

EL EFECTO DE LA CRIOTERAPIA EN LA FIBROMIALGIA: UN ENSAYO CLÍNICO ALEATORIO REALIZADO EN UNA CABINA DE CRIOSAUNA

Resumen

La evidencia del tratamiento sintomático de la fibromialgia (FM) es muy baja. La crioterapia de cuerpo entero (WBC) modula diferentes neurotransmisores, que podrían tener un papel en el alivio del dolor y podrían ejercer un efecto en la FM. Nuestro objetivo era evaluar la eficacia de la CBC para el control del dolor y el impacto de la enfermedad en la FM. Para ello realizamos un ensayo abierto, aleatorio y cruzado de cabina Cryosense Tel" en reposo. Se cogieron consecutivamente pacientes con FM según los criterios de la ACR en consultas generales. Los criterios de valoración del ensayo fueron el cambio (A) en el dolor después de 2 y 4 semanas, medido por una escala visual analógica (EVA), la carga de la enfermedad (A), evaluada por el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ), y la gravedad de la FM, medida por el Índice Combinado de Gravedad de la Fibromialgia (ICAF). Las diferencias dentro del grupo, los efectos de la secuencia y el periodo se probaron con la t de "Student" o con la U de Mann-Whitney. Se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple para ajustar el efecto según las diferencias iniciales entre los grupos. Se incluyeron sesenta pacientes en el ensayo. Se observó un efecto de período, con; efecto residual de WBC; por lo tanto, sólo se analizaron los resultados de la primera secuencia. Las puntuaciones de dolor AVAS, AFIQ y AICAF fueron significativamente mayores en el grupo WBC después del primer período (3,0 frente a 0,3 en el dolor AVAS; 32,1 frente a 0,4 en el AFIQ; 13,7 frente a 0,07 en el AICAF; todas ellas $p < 0,001$), y se confirmaron tras el ajuste:

En conclusión, el WBC con una cabina Cryosense TCT puede ser una terapia de ayuda útil para la FM; se justifican más estudios sobre el efecto a largo plazo y en comparación con otras terapias físicas.

Registro del ensayo NCT03425903.

Palabras clave: Fibromialgia. Ensayo clínico. Terapia con frío.

Introducción

La fibromialgia (FM) es un síndrome caracterizado por un dolor musculoesquelético generalizado, hiperalgesia y alodinia. El dolor musculoesquelético suele ir acompañado de fatiga, problemas de sueño, ansiedad y depresión, parestesias, rigidez articular, dolor de cabeza, sensación subjetiva de hinchazón/ tumefacción, dificultades de concentración y deterioro de la memoria, entre los síntomas inexplicables. La FM tiene una etiopatogenia elusiva; es muy probable que factores genéticos y ambientales, no exclusivos de la FM [3], determinan una persistente disfunción de los sistemas que modulan el dolor, como hiperexcitabilidad central nociceptiva -o amplificación- y una respuesta inhibitoria reducida. Un individuo puede desarrollar un cuadro de FM a partir de diferentes vías, incluyendo traumatismo, trastornos del sueño o una respuesta neuroendocrina alterada respuesta al estrés [5, 6, 8], lo que hace difícil desentrañar si la FM conduce a la constelación de síntomas o viceversa.

El curso natural de la FM es crónico y fluctuante, que llega a ser incapacitante en algunos individuos, con un efecto devastador en la vida de las personas, afectando a su capacidad

para trabajar y realizar actividades cotidianas, así como sus relaciones con la familia y los amigos. La limitación en la realización de actividades de la vida diaria, junto con su elevada prevalencia - afecta al 2% o más de la población y hace que la FM sea un problema de salud de primera magnitud que impone una gran carga económica para la sociedad.

Aunque hay varios fármacos y otras medidas no farmacológicas de la fibromialgia, por el momento no existe una cura definitiva. Algunos fármacos actúan sobre los mecanismos patogénicos, de procesamiento del dolor, mientras que la mayoría de las medidas no farmacológicas, así como otros fármacos proporcionan principalmente un alivio sintomático.

Los expertos recomiendan centrarse en la educación del paciente y en las alternativas no farmacológicas como tratamiento inicial, seguidas de terapias psicológicas y analíticas a medida. ---de la terapia psicológica, analgésicos o moduladores del sueño, o terapias multimodales o la rehabilitación multimodal en el último paso [12]. Debido a la limitada eficacia de las opciones terapéuticas, los pacientes suelen buscar ayuda en terapias alternativas, como la acupuntura, la biorretroalimentación, la quiropráctica, la hipnosis, la estimulación transcraneal directa", etc.

La **crioterapia** se refiere a la aplicación de frío como agente terapéutico para el alivio del dolor, un remedio muy utilizado en los traumatismos relacionados con el deporte, debido a su capacidad para disminuir la reacción inflamatoria, incluido el edema.

Las compresas frías han sido ampliamente aceptadas para el tratamiento del dolor musculoesquelético, a pesar de las moderadas pruebas de su eficacia [15].

[15]. La crioterapia integral (CBC) consiste en la exposición a un aire seco extremadamente frío en una cámara o cabina - o cabina durante cortos periodos de tiempo (entre 2 y 5 minutos) [16] . La WBC reduce la inflamación y produce analgesia a través de procesos neuro reflexivos mediante la disminución de la temperatura de la piel, por lo que se ha probado como técnica de recuperación tras el ejercicio [16], y en enfermedades reumáticas e inflamatorias, como la artritis reumatoide [17] y la espondilitis anquilosante [18].

La quimioterapia induce muchas reacciones fisiológicas en el organismo, con un aumento de los glóbulos blancos , citoquinas antiinflamatorias, ACTH, beta-endorfinas, cortisol y catecolaminas. Otros posibles mecanismos de acción de la crioterapia se han postulado e incluyen la inunoestimulación debido a la respuesta de la noradrenalina al frío, la reducción del dolor a través de la alteración de la conducción nerviosa, un aumento el nivel del estado antioxidante total del plasma y la mejora de la función inmunitaria [19].

La actividad muscular y la inflamación producen oxidantes en el espacio intercelular con consecuencias de daños en las membranas y más inflamación en un círculo vicioso. Mediante la reducción de la inflamación, se ha sugerido que el frío reduce la producción de oxidantes,[19].

La reducción del dolor en la FM produce una reacción en cadena, desencadenando la mejora del estado de ánimo, lo que a su vez conduce a mejor adaptación al dolor y la facilitación de las actividades físicas, lo que pueda justificar, que se prueben terapias que puedan reducir el dolor sin perjudicar al paciente. El ejercicio produce el mayor efecto sobre el dolor en la FM [20], pero el dolor y la fatiga tras el esfuerzo es una característica destacada en la FM. Por este motivo, el ejercicio de baja intensidad se utiliza como terapia principal [21] y, en este contexto, se puede justificar la terapia adyuvante para el dolor muscular, como la terapia de frío.

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

Métodos

Se trata de un ensayo aleatorio, abierto y cruzado de 3 semanas de duración: (7 semanas en ambos periodos incluidos) para probar la eficacia de la CMB como terapia adyuvante para el control del dolor y el impacto de la enfermedad en pacientes con FM. El protocolo y los materiales del estudio

El protocolo y los materiales del estudio fueron aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Puerta de Hierro de Madrid (TIME-CRY-2015-01, VO4 JULIO 2016-Reunión 2016-07-11).

Los pacientes que se eligieron, fueron reclutados de forma consecutiva en los consultorios participantes de las consultas generales. Los criterios de selección incluyeron: edad entre 25 y 80 años; diagnóstico de FM según criterios ACR [2]; más de 1 año desde el diagnóstico; falta de respuesta o respuesta parcial al tratamiento previo; en caso de mujeres, compromiso de no quedarse embarazadas durante el estudio. Los participantes fueron excluidos si tenían comorbilidad cardiovascular o psiquiátrica, intolerancia al frío, cambios de tratamiento farmacológico o no farmacológico durante el estudio -incluidos los cambios de tratamiento en la línea de base- o una temperatura corporal superior a 37,5 °C.

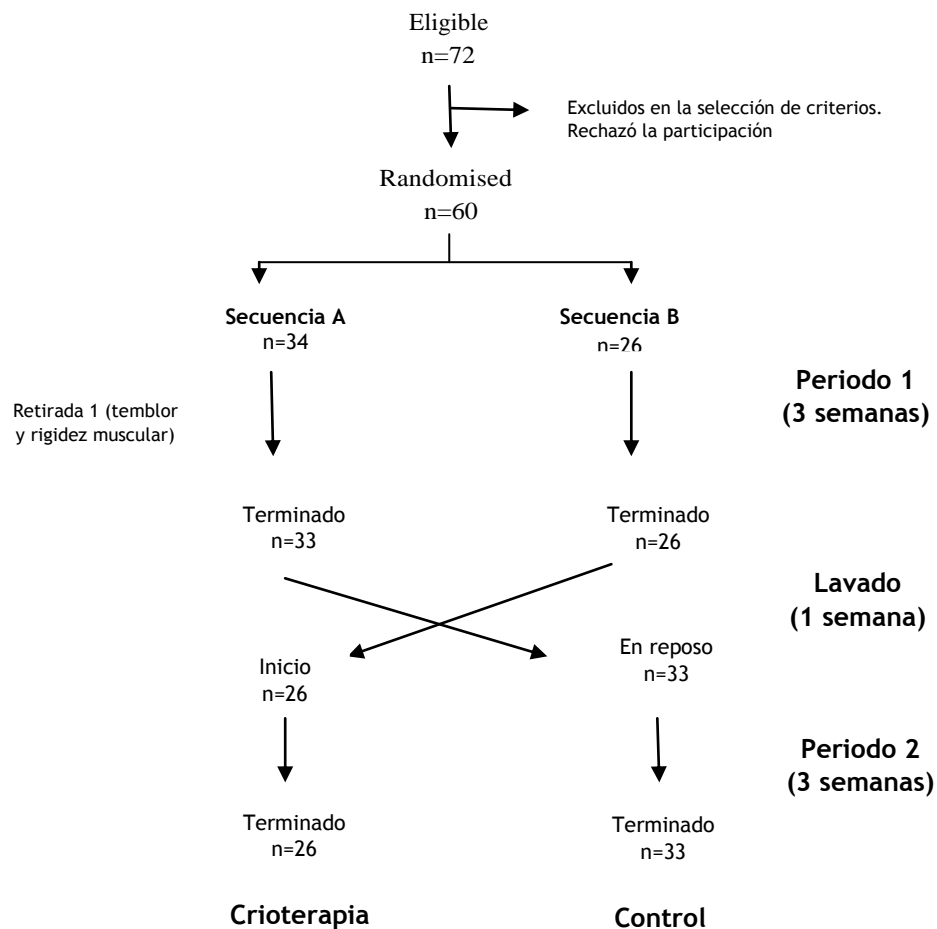
Tras la inclusión, los sujetos fueron asignados aleatoriamente a una secuencia que comenzaba por el CMB o el control utilizando un esquema de aleatorización generado a través del sitio web <http://www.randomizat.com> [23].

Los pacientes del grupo WBC fueron tratados en días alternos durante 3 semanas. En cada sesión, los pacientes fueron introducidos en cabinas Cryosense TCTrm durante 3 min, donde las temperaturas alcanzaban los -196 °C, el punto de evaporación del nitrógeno líquido. Después de diez sesiones, los pacientes se sometieron a un período de lavado de una semana para eliminar cualquier posible efecto residual de la aplicación anterior de WBC. Posteriormente, se invirtieron los grupos; los que fueron tratados inicialmente con WBC G AA se hacían controles y viceversa (Fig. 1). Además, los pacientes mantuvieron el tratamiento actual (analgésicos de forma regular) sin modificaciones durante la duración del estudio.

Los criterios de valoración principales del ensayo fueron los cambios en el dolor, evaluados mediante una escala analógica visual (EAV) de 10, y en el impacto de la enfermedad, evaluado por el test de Fibromialgia evaluado por el Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ) [24]. Como criterio de valoración secundario, se comprobaron los cambios en la gravedad de la enfermedad, evaluados por el Índice Combinado de Gravedad de la Fibromialgia (ICAF) [25], y en el SF-36.

El FIQ es un cuestionario autoadministrado que evalúa la capacidad para realizar tareas musculares de gran envergadura, la dificultad para trabajar dolor, fatiga, cansancio matutino, rigidez, ansiedad y depresión.

Fig. 1. Diagrama de flujo de los participantes



Contiene diez ítems con un rango de puntuación de 0 a 100, donde una mayor puntuación indica un mayor impacto.

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

Todos los pacientes fueron evaluados después de 22 y 50 días desde el inicio del periodo - visitas 3 y 6, correspondientes a la evaluación del primer y segundo periodo, respectivamente- (véase la Tabla 1 en el material suplementario para un resumen de los procedimientos y evaluaciones del estudio).

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

Análisis estadístico

Se consideró que una muestra del tamaño de 60 participantes era suficiente para detectar una diferencia significativa en el grupo de tratamiento en la EAV del dolor, teniendo en cuenta una tasa de abandono del 20% (potencia del 80% y nivel alfa de 0,05).

La muestra se describió mediante estadísticas de resumen (media y desviación estándar, frecuencias y porcentajes).

Tabla 1. Características iniciales por grupo de tratamiento

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

Escala visual analógica VAS, cuestionario abreviado SF-36, índice combinado de gravedad de la fibromialgia ICAF. FIQ cuestionario de impacto de la fibromialgia.

Tabla 2. Grupo, diferencias por tiempo.

	Grupo	Dolor VAS	Valor p	FIQ total	Valor p	ICAF	Valor p
V1	Intervención	7.3 ± 1.3	< 0.0001	73.8 ± 13.4	0.792	49.7 ± 1.5	< 0.0001
V2		5.1 ± 2.1		48.9 ± 18.7		-	
V3		4.4 ± 1.9		41.6 ± 20.4		36.0 ± 10.1	
V1	Control	6.6 ± 1.5	0.629	64.1 ± 15.7	0.792	44.6 ± 8.9	0.939
V2		6.3 ± 2.1		-		-	
V3		6.3 ± 2.3		63.6 ± 16.4		44.7 ± 8.5	

Visita V, escala visual analógica VAS, cuestionario de impacto de la fibromialgia, FIQ, índice combinado de gravedad ICAF de la fibromialgia

*Resultados presentados como desviación estándar media

El objetivo de los modelos de regresión multivariante con respecto a el control de residuos, el posible efecto de confusión de aquellas variables y que mostraron diferencias de base entre los grupos debido a una aleatorización desequilibrada. Por lo tanto, en el primer modelo (saturado) se introdujeron todas aquellas variables con significado basal significativa (Tabla 1).

Sin embargo, la eliminación sucesiva de las variables sin la confundir el efecto de la asociación entre la medida de resultado y el grupo de estudio, con el fin de obtener un modelo más parco que se ajustara mejor a un tamaño de la muestra. Los modelos finales son los que se muestran en la Tabla 4.

Los resultados obtenidos confirmaron la diferencia significativa en la EAV del dolor ($f_{1,34} = 2,56$), la puntuación del FIQ ($F_{3,29,7} = 29,7$) y el ICAF ($F_{9, n.s.}$), independientemente de los valores basales. Por último, los modelos explicaron el 45,5% de la variable del dolor de la EVA, El 54,3% de la variable de la puntuación del AFIQ y el 47,6% de la variable del AICAF (Tabla 4).

Acontecimientos adversos

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

Tabla 3. Efecto del tratamiento sobre los puntos finales del ensayo y los resultados secundarios: primer periodo (V1-V3)

	Total (n=60)	Crioterapia (n=34)	Control (n=26)	Valor p
Dolor VAS	1.8 ± 2.4	3.0 ± 2.3	0.3 ± 1.6	<0.0001
FIQ	18.4 ± 21.9	32.1 ± 18.9	0.4 ± 8.2	<0.0001
ICAF Total	7.7 ± 10.0	13.6 ± 8.9	-0.07 ± 4.6	<0.0001
ICAF (físico)	11.4 ± 13.7	19.5 ± 12.3	0.8 ± 6.1	<0.0001
ICAF (emocional)	5.5 ± 8.3	9.5 ± 8.1	0.3 ± 5.1	<0.0001
ICAF (copia activa)	-1.6 ± 7.3	-4.0 ± 8.0	1.4 ± 5.1	0.002
ICF (copia pasiva)	3.0 ± 9.7	5.4 ± 11.0	-1.3 ± 6.8	0.021
SF-36 Componente físico	-1.1 ± 6.8	-1.7 ± 7.9	-0.4 ± 4.9	0.426
SF-36 componente mental	-3.8 ± 9.1	-5.4 ± 9.6	-1.6 ± 7.9	0.102
SF-36 (funcionamiento físico)	-11.5 ± 17.7	-19.6 ± 16.8	-0.8 ± 12.4	<0.0001
SF-36 (rol físico)	-7.2 ± 36.8	-8.3 ± 43.3	-5.8 ± 26.7	0.819
SF-36 (dolor corporal)	-6.6 ± 23.0	-9.0 ± 29.4	-3.6 ± 9.2	0.327
SF-36 (salud general)	6.6 ± 29.5	9.8 ± 37.2	2.4 ± 14.2	0.291
SF-36 (vitalidad)	-5.7 ± 14.4	0.84 ± 17.4	-2.1 ± 8.3	0.071
SF-36 (funcionamiento social)	-7.3 ± 22.9	-8.8 ± 24.5	-5.3 ± 21.0	0.558
SF-36 (rol emocional)	-23.3 ± 45.6	-40.2 ± 41.7	-1.3 ± 41.6	0.001
SF-36 (salud mental)	-1.5 ± 16.7	0.0 ± 19.7	3.5 ± 11.8	0.393

Los resultados se expresan como cambio o diferencia entre las puntuaciones de las visitas 1 y 3 (primer periodo). Escala visual analógica VAS, cuestionario corto SF-36, índice combinado de gravedad de la fibromialgia ICAF. FIQ cuestionario de impacto de la fibromialgia.

Tabla 4. Efectos de tratamiento ajustado: regresión lineal

Variables	Dolor VAS (V1-V3) (valor p)	FIQ total (V1-V3) (valor p)	ICAF total (V1- V3) (valor p)
Grupo de tratamiento	1	1	1
Control	2.56 (<0.0001)	29.7 (<0.0001)	12.8 (<0.0001)
Crioterapia			
Dolor VAS	0.89 (0.001)		1.16 (0.096)
FIQ		0.21 (0.132)	
ICAF (físico)	-0.10 (0.006)		
ICAF (emocional)			
SF-36 (rol físico)			
SF-36 (dolor corporal)			
SF-36 (salud general)			
SF-36 (vitalidad)			
SF-36 (rol emocional)			
Constante	-0.60 (0.665)	-13.0 (0.166)	-7.70 (0.109)

Cada columna contiene el modelo multivariante. El efecto del tratamiento es el coeficiente beta del grupo de tratamiento (en negrita). R²=45,5% para el dolor VAS; 54,3% para la puntuación FIQ; y 47,6% para el total ICAF

Escala visual analógica VAS. Cuestionario breve SF-36, índice combinado de gravedad de la fibromialgia ICAF. FIQ cuestionario de impacto de la fibromialgia

Discusión

En este estudio, hemos demostrado un efecto significativo de la CMB sobre el dolor, el impacto de la enfermedad y la gravedad en un grupo de pacientes con 17M sintomatología grave y con efectos no deseados.

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

Los mecanismos de acción, de la crioterapia no se conocen bien. Dado que no se ha demostrado que exista un componente inflamatorio en la fibromialgia, se ha postulado que la crioterapia a través de una reducción de los niveles de oxidantes puede reducir el daño muscular y acelerar la recuperación después de la actividad física. Como consecuencia, el dolor y la fatiga puede mejorar sustancialmente reduciendo la sintomatología y la mejora de la función física en estos pacientes. La crioterapia también alivia el estrés mediante la activación de las funciones neuroendocrinas y metabólicas. y se sabe que en los pacientes con fibromialgia el estrés es un componente importante.

El diseño cruzado permite que todos los sujetos que reciben el tratamiento en estudio actúen como su propio control. Este diseño suele ser eficiente, ya que permite un tamaño de muestra más pequeño debido a una menor variabilidad. Sin embargo, nos vimos afectados por las diferencias significativas entre las respuestas del primer y segundo periodo en las dos medidas

de resultado (dolor VAS y total. FIQ).. Es decir, los individuos no volvieron a la situación de partida después de su primer tratamiento.

El período de lavado no fue lo suficientemente largo como para asegurar la desaparición del efecto del tratamiento administrado en el primer periodo. No podíamos prever un resultado tan bueno del CMB. De hecho, basándonos en el estudio anterior de Bettoni et al. [22], esperábamos necesitar sesiones en días alternos, por lo que una semana parecía una duración adecuada, duración del periodo de lavado (tres veces la "vida media").

Los estudios futuros deberían contemplar períodos de lavado más largos en el diseño experimental para disminuir el impacto de los efectos. A pesar de la barrera para incluir el periodo de la evaluación del efecto, las diferencias antes y después de la intervención, incluso tras el periodo de lavado y fase de control, son significativas en el grupo asignado a la intervención en primer lugar, lo que sugiere un efecto residual relevante de la crioterapia. Aunque nunca se puede descartar por completo un efecto placebo en un ensayo sin haberlo comprobado y observado, es muy pronunciado y duradero, lo que merece ser estudiado más a fondo. Además, la consecuencia del efecto de arrastre de la transferencia es que el segundo periodo del grupo asignado inicialmente a la crioterapia no puede añadirse al brazo de control, pero este no es un problema mayor ya que las diferencias eran lo suficientemente grandes como para ser detectadas incluso con un número reducido de pacientes.

Por otra parte, hubo un desequilibrio de la línea de base en uno de los puntos finales; para ello, el uso de modelos de regresión ajustada permitió obtener resultados independientes de la situación basal del paciente. Otra limitación importante de nuestro estudio fue el diseño abierto. No pudimos diseñar una terapia de simulación adecuada con la cabina de WBC, ya que la temperatura por encima de la cual, no hay efecto terapéutico y su uso como placebo es desconocido.

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

Agradecimientos

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

Contribuciones del autor JR-

Diseño del estudio, análisis, verificación, interpretación y redacción. MIT-diseño del estudio, gestión de datos, interpretación y redacción. IS-diseño del estudio, gestión de datos y redacción. JH-Diseño del estudio, gestión de datos y redacción. JS-diseño del estudio, redacción.

Cumplimiento de las normas éticas

Conflicto de intereses Javier Sánchez Alejo: Accionista Tecnología e in-novación Médico-Estética. Javier Rivera: no hay conflictos de intereses. Maria Jose: Tercero: sin conflictos de intereses. Javier Salas: sin conflictos de interés Julio Hernández: sin conflictos de interés. Cryosense es un producto medicinal desarrollado y promovido por Tecnología e Innovación Médico-Estética, S.L.

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

Acceso abierto Este artículo se distribuye bajo los términos de Atribución CREATIVA Común 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso, la distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se dé el debido crédito al autor o autores originales y a la fuente, se facilite un enlace a la licencia Creative Commons, e indique si se han realizado cambios.

Referencias

1. Cabo-Meseguer A, Cerda-Olmedo G, Trillo-Mata JL (2017) Fibromialgia: prevalencia, perfiles epidemiológicos y costes económicos. *Med Clin (Barc)* 149 (10): 441-448
2. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL et al (2010) Diagnóstico preliminar de fibromialgia del El Colegio Americano de Reumatología y medidas de síntomas graves. *Cuidado de la Artritis (Hoboken)* 62 (5):600-610
3. Buskila D, Sarzi-Puttini P (2006) Biología y terapia de la fibromialgia. Aspectos genéticos del síndrome de la fibromialgia. *Artritis Res Ther* 8 (5):218
4. Bellato E, MarineE, Castoldi F, Barbasetti N et al (2012) Síndrome de la fibromialgia: etiología, patógenos, diagnóstico y tratamiento. *Pain Res Treat* 2012: 426130
5. Talotta R, Bazzichi L, Di Franco M, Casale R et al (2017) Un año de revisión 2017: Fibromialgia. *CLin Exp Rheumatol* 35 (Suppl 105 (3):6-12
6. Clauw DJ, Arnold LM, McCarberg BH (2011) La ciencia de la fibromialgia. *Mayo Clin Proc* 86 (9): 907-911
7. Schmidt-Wilcke T, Diers M (2017) Nuevos conocimientos dentro de la fisiología patológica y tratamiento de la fibromialgia. *Biomedicines* 5(2):22
8. McLean SA, William DA, Harris RE, Kop WJ et al (2005) Relación momentánea entre la secreción de cortisol y los síntomas en pacientes con fibromialgia. *Arthritis Rheum* 52(11):3660-3669
9. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A et al (2001) La carga musculoesquelética de las enfermedades más populares en España: resultados de una encuesta nacional. *Ann Rheum Dis* 60(11):1040-1045
10. Rivera J, Rejas J, Esteve-Vives J, Vallejo M et al (2009) Recursos utilizados y costes del cuidado de la salud en pacientes diagnosticados con fibromialgia en España. *Clin Exp Rheumatol* 27 (suppl.56):S39-S45
11. Arnold LM, Choy E, Clauw DJ, Goldenberg DL et al (2016) Fibromialgia y síndromes de dolor crónico: Detallando retos actuales en la materia.

12. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F et al (2017) EULAR Recomendaciones revisadas del acuerdo de fibromialgia. *Ann Rheum Dis* 76 (2):318-328
13. Cash E, Salmon P, Weissbecker I, Rebholz WN et al (2015) Meditación y concienciación para aliviar los síntomas de la fibromialgia en mujeres: resultados aleatorios de una prueba experimental. *Ann Behav Med* 49(3):319-330
14. Ernst E, Fialka V (1994) Congelar el dolor? Reseña de la eficacia de los analgésicos fríos en terapia. *J Pain Symptom Manag* 9(1):56-59
15. Gutiérrez H, Lavado I, Méndez S (2010) Reseña sistemática del efecto analgésico de la crioterapia en el tratamiento del dolor musculoesquelético. *Rev Soc Esp Dolor* 17(5):242-252
16. Rose C, Edwards KM, Sieger J, Graham K et al (2017) Crioterapia en todo el cuerpo como técnica de recuperación después del ejercicio. Reseña de la literatura. *Int J Sports Med* 38 (14):1049-1060
17. Hirvonen HE, Mikkelsen MK, Kautiainen H, Pohjolainen TH et al (2006) Eficacia de las crioterapias para el dolor y actividad de la enfermedad en artritis reumatoide . Un ensayo aleatorio, a ciegas y controlado. *Clin Exp Rheumatol* 24(3):295-301
18. ¿Puede la crioterapia de cuerpo entero con el subsiguiente procedimiento de kinesioterapia en una cámara criogénica cerrada? BASDA1, BASK, y algunos parámetros de movilidad de la columna vertebral y disminuir la intensidad del dolor en pacientes con espondilitis anquilosante Stanek A, Cholewka A, Gadula J, Drzazga Z et al (2015)
19. El papel de los sistemas oxidativos, sistemas inflamatorios y neuroendocrinológico durante el ejercicio, estrés en atletas: implicaciones de la suplementación antioxidante en la adaptación fisiológica durante el entrenamiento físico intensivo. *Sports Med* 45(4):453 Slattery K, Bentley D, (**estrés oxidativo**)
20. Busch AJ, Schachter CL, Overed TJ, Peloso PM et al (2008) Ejercicio para la fibromialgia: una reseña sistemática. *J Rheumatol* 35 (6):1130-1144
21. Jones KD, Adams D, Winters-Stone K, Burckhardt CS (2006) Una reseña comprensiva de 46 ejercicios para el estudio del tratamiento de la fibromialgia (1998-2005). Resultados relacionados con la calidad de la salud
22. Efectos de 15 sesiones consecutivas de crioterapia en el rendimiento clínico de los pacientes fibromiálgicos Bettoni L, Bonomi FG, Zani V, Manisco L et al (2013)
23. Gerard E. Dallal PD (2008) Randomization.com <http://www.randomization.com>. Accessed 15 Nov 2017
24. El Cuestionario sobre el Impacto de la Fibromialgia: una versión validada en español para evaluar el estado de salud en mujeres con fibromialgia Rivera J, González T (2004)
25. Desarrollo de una herramienta de autoevaluación para obtener un índice combinado de gravedad de la fibromialgia. Vallejo MA, Rivera J, Esteve-Vives J (2010)
26. Rivera J, Vallejo MA, Offenbacher M (2014) Clasificación de los pacientes de fibromialgia de acuerdo a su gravedad: la combinación del índice de la gravedad en fibromialgia. *Rheumatol Int* 34(12):1683-1689
27. Allonso J, Prieto L, Anto JM (1995) La versión española de Sf-36 Encuesta de salud (El cuestionario de salud SF-36): un instrumento de medición de resultados clínicos. *Med Cli (Barc)* 104(20):771-776
28. Crioterapia de cuerpo entero en deportistas: de la terapia a la estimulación. Una revisión actualizada de la literatura. Lombardi G, Ziemann E, Banfi G (2017)

29. Cuerpo entero en tratamiento potencial de crio estimulación-potencial beneficioso para mejorar la capacidad antioxidante en hombres sanos - importancia del número de sesiones. Lubkowska A, Dolegowska B, Szygula Z (2012)

30. El efecto del tratamiento prolongado de crio estimulación de cuerpo entero con diferentes sesiones sobre los niveles de citoquinas pro y anti inflamatorias de citoquinas pro y antiinflamatorias en hombres sanos. Lubkowska A, Szygula Z, Chlubek D, Banfi D (2011) Los efectos prolongados de la crio estimulación