philadelphia, PA, USA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
46. Boonstra AM, Preuper HRS, Balk GA, Stewart RE. Cut-off points for mild, moderate, and severe pain on the Visual Analogue Scale for pain in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain*. 2014;155:2545–2550.
47. Brietzke AP, Antunes LC, Carvalho F, et al. Potency of descending pain modulatory system is linked with peripheral sensory dysfunction in fibromyalgia: an exploratory study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e13477.
48. Gómez-Perretta C, Triñanes Y, González-Villar AJ, Carrillo-de-la-Peña MT. Evaluation of the accuracy of several symptoms and domains in distinguishing patients diagnosed with fibromyalgia from healthy controls. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:S14–S25.
49. Rice D, Nijs J, Kosek E, et al. Exercise-induced hypoalgesia in pain-free and chronic pain populations: state of the art and future directions. *J Pain*. 2019;20:1249–1266.
50. Soriano-Maldonado A, Ortega FB, Munguía-Izquierdo D. Association of cardiorespiratory fitness with pressure pain sensitivity and clinical pain in women with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2015;35:899–904.
51. Latorre PA, Santos MA, Heredia-Jiménez JM, et al. Effect of a 24-week physical training programme (in water and on land) on pain, functional capacity, body composition, and quality of life in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:572–580.
52. Santos E Campos MA, Párraga-Montilla JA, Aragón-Vela J, Latorre-Román PA, Latorre-Román PA. Effects of a functional training program in patients with fibromyalgia: a 9-year prospective longitudinal cohort study. *Scand J Med Sci Sports*. 2020;30:904–913.
53. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67:1568–1574.
54. Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, et al. Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled pilot study. *Pain*. 2011;152:2477–2484.
55. Boyer L, Douset A, Roussel P, et al. RTMS in fibromyalgia: a randomized trial evaluating QoL and its brain metabolic substrate. *Neurology*. 2014;82:1231–1238.
56. Tekin A, Özdil E, Güleken MD, et al. Efficacy of high frequency [10 Hz] repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in patients with fibromyalgia syndrome: a randomized, double blind, sham-controlled trial. *J Musculoskelet Pain*. 2014;22:20–26.
57. Estévez-López F, Álvarez-Gallardo IC, Segura-Jiménez V, et al. The discordance between subjectively and objectively measured physical function in women with fibromyalgia: association with catastrophizing and self-efficacy cognitions. The al-Ándalus project. *Disabil Rehabil*. 2018;40:329–337.
58. Guinot M, Maindet C, Hodaj H, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and multicomponent therapy in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73:449–458.
59. Sosa-Reina MD, Nunez-Nagy S, Gallego-Izquierdo T, Pecos-Martín D, Monserrat J, Álvarez-Mon M. Effectiveness of therapeutic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1–14.
60. Dinler M, Diracoglu D, Kasikcioglu E, et al. Effect of aerobic exercise training on oxygen uptake and kinetics in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2009;30:281–284.
61. Aparicio VA, Segura-Jimenez V, Alvarez-Gallardo IC, et al. Fitness testing in the fibromyalgia diagnosis: the al-Ándalus project. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47:451–459.
62. Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon C, et al. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res*. 2001;140:453–459.
63. Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur J Neurosci*. 2004;19:1950–1962.
64. Du J, Yang F, Hu J, et al. Effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments. *NeuroImage Clin*. 2019;21:101620.

65. Goh H-T, Chan H-Y, Abdul-Latif L. Aftereffects of 2 noninvasive brain stimulation techniques on corticospinal excitability in persons with chronic stroke: a pilot study. *J Neurol Phys Ther.* 2015;39:15–22.
66. Kim Y-H, You SH, Ko M-H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke.* 2006;37:1471–1476.
67. Vincent A, Benzo RP, Whipple MO, McAllister SJ, Erwin PJ, Saligan LN. Beyond pain in fibromyalgia: insights into the symptom of fatigue. *Arthritis Res Ther.* 2013;15:221.
68. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol.* 2017;128:56–92.
69. Budde H, Wegner M. *The Exercise Effect on Mental Health: Neurobiological Mechanisms.* 1st ed. New York, NY, USA: CRC Press; 2018.
70. Bote ME, Garcia JJ, Hinchado MD, Ortega E. Fibromyalgia: anti-inflammatory and stress responses after acute moderate exercise. *PLoS One.* 2013;8:e74524.
71. Saveanu RV, Nemeroff CB. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatr Clin.* 2012;35:51–71.
72. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin.* 2002;28:389–404.
73. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M. CES-D depression scores are correlated with frontal EEG alpha asymmetry. *Depress Anxiety.* 2001;13:32–37.
74. McIntyre A, Mirkowski M, Thompson S, Burhan AM, Miller T, Teasell R. A systematic review and meta-analysis on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation for spasticity post-stroke. *PM R.* 2018;10:293–302.
75. Kim YI, Kim SM, Kim H, Han DH. The effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on occupational stress among health care workers: a pilot study. *Psychiatry Investig.* 2016;13:622.
76. Rowe JB, Siebner HR. The motor system and its disorders. *NeuroImage.* 2012;61:464–477.
77. Cao N, Pi Y, Liu K, et al. Inhibitory and facilitatory connections from dorsolateral prefrontal to primary motor cortex in healthy humans at rest—an rTMS study. *Neurosci Lett.* 2018;687:82–87.
78. Balderston NL, Beydler EM, Roberts C, et al. Mechanistic link between right prefrontal cortical activity and anxious arousal revealed using transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45:694–702.
79. Pavot W, Diener E. Review of the Satisfaction with Life Scale. *Psychol Assess.* 1993;5:164–172.
80. Pavot W, Diener E. The Satisfaction with Life Scale and the emerging construct of life satisfaction. *J Posit Psychol.* 2008;3:137–152.

