

Artículo

Hipertermia leve de cuerpo entero por infrarrojos filtrados con agua Reduce el dolor en pacientes con síndrome de fibromialgia— Un ensayo aleatorizado con control simulado

Jost Langhorst 1.2,* , Anna K. Koch 2.3, Christina Kehm 1.2, Özlem Öznur 1.2, Harald Engler 4 y Winfried Häuser 5

1 Departamento de Medicina Interna e Integrativa, Sozialstiftung Bamberg, 96049 Bamberg, Alemania

2 Departamento de Medicina Integrativa, Facultad de Medicina, Universidad de Duisburg-Essen, 96049 Bamberg, Alemania

3 Departamento de Pediatría, División de Oncología y Hematología, Charité Universitätsmedizin Berlin, Miembro corporativo de Freie Universität Berlin, Humboldt Universität zu Berlin y Berlin Institute of Health, 13353 Berlín, Alemania

4 Instituto de Psicología Médica e Inmunobiología del Comportamiento, Centro de Traslación y Comportamiento Neurociencias, Hospital Universitario Essen, Universidad de Duisburg-Essen, 45147 Essen, Alemania

5 Departamento de Medicina Psicosomática y Psicoterapia, Universidad Técnica de Munich, 81675 Munich, Alemania

* Correspondencia: jost.langhorst@sozialstiftung-bamberg.de; Tel.: 049-951-503-11251; Fax: 0049-951-503-11259

Resumen: La desafiante situación de tratamiento de los pacientes con síndrome de fibromialgia (FMS) requiere opciones de terapia adicionales. Los efectos de la hipertermia de cuerpo entero (WBH) de infrarrojos-A filtrados con agua versus la hipertermia simulada sobre la intensidad del dolor se investigaron en una consulta ambulatoria dentro de un ensayo controlado simulado aleatorizado de dos brazos. $n = 41$ participantes de entre 18 y 70 años con un diagnóstico médico confirmado de FMS fueron asignados al azar a WBH (intervención; $n = 21$) o hipertermia simulada (control; $n = 20$). Se aplicaron seis tratamientos con WBH infrarrojo-A filtrado con agua suave durante un período de tres semanas con al menos un día entre tratamientos. En promedio, la temperatura máxima fue de $38.7\text{ }^{\circ}\text{C}$ por una duración de aproximadamente 15 min. El grupo de control recibió exactamente el mismo tratamiento excepto que una lámina aislante entre el paciente y el dispositivo de hipertermia bloqueó la mayor parte de la radiación. El resultado primario fue la intensidad del dolor medida por el Inventario Breve del Dolor en la semana 4. Los resultados secundarios incluyeron los niveles de citoquinas en sangre y los síntomas centrales relacionados con la FMS y la calidad de vida. La intensidad del dolor en la semana 4 fue significativamente diferente entre los grupos a favor de la WBH ($p = 0,015$). También se encontró una reducción del dolor estadísticamente significativa a favor de WBH en la semana 30 ($p = 0,002$). El infrarrojo A-WBH filtrado con agua suave redujo efectivamente la intensidad del dolor al final del tratamiento y el seguimiento.

Palabras clave: fibromialgia; hipertermia de todo el cuerpo; ensayo controlado aleatorizado; medicina integrativa

Cita: Langhorst, J.; Koch, AK; Kehm, C.;

Öznur, O.; Engler, H.;

Hauser, W. Filtrado con agua suave

Infrarrojo-A de cuerpo entero

La hipertermia reduce el dolor en

Pacientes con síndrome de

fibromialgia: un ensayo

aleatorizado con control simulado. *J. Clin. Medicina* 2023, 12, 2945.<https://doi.org/10.3390/jcm12082945>

Editor Académico: Cyrus Motamed

Recibido: 28 febrero 2023

Revisado: 4 abril 2023

Aceptado: 14 abril 2023

Publicado: 18 abril 2023



Copyright: © 2023 por los autores.

Licenciario de MDPI, Basilea, Suiza.

Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y

condiciones de Creative Commons

Licencia de atribución (CC BY)

[\(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Introducción

El síndrome de fibromialgia (FMS) es un trastorno crónico caracterizado por dolor crónico generalizado, fatiga física y/o mental y sueño no reparador como síntomas centrales.

A menudo se acompaña de varios síntomas somáticos y psicológicos, como dolor de cabeza, problemas intestinales, rigidez matutina, ansiedad y depresión. La prevalencia mundial varía entre 0,2 y 6,6% [1].

Las mujeres de edad avanzada tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad [2]. La fisiopatología de la FMS aún no está clara, pero puede implicar un procesamiento central del dolor alterado (sensibilización central) [3], alteraciones en los neurotransmisores del sistema nervioso central [4], disfunción del sistema nervioso simpático [5], patología de fibras pequeñas [6,7] , y anomalía de la microcirculación [8].

La situación del tratamiento de FMS a menudo se percibe como insuficiente [9-12]. Según varias guías basadas en la evidencia, las terapias más efectivas son el ejercicio aeróbico, la terapia cognitiva conductual (TCC), la terapia multimodal [13] y algunos antidepresivos (p. ej., amitriptilina, duloxetina) [14]. Los pacientes con FMS también solicitan con frecuencia tratamientos complementarios [15]. Las aplicaciones de calor se recomendaron explícitamente como estrategias de autogestión en las directrices S3 actuales [16]. La hipertermia de cuerpo entero (WBH, por sus siglas en inglés) con infrarrojo A filtrado con agua suave (wIRA, por sus siglas en inglés) mostró los primeros resultados prometedores en FMS [17–22]. Sin embargo, dos de los estudios citados no fueron controlados [20,21] y tres de los ensayos controlados no fueron aleatorizados [18,19,22], lo que hace posible un sesgo en los resultados.

WBH funciona aumentando la temperatura central del cuerpo para crear un estado similar a la fiebre artificial [23]. Los efectos adversos fueron en su mayoría reacciones fisiológicas al calentamiento corporal y fueron de corta duración. Además de una mayor perfusión de tejidos y órganos y una aceleración de los procesos metabólicos bioquímicos, los datos indican procesos inmunológicos [24,25]. Los efectos térmicos y no térmicos de wIRA-WBH actúan sobre células, estructuras celulares y sustancias, y posiblemente sobre nociceptores, e influyen en una variedad de procesos. Varios estudios indican que la hipertermia puede afectar el sistema nervioso autónomo, que a su vez está relacionado con el procesamiento del dolor y el control de los procesos inmunológicos [26–29]. Tärner et al. [30] detectaron una reducción de citocinas proinflamatorias tras la aplicación de hipertermia en pacientes con espondilitis anquilosante. En las enfermedades reumáticas, los resultados a nivel molecular explican la reducción clínicamente demostrable del dolor y la consiguiente reducción de la necesidad de analgésicos [31]. Se requieren más estudios para identificar los mediadores que mejoran el dolor (analgésicos) activados por el sistema inmunitario durante la WBH. Deben monitorearse especialmente los cambios en el factor de necrosis tumoral (TNF)- α y la interleucina (IL)-6, IL-8, IL-10, ya que estas citoquinas se asocian comúnmente con FMS [32-36].

El principal objetivo de este ensayo aleatorizado controlado con simulación fue investigar el efecto de la wIRA-WBH leve sobre la intensidad del dolor en pacientes con FMS en un centro ambulatorio.

2. Materiales y métodos

2.1. Diseño y procedimiento

Este ensayo prospectivo, monocéntrico, aleatorizado, con control simulado, simple ciego, de dos brazos y de grupos paralelos se llevó a cabo entre noviembre de 2020 y diciembre de 2021 en el Sozialstiftung Bamberg, Bamberg, Alemania. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Bayerische Landesärztekammer (BLÄK, número de aprobación 20079), registrado en Clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05135936> (consultado el 13 de abril de 2023)) y realizado según la declaración de Helsinki aplicando estándares de buena práctica clínica.

Después de firmar todos los formularios de consentimiento de información y ser evaluados médicamente como elegibles, los participantes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos. Al final del período de estudio, se informó a los participantes por escrito sobre la asignación de su grupo.

2.2. Participantes

Los participantes fueron reclutados en cooperación con tres Asociaciones Alemanas de Fibromialgia, la Liga Alemana de Reumatismo, a través de anuncios públicos en periódicos locales, el sitio web del hospital y eventos informativos en la clínica.

Los pacientes (m, f) con edades comprendidas entre los 18 y los 70 años con un diagnóstico de FMS confirmado médicamente revisado adicionalmente por un médico de acuerdo con los criterios ACR 2016 durante la visita de selección y una intensidad de dolor promedio de ≥ 4.0 fueron elegibles. El último se registró a través de un diario de dolor, midiendo el nivel de dolor cuatro veces al día 14 días antes de la evaluación de elegibilidad. Los principales criterios de exclusión fueron comorbilidades somáticas y psiquiátricas graves, otros síndromes de dolor crónico, la ingesta de opioides, cannabis y fármacos inmunosupresores, contraindicaciones para la hipertermia como temperatura corporal $> 37,5^{\circ}\text{C}$, insuficiencia cardíaca, experiencia previa con WBH o la participación en otros estudios de intervención clínica (ver Tabla S1).

2.3. Aleatorización

Después de ser evaluados como elegibles por el médico del estudio, el coordinador del estudio (SC) asignó aleatoriamente a los pacientes al grupo de intervención o de control. Para ese propósito, el coordinador del estudio preparó sobres cerrados opacos que contenían "A" (para intervención) o "B" (para control) en una proporción de 1:1 con un tamaño de bloque de 10. El SC pidió a los pacientes que seleccionaran uno, sobre, abrirlo y decir en voz alta la lasciva que contiene, que luego fue protocolizada. El significado de las cartas y la asignación de grupos se cegó a los pacientes, al médico del estudio ya los que participaban en la evaluación de los resultados (cuestionarios, muestras de sangre), pero no al SC ni a los terapeutas.

2.4. Grupo de intervención

Los participantes asignados al grupo de intervención recibieron un total de seis sesiones con wIRA-WBH leve de 60 min durante un período de tres semanas con al menos un día entre cada sesión de intervención.

Para este propósito se utilizó el dispositivo de hipertermia IRATHERM1000 (por Ardenne Institute for Applied Medical Research GmbH, Dresden, Alemania; Figura 1A).

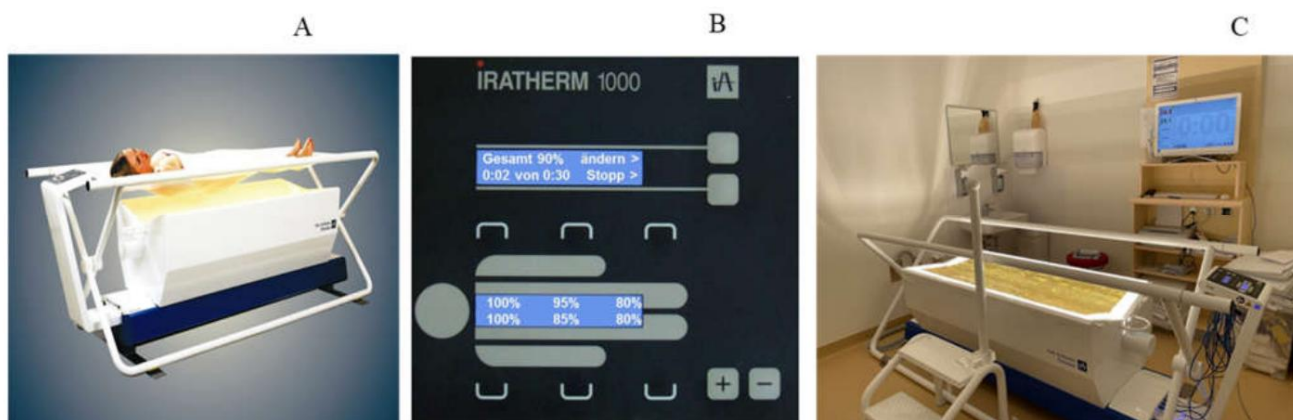


Figura 1. Dispositivo de hipertermia IRATHERM1000 y condición simulada. Dispositivo de hipertermia IRATHERM1000 (A), panel de control (B), dispositivo de hipertermia con lámina aislante adherida para crear una condición simulada; la lámina es capaz de reflejar la mayor parte de la radiación y evitar el sobrecalentamiento (C).

El dispositivo destaca por su diseño abierto y su comodidad de descanso. Dispone de seis radiadores halógenos dispuestos longitudinalmente con tres a cada lado incluidos los de agua. El espectro resultante se denomina infrarrojo-A filtrado por agua (wIRA), con líneas de absorción típicas del agua y libre de infrarrojos B y C. Para wIRA, la relación entre la irradiación de la piel y las lesiones más profundas es mucho más favorable en comparación con los convencionales. dispositivos técnicos IR. La irradiancia máxima es de 1400 W/m² (correspondiente al 100 %) y se puede ajustar en intervalos del 5 % mediante un panel de control (Figura 1B) para cada radiador por separado. De acuerdo con la guía para la WBH leve (DGHT, 2018), la temperatura corporal central objetivo para cada sesión en el presente estudio fue de 38,5 °C medida por vía rectal (Bluepoint Medical, precisión de ± 0,1 °C en el rango de 25 °C a 50 °C). La irradiancia se fijó al 80% (1120 W/m²) durante la fase de calentamiento. Al alcanzar la temperatura objetivo, la irradiancia se redujo al 40 % (560 W/m²) para mantener la temperatura central del cuerpo hasta el final del período de tratamiento de 60 min (fase de meseta). Esto condujo a un pequeño aumento adicional en la temperatura en la mayoría de los sujetos. Se realizaron desviaciones de la irradiancia planificada de acuerdo con las necesidades de los participantes. Durante el tratamiento, los sujetos se acostaron desnudos sobre el dispositivo cubierto por una sábana blanca y una lámina reflectante.

La temperatura rectal y axilar, el pulso y la saturación de oxígeno (SpO₂) se registraron continuamente durante toda la sesión y el terapeuta podía verlos en cualquier momento, pero no el participante. Después del tratamiento, los participantes descansaron durante unos 30 minutos (reposito-

fase). Por lo tanto, una intervención completa fue de aproximadamente 1,5 a 2 h. Los sujetos fueron supervisados permanentemente y siempre había un médico de guardia. Un criterio de interrupción del tratamiento fue una temperatura corporal central de más de 40 °C.

2.5. Grupo Control

Para el grupo control, el tratamiento se enmarcó en la información del paciente como "hipertermia suave". La diferencia clave entre las dos condiciones fue que los sujetos recibieron significativamente menos calor. Para lograr esto, se colocó una lámina aislante en el dispositivo de hipertermia IRA THERM1000 (Figura 1C) capaz de reflejar la mayor parte del infrarrojo antes de llegar al cuerpo. Para ello, la irradiancia se fijó al 80 % durante unos 30 min y luego se redujo al 40 %. En promedio, con la lámina reflectante colocada, se midió 2,2 +/- 0,4 % de la radiación habitual en el área de radiación en varios puntos al nivel del paciente (en la cabeza y el área pélvica, cada uno centrado y a 15 cm del borde). Estos se realizaron con radiómetros calibrados del tipo ILT400 e ILT2400 de la empresa International Light Technologies Inc., Peabody, MA 01960, USA. La conducta no difería de la del grupo de intervención.

2.6. Resultados

Las características demográficas se registraron al inicio del estudio (semana 0). Las características clínicas se capturaron al inicio (semana 0), una semana después del final del tratamiento (semana 4/ posintervención), y dos y seis meses después del final del tratamiento (semana 12/2 meses de seguimiento; semana 30/ 6 meses de seguimiento).

2.6.1. Medida de resultado

primaria La medida de resultado primaria fue la intensidad del dolor medida por el Inventario Breve del Dolor (BPI) [37,38] en la semana 4. La subescala describe una puntuación media que va de 1 a 10 y cubre los valores "más fuerte", "más bajo" y "promedio". " dolor de las últimas 24 h y el dolor actual. Las puntuaciones más altas indican una mayor intensidad media del dolor. Una reducción del dolor del 30% o más se considera clínicamente relevante [39].

2.6.2. Medidas de resultado

secundarias El deterioro del dolor se midió mediante el BPI [37,38]. La calidad de vida relacionada con FMS se midió utilizando el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQ) de 19 ítems [40,41]. La depresión se evaluó mediante el Cuestionario de Salud del Paciente-9 (PHQ-9) [42]. La fatiga se evaluó mediante el Inventario de fatiga multidimensional de 20 ítems (MFI-20) [43,44]. La calidad del sueño se evaluó mediante el Índice de calidad del sueño de Pisburgh (PSQI) de 19 ítems [45,46]. La calidad de vida relacionada con la salud general se evaluó con la Encuesta de salud de formato breve validada de 36 ítems (SF-36) [47,48]. La ansiedad se evaluó con la Escala de Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD 7) [49]. Debido a problemas organizativos, la ansiedad solo se midió en una submuestra de n = 28 pacientes (WBH: n = 15; sham: n = 13). El dolor sensorial y afectivo se midió utilizando una subescala del Cuestionario de dolor de McGill de formato corto (SF-MPQ) [50]. La carga de síntomas somáticos se evaluó mediante el Cuestionario de Salud del Paciente-15 (PHQ-15) [51]. Contiene 13 ítems que cubren diversas dolencias físicas y dos ítems del módulo de depresión (PHQ-9) [42]. Todos los cuestionarios se utilizaron en la versión alemana. Para una descripción detallada, consulte la Tabla S2.

2.6.3. Parámetros de sangre

Se recogieron muestras de sangre al inicio (T0), inmediatamente después de la última sesión de tratamiento (T1) y a la semana siguiente (semana 4, T2) para determinar las concentraciones sistémicas de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias clave (es decir, TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-10). El intervalo diario promedio de recolección de sangre T1 y T2 fue de 4,16 \pm 1,08 días. En estos momentos, también se realizó una prueba de laboratorio de rutina con proteína C reactiva (CRP), tasa de sedimentación de células globulares (ESR) y diferencial de glóbulos blancos (WBC). La sangre venosa era

se recolectó en tubos que contenían EDTA (S-Monovee, Sarstedt, Nümbrecht, Alemania) y el plasma se separó por centrifugación ($2000 \times g$, 10 min, 4°C) y se almacenó a -80°C hasta su análisis. Los niveles de citocinas en plasma se determinaron mediante ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) de alta sensibilidad con límites de detección de 0,022 pg/mL para TNF- α , 0,031 pg/mL para IL-6, 0,130 pg/mL para IL-8 y 0,090 pg/mL para IL-10. Las concentraciones séricas de CRP, ESR y WBC diferencial fueron analizadas por el laboratorio clínico local.

2.6.4. Seguridad

La seguridad se evaluó mediante informes espontáneos de efectos secundarios de los pacientes durante las sesiones de tratamiento y mediante la revisión del diario del dolor, que incluía un campo abierto para comentarios diarios. Se instruyó a los pacientes antes de cada sesión de tratamiento para que informaran sobre los efectos secundarios.

2.7. Análisis estadístico

Se realizaron análisis por intención de tratar. Los valores perdidos se imputaron 50 veces utilizando el procedimiento de Markov-Chain-Montecarlo. El resultado primario se evaluó mediante un análisis de covarianza (ANCOVA) con puntuaciones iniciales como covariable para controlar las diferencias grupales en la intensidad del dolor al inicio y con el grupo como factor entre sujetos.

Los parámetros sanguíneos se evaluaron usando análisis de varianza de medidas repetidas multivariante (rmANOVA). Se calcularon pruebas t post hoc si rmANOVA revelaba efectos de interacción significativos. Las diferencias de grupo se consideraron estadísticamente significativas si el valor de p bilateral era $<0,05$. Los parámetros secundarios se compararon de forma exploratoria utilizando ANCOVA. Debido a la naturaleza exploratoria con respecto a los resultados secundarios, no se realizaron ajustes para comparaciones múltiples. El eta-cuadrado parcial (η^2p) se informó como un estimador del tamaño del efecto. Un cuadrado eta parcial de 0,01, 0,06 y 0,14 corresponde a un efecto pequeño, medio y grande, respectivamente. Todos los resultados se informan como media \pm desviación estándar ($M \pm SD$).

Los análisis se realizaron utilizando el software Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics para Windows, versión 28.0; IBM Corporation, Armonk, NY).

2.8. Tamaño de la

muestra Se asumió un tamaño del efecto moderado (d de Cohen = 0,60) con relevancia clínica en base a los resultados anteriores de Brockow et al. [17]. Usando G-Power con un nivel de significación bilateral del 5% y una potencia de $1 - \beta = 80\%$, se calculó un tamaño de muestra de 28 sujetos. Para compensar una posible tasa de pérdida del 30%, aprox. Se planeó inscribir en el estudio a 20 sujetos por grupo.

3. Resultados

3.1. Participantes

Se realizaron preevaluaciones telefónicas con 79 personas, de las cuales 44 cumplieron con los principales criterios de inclusión (56%) y fueron evaluadas médicamente para su elegibilidad en la clínica. Finalmente, 41 sujetos (93%) cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y fueron aleatorizados (WBH, $n = 21$, simulado, $n = 20$) y analizados (ver Figura S1). Las características demográficas y clínicas de la muestra se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas

	WBH leve (n = 21)	Hipertermia simulada (n = 20) 20/0
Sexo (femenino/masculino)	19/2	56,40
Edad, M (DE), años	54,61 (7,65)	(4,86) 27,47
IMC, M (DE), kg/m ²	28,61 (6,70)	(7,05)
Educación, n (%)		
graduación de la escuela primaria	9 (42,9)	3 (15)
Certificado de educación secundaria	7 (33,3)	14 (70)
Calificación para el ingreso a la universidad.	3 (9,5)	3 (15)
titulo universitario	2 (9,5)	0 (0)
Estado civil, n (%)		
Soltero	2 (9,5)	3 (15)
casado/pareja	15 (71,4)	14 (70)
Divorciado, separado, viudo	4 (19)	3 (15)
Situación laboral, n (%)		
empleado	15 (71,4)	14 (70)
Empleado, pero baja por enfermedad	1 (4,8)	3 (15)
Desempleados	0 (0)	0 (0)
Jubilado, tareas del hogar, aprendiz	6 (28,6)	6 (30)
Comorbilidades, n (%)		
Metabólico	7 (33,3)	8 (40)
Psiquiátrico	8 (38,1)	5 (25)
Sistema nervioso	13 (61,9)	9 (45)
Cardiovascular	5 (23,8)	3 (15)
Gastrointestinal	5 (23,8)	1 (5)
musculoesquelético	12 (57,1)	10 (50)
Otro	7 (33,3)	7 (35)
Medicación, n (%)		
Analgésicos opioides	3 (14,3) 0 (0) 8 (38,1) 7 (35) 11 (52,4)	
Analgésicos no opioides	14 (70) 0 (0) 0 (0) 3 (14,3) 0 (0) 8 (38,1) 7 (35) 0 (0) 1 (5) 15 (71,4) 12 (60) 5,53 (1,40) 5,26 (0,95)	
AINE		
relajantes musculares		
anticonvulsivos		
antidepresivos		
Glucocorticoides		
Otro		
Intensidad del dolor (1-10), M (DE)		

Nota. n = tamaño de la muestra, M = media, DE = desviación estándar, IMC = índice de masa corporal.

3.2. Resultado primario La

intensidad del dolor en la semana 4 fue estadísticamente significativa entre los grupos a favor de la WBH leve ($p = 0,015$, $\eta^2p = 0,146$, Figura 2).

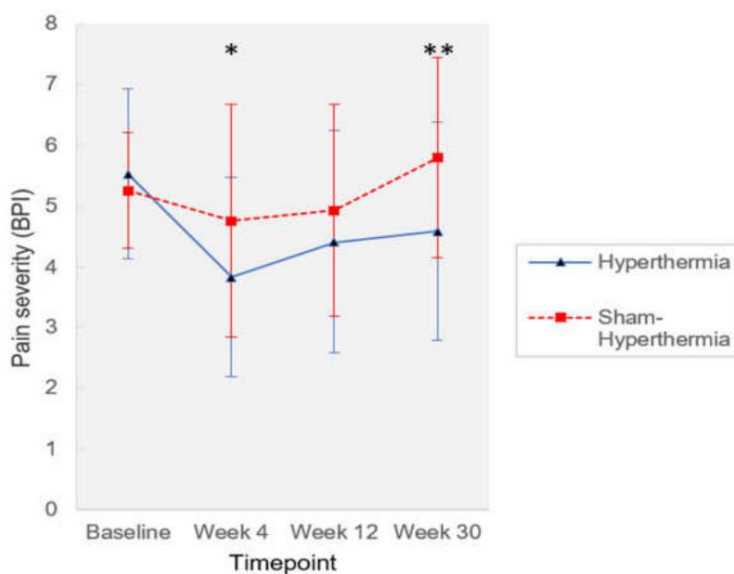


Figura 2. Intensidad del dolor durante el periodo de estudio. Intensidad del dolor durante el período de estudio medido por el Inventario Breve del Dolor (BPI; 0-10; media \pm desviación estándar); hipertermia $n = 21$, hipertermia simulada $n = 20$; $p < 0,05$; $p < 0,01$.

El grupo de intervención mostró una reducción promedio en la intensidad del dolor desde el inicio de 1,7 puntos (0–10; $-30,7\%$; T0: $5,53 \pm 1,40$, T1: $3,83 \pm 1,64$), mientras que la intensidad del dolor en el grupo de control se redujo en 0,5 puntos ($-9,5\%$; T0: $5,26 \pm 0,95$, T1: $4,76 \pm 1,92$). Además, se encontró una reducción del dolor clínicamente relevante del 30 % desde el inicio en 10 pacientes del grupo de intervención y en 4 pacientes del grupo de control (Chi2 = 2,4, $p = 0,13$).

3.3. Resultados secundarios

Se encontró una reducción del dolor estadísticamente significativa a favor del grupo de intervención en la semana 30 ($p = 0,002$, $\eta^2p = 0,233$) con una reducción promedio de la intensidad del dolor de 0,9 puntos (0–10; $-17,0\%$; T0: $5,53 \pm 1,40$, T3: $4,59 \pm 1,80$). La intensidad del dolor en el grupo control aumentó 0,5 puntos ($+10,3\%$; T0: $5,26 \pm 0,95$, T3: $5,80 \pm 1,65$). El deterioro del dolor medido en la semana 30 fue significativamente diferente desde el punto de vista estadístico entre los grupos a favor de la WBH leve ($p = 0,008$, $\eta^2p = 0,172$; WBH leve, T3: $3,96 \pm 2,45$; simulado, T3: $5,13 \pm 1,77$). La puntuación del índice de salud mental medida con el SF-36 en la semana 4 mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a favor de la WBH leve ($p = 0,043$, $\eta^2p = 0,103$; WBH leve, T0: $38,77 \pm 11,60$, T1: $49,50 \pm 9,47$ simulado, T0: $43,88 \pm 9,72$, T1: $47,12 \pm 12,35$). Los resultados secundarios se presentan en la Tabla S3. La naturaleza exploratoria de los análisis secundarios debe tenerse en cuenta al interpretar los valores de p .

3.4. Cambios inmunológicos Los

análisis que incluyeron todos los parámetros sanguíneos como variables de resultado revelaron una interacción tiempo \times grupo estadísticamente significativa para los recuentos de linfocitos ($p = 0,009$, $\eta^2p = 0,115$) y neutrófilos ($p = 0,045$, $\eta^2p = 0,077$).

Las pruebas t post hoc mostraron para los linfocitos una diferencia de grupo estadísticamente significativa ($p \leq 0,001$) en T1 (WBH leve: $2,91 \pm 0,71$, simulado: $2,20 \pm 0,62$; células $\times 10^3/\mu\text{L}$) con un mayor aumento en el recuento de linfocitos por WBH leve (Figura 3A). Los números de neutrófilos revelaron una diferencia de grupo estadísticamente significativa ($p = 0,033$) en T2 (WBH leve: $4,82 \pm 2,77$, simulado: $3,38 \pm 0,86$; células $\times 10^3/\mu\text{L}$) con puntajes más altos en el grupo de WBH leve (Figura 3B). Los análisis multinivel revelaron efectos negativos de los linfocitos en la intensidad del dolor, indicando que un aumento en el recuento de linfocitos da como resultado una reducción estadísticamente significativa del dolor, en el

en el marco temporal T0 a T1 con $p \leq 0,001$ ($B = -0,905 \pm 0,257$) y en el marco temporal T0 a T2 con $p = 0,017$ ($B = -0,984 \pm 0,402$).

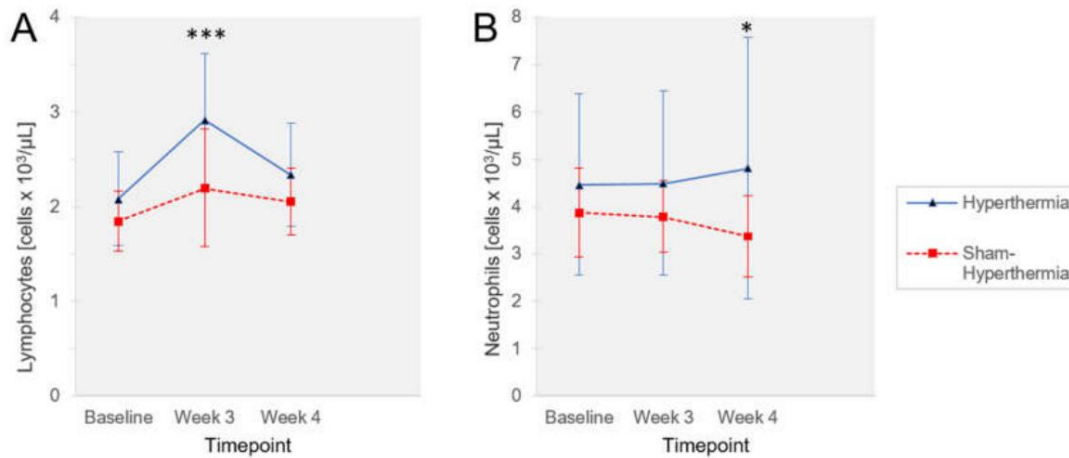


Figura 3. Linfocitos y neutrófilos durante el periodo de estudio. (A) Linfocitos (células $\times 10^3/\mu\text{L}$) y (B) neutrófilos (células $\times 10^3/\mu\text{L}$) en sangre venosa al inicio de la intervención (T0, línea base), al final de la intervención (T1, Semana 3) y varios días después de la sesión final (T2, semana 4) (media \pm desviación estándar).

Hipertermia $n = 21$, hipertermia simulada $n = 20$. Prueba t post hoc (hipertermia frente a simulada); *** $p \leq 0,001$ $p = 0,05$.

Los análisis no mostraron una interacción significativa entre el tiempo y el grupo para las citoquinas. Sin embargo, los análisis multinivel revelaron un efecto negativo de la IL-6 ($p = 0,027$, $B = -0,285 \pm 0,126$) sobre la intensidad del dolor, detectando que un aumento en la concentración de IL-6 da como resultado una intensidad del dolor significativamente menor desde el punto de vista estadístico (período de tiempo T0 – T1).

Un modelo de efectos fijos mostró efectos positivos estadísticamente significativos de los linfocitos ($p \leq 0,001$, $B = 0,676 \pm 0,163$) y los neutrófilos ($p = 0,016$, $B = 0,210 \pm 0,086$) sobre la IL-6 con respecto al transcurso del tiempo (T0, T1, T2).

Los resultados detallados de los parámetros sanguíneos se presentan en la Tabla 2. Los análisis adicionales se presentan en las Tablas S4–S14.

Tabla 2. Citocinas circulantes, células inmunitarias y marcadores inflamatorios

Resultado	Grupo	T0/Línea base (Semana 0)	T1 (Fin del tratamiento)	T2 (Semana 4)
TNF	Hipertermia	0,88 \pm 0,25	0,93 \pm 0,24	0,99 \pm 0,32
	Hipertermia simulada	0,84 \pm 0,16	0,88 \pm 0,25	0,95 \pm 0,26
IL-6	Hipertermia	2,00 \pm 1,35	3,04 \pm 1,91	2,31 \pm 1,45
	Hipertermia simulada	2,01 \pm 1,68	2,52 \pm 2,20	2,18 \pm 1,67
IL-8	Hipertermia	6,56 \pm 2,92	7,35 \pm 3,55	6,32 \pm 1,56
	Hipertermia simulada	6,24 \pm 1,88	6,90 \pm 2,03	6,47 \pm 1,65
IL-10	Hipertermia	1,52 \pm 1,64	1,56 \pm 1,81	2,24 \pm 2,03
	Hipertermia simulada	1,01 \pm 1,15	1,15 \pm 1,07	1,79 \pm 3,42
neutrófilos	Hipertermia	4,47 \pm 1,92	4,50 \pm 1,95	4,82 \pm 2,77
	Hipertermia simulada	3,88 \pm 0,95	3,79 \pm 0,76	3,38 \pm 0,86
leucocitos	Hipertermia	7,33 \pm 2,25	8,60 \pm 2,95	8,04 \pm 3,23
	Hipertermia simulada	6,31 \pm 1,21	6,75 \pm 1,36	6,26 \pm 1,08
linfocitos	Hipertermia	2,08 \pm 0,49	2,91 \pm 0,71	2,34 \pm 0,54
	Hipertermia simulada	1,85 \pm 0,32	2,20 \pm 0,62	2,06 \pm 0,35
monocitos	Hipertermia	0,54 \pm 0,15	0,53 \pm 0,36	0,57 \pm 0,38
	Hipertermia simulada	0,48 \pm 0,20	0,51 \pm 0,26	0,51 \pm 0,21
trombocitos	Hipertermia	282,95 \pm 49,14	294,99 \pm 53,78	282,42 \pm 41,28
	Hipertermia simulada	263,60 \pm 43,64	256,01 \pm 34,32	263,81 \pm 36,83

PCR	Hipertermia	0,31 ± 0,39	0,22 ± 0,33	0,23 ± 0,39
	Hipertermia simulada	0,29 ± 0,28	0,20 ± 0,23	0,18 ± 0,20
VSG	Hipertermia	9,95 ± 6,52	8,68 ± 4,59	8,97 ± 4,85
	Hipertermia simulada	10,20 ± 6,14	11,43 ± 7,68	10,57 ± 4,51

Nota: La tabla muestra las medias y las desviaciones estándar ($m \pm sd$) de los resultados de citocinas (plasma), células inmunitarias y marcadores inflamatorios de la muestra de sangre venosa durante los tres tiempos de medición. Las citoquinas se presentan como pg/mL; las poblaciones de células inmunitarias se presentan como células $\times 103/\mu\text{L}$; La PCR se presenta como mg/dL, la VSG se presenta como mm/1 h. Tamaño de la muestra $n = 41$ (hipertermia $n = 21$, hipertermia simulada $n = 20$).

3.5. Respuestas fisiológicas

Un total de 18 sujetos en cada grupo, correspondiente al 86% para la intervención, resp. El 90% para el control recibió la serie completa de tratamiento de seis intervenciones. La duración media de la fase de calentamiento en el grupo de intervención fue de $45,30 \pm 6,59$ min (rango: 35,17–57,17 min) y la fase de meseta promedio fue de $14,69 \pm 6,64$ min (rango: 3,00–24,83 min). Los sujetos del grupo de intervención tenían un núcleo corporal medio de $38,7 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,2 \text{ }^\circ\text{C}$ al final del tratamiento, lo que resultó en un aumento promedio de $1,5 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,3 \text{ }^\circ\text{C}$. El grupo de control mostró una temperatura central corporal promedio más alta de $37,5 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,3 \text{ }^\circ\text{C}$, lo que resultó en un aumento promedio de $0,3 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0,2 \text{ }^\circ\text{C}$. Como se esperaba, el grupo de intervención tuvo una temperatura corporal central máxima promedio significativamente mayor ($p < 0,001$, $d = 5,68$) y un aumento en la temperatura corporal central ($p < 0,001$, $d = 5,26$). Existe una correlación negativa significativa entre el recuento de linfocitos (T0) y la temperatura máxima alcanzada en la primera sesión, $r = -0,510$, $p = 0,026$, es decir, cuanto menor es el recuento de linfocitos (T0), mayor es la temperatura corporal. la temperatura central fue posterior.

Además, el grupo de intervención mostró una mayor diferencia en la temperatura corporal central basal entre el primer y el sexto tratamiento, lo que indica una mayor reducción de la temperatura corporal central en la WBH leve ($p = 0,008$, $d = 0,98$). Se pueden encontrar más datos de temperatura, frecuencia del pulso y saturación de oxígeno en la Tabla S15.

3.6. Verificación de

credibilidad En una verificación de credibilidad post hoc, pareció que todos los pacientes asignados al grupo de intervención (100 %) estaban convencidos de ser parte de la condición activa, mientras que 16 de 20 pacientes de control (80 %) lo suponían.

3.7.

Seguridad En el grupo de intervención, un paciente se perdió el segundo tratamiento debido a mareos y enrojecimiento después de la primera sesión de WBH leve. Otro paciente experimentó mareos severos y problemas circulatorios durante el primer tratamiento. Por lo tanto, recibió una infusión para estabilizar su estado general. Los efectos secundarios no dieron lugar a la interrupción de la serie de tratamiento en ningún paciente del grupo de intervención. Un paciente del grupo de control suspendió la serie de tratamiento después de la cuarta sesión debido a la fatiga. En la Tabla 3 se proporciona una presentación detallada de los efectos secundarios durante las intervenciones, basada en los informes de los terapeutas. Los datos derivados y resumidos proporcionados en los diarios de dolor se presentan en la Tabla S16.

Tabla 3. Intensidad del tratamiento, duración y efectos secundarios durante las intervenciones

	WBH leve M ± SD	Hipertermia simulada M ± DE
Fase de calentamiento (min) a	45,30 ± 6,69	-
Fase de retención (min) a	14,69 ± 6,64	-
Temperatura Máxima (°C) a	38,74 ± 0,17	37,52 ± 0,25
Efectos secundarios durante las intervenciones, n (%) b		
Sensación de ardor en la piel (pantorrilla, glúteos, hombros, espalda)	15 (71,4)	0
Estrés físico (sensación de calor/palpitaciones/pulsaciones/inquietud)	8 (38,1)	0
Dolor de cabeza	5 (23,8)	4 (20)
Problemas circulatorios severos	2 (9,5)	0
Mareo	2 (9,5)	0
mal estado general	1 (4,8)	0
Hormigueo/temblor	1 (4,8)	0

Nota. M = media, SD = desviación estándar; un tamaño de muestra n = 40 (WBH leve n = 20, hipertermia simulada n = 20); bmúltiples menciones por persona posible.

4. Discusión

4.1. Resumen de los principales resultados

Primero, la intensidad del dolor 1 semana y 6 meses después del final del tratamiento fue significativamente menor en el grupo wIRA-WBH en comparación con el control después de la serie de intervención. Se puede lograr una reducción sostenida del dolor a mediano plazo mediante wIRA-WBH. Además, los análisis exploratorios revelaron una reducción en el deterioro del dolor en el grupo de intervención en la semana 30 y una mejor salud mental en la semana 4. En segundo lugar, no se observaron eventos adversos graves ni en el grupo de intervención ni en el de control, lo que indica la seguridad de la wIRA-WBH leve, y la tolerabilidad fue alta. No hubo abandonos debido a efectos secundarios. En tercer lugar, los resultados clínicos fueron respaldados por datos inmunológicos que mostraron un aumento significativamente mayor en los recuentos de células inmunitarias en el grupo wIRA-WBH. Los números más altos de linfocitos en sangre y los niveles de IL-6 aparecieron con una menor intensidad del dolor.

4.2. Comparación con estudios previos

Los efectos observados sobre la intensidad del dolor están en línea con los ensayos controlados previos de wIRA-WBH en FMS [17,19,22], que mostraron diferencias significativas en el dolor entre los grupos a favor del grupo de intervención con dolor de moderado a grande. tamaños de efecto. Sin embargo, la comparación directa de nuestros hallazgos con los de estudios anteriores solo es posible de forma limitada debido a la condición de control recientemente establecida y a los diferentes instrumentos de medición. Aunque la duración de la fase de retención fue la misma, nuestra temperatura central máxima promedio de 38,7 °C fue más alta que la de Brockow de 38,1 °C. En el ensayo de Romeyke, los sujetos se calentaron aún más (0,3 a 0,8 °C) después de alcanzar la temperatura objetivo de 38,5 °C y mantuvieron esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. Al comparar los datos descriptivos, el presente ensayo mostró una reducción del dolor ligeramente menor en comparación con los trabajos anteriores. Los ensayos anteriores se realizaron como parte de programas de rehabilitación multimodal que consistieron en intervenciones adicionales potencialmente analgésicas y no fueron cegados.

Los efectos secundarios generalmente leves están en línea con los estudios informados anteriormente sobre wIRA-WBH leve en FMS (p. ej., Brockow et al. [17]). La temperatura central del cuerpo se puede aumentar de manera muy efectiva y segura con wIRA-WBH.

La puntuación del resumen de salud mental del cuestionario SF-36 fue mayor en el grupo de intervención en la semana 4. Esto es interesante ya que la parte física del SF-36 no mostró diferencias entre ambos grupos. En los ensayos controlados anteriores sobre WBH en FMS, Romeyke y Stummer [19] se centraron más en los efectos mentales de la terapia. Encontraron una tendencia a una depresión más baja (PHQ-9) en el grupo de intervención después de aprox. estancia hospitalaria de dos semanas, aunque ambos grupos recibieron intervenciones psicológicas en la misma cuantía.

Sin embargo, tuvieron un promedio de cinco sesiones de WBH durante este tiempo. Por lo tanto, nuestros resultados sobre la salud mental están parcialmente en línea con la evidencia empírica. La repetición de estímulos fuertes es necesaria para la adaptación funcional. Los efectos sobre la salud mental y funcional posiblemente podrían haber sido más fuertes si los pacientes de nuestro ensayo hubieran recibido las sesiones con intervalos más cortos. Sin embargo, no está claro por qué, a pesar de la reducción del dolor, no hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a la CdV física.

Aunque la FMS se considera un síndrome crónico más que una enfermedad inflamatoria, presenta distintos patrones inmunológicos sistémicos, que incluyen cambios en los recuentos de neutrófilos y linfocitos y niveles elevados de IL-6, IL-8 y TNF [36,52]. Las células inmunitarias, como las células T y B, y las citoquinas son claramente los actores clave en el dolor relacionado con el sistema inmunitario [53,54]. Los niveles de citocinas en nuestro ensayo no mostraron una interacción significativa entre el tiempo y el tratamiento, aunque se detectó un aumento de IL-6 directamente después de la intervención en el grupo WBH. Los cambios inducidos por la intervención en los recuentos de linfocitos y neutrófilos en el grupo WBH pueden atribuirse al efecto inmunoestimulador/modulador de esta terapia como se describió anteriormente [25]. Cabe destacar que los modelos de efectos fijos multinivel mostraron asociaciones estadísticamente significativas de linfocitos y neutrófilos con IL-6. Además, las concentraciones más altas de linfocitos e IL-6 llevaron a una menor intensidad del dolor con evidencia de asociación estadísticamente significativa. Como Tracy et al. han demostrado en un metanálisis [27], el dolor crónico también podría ser causado por una desregulación del sistema nervioso parasimpático (SNP), medida a través de la evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC). Una disminución en la activación parasimpática en pacientes con dolor crónico podría detectarse por una disminución en la VFC. Estos efectos fueron particularmente evidentes en los estudios incluidos con pacientes con fibromialgia. Además, los tratamientos térmicos pueden mejorar la función del SNP [29], que a su vez desempeña un posible papel en el control de los procesos antiinflamatorios [28]. Se ha demostrado que el control de los procesos inmunológicos puede afectar al procesamiento del dolor.

Por lo tanto, el alivio del dolor podría haberse logrado mediante la estimulación inmunitaria inducida por termoterapia. Además, los procesos inmunológicos están respaldados por la mayor reducción de la temperatura corporal central en la WBH leve y también pueden indicar una adaptación fisiológica como parte del fuerte estímulo de la terapia. Otra observación interesante es la correlación inversa del número de linfocitos con la temperatura corporal central máxima alcanzada en la primera sesión. Futuros estudios deberían examinar la coherencia entre el sistema inmunológico y el sistema nervioso, y la presencia de dolor crónico.

4.3. Fortalezas y debilidades

Hasta donde sabemos, el estudio es el primero en investigar los efectos de la wIRA-WBH leve en pacientes con FMS en una consulta ambulatoria. La principal fortaleza del presente ensayo fue el establecimiento de una condición simulada adecuada con alta credibilidad en el marco de una evaluación controlada aleatoria. Además, el cálculo del tamaño de la muestra a priori aseguró que el estudio tuviera suficiente potencia para detectar las diferencias entre los grupos. Los datos inmunológicos permiten una combinación de parámetros subjetivos y objetivos y, por lo tanto, respaldan aún más la validez de los resultados.

Incluso si la condición de control del presente ensayo se considera una fortaleza principal, se debe tener en cuenta que no fue un tratamiento tradicional con placebo, ya que también se aplicó una pequeña cantidad del factor clave postulado (calor). Sin embargo, se consideró que esta era la única forma de construir una condición de control creíble en las aplicaciones de calor y los efectos deberían limitarse. Además de la observación monocéntrica, otra limitación del presente ensayo fue que no fue totalmente cegado y, por lo tanto, no se puede excluir un tratamiento diferente por parte de los terapeutas con posible influencia en los resultados. Sin embargo, esto no es posible debido a los diferentes tratamientos en las dos condiciones y, por lo tanto, solo se incluyeron pacientes que no tenían experiencia previa de hipertermia.

5. Conclusiones

Teniendo en cuenta la amplia gama de posibles aplicaciones de WIRA-WBH, la terapia se percibe como una buena opción de tratamiento para reducir el dolor en pacientes con FMS. La investigación futura debe investigar los efectos de la WIRA-WBH leve dentro de un diseño multicéntrico.

Materiales complementarios: Los siguientes están disponibles en línea en [hps://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm12082945/s1](https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm12082945/s1). Figura S1. Diagrama de flujo Tabla S1. Los criterios de inclusión y exclusión. Tabla S2. Descripción de los cuestionarios desplegados. Tabla S3. Resultados secundarios. Tabla S4. Análisis de sangre de células inmunes y marcadores inflamatorios_rmANOVA multivariado. Tabla S5. Análisis de sangre de células inmunes y marcadores inflamatorios_rmANOVA univariado. Tabla S6. Pruebas t post hoc para linfocitos. Tabla S7. Pruebas T post hoc para neutrófilos. Tabla S8. Análisis de sangre de citocinas_rmANOVA multivariante. Tabla S9. Modelo de efectos fijos de linfocitos y neutrófilos sobre la intensidad del dolor_T0T1. Tabla S10. Modelo de efectos fijos de linfocitos y neutrófilos sobre la intensidad del dolor_T0T2. Tabla S11. Modelo de efectos fijos de citocinas sobre la intensidad del dolor_T0T1. Tabla S12. Modelo de efectos fijos de citocinas sobre la intensidad del dolor_T0T2. Tabla S13. Modelo de efectos fijos de neutrófilos y linfocitos en interleucina-6. Tabla S14. Citocinas circulantes, células inmunitarias y marcadores inflamatorios. Tabla S15. Respuestas fisiológicas. Tabla S16. Efectos secundarios dentro de las 24 h de las intervenciones.

Contribuciones de los autores: Conceptualización, JL y WH; metodología, AKK; análisis formal, AKK; recursos, CK y Ö.Ö.; curación de datos, AKK, CK y Ö.Ö.; redacción—preparación del borrador original, CK y Ö.Ö.; redacción: revisión y edición, AKK, JL, HE y WH; supervisión, JL; administración de proyectos, JL; adquisición de fondos, JL. Todos los autores han leído y están de acuerdo con la versión publicada del manuscrito.

Financiamiento: Este trabajo fue apoyado por el profesor Manfred von Ardenne Forschungsförderungsgesellschaft eV [número de subvención P22.2021].

Declaración de la Junta de Revisión Institucional: El estudio se realizó de acuerdo con las pautas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de Bayerische Landesärztekammer (BLÄK, número de aprobación 20079).

Declaración de consentimiento informado: Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos involucrados en el estudio.

Declaración de disponibilidad de datos: Los datos serán proporcionados por el autor correspondiente a petición razonable.

Agradecimientos: Agradecemos a los estudiantes Tobias Josef y Marie-Luisa Groh por su ayuda; y Tanja Neufeld por sus contribuciones en la fase de preparación del estudio. Un agradecimiento especial a Miriam Biel por su compromiso y apoyo. Agradecemos al Profesor Manfred von Ardenne Forschungsförderungsgesellschaft eV por el apoyo ya todos los participantes por su confianza.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Marqués, AP; Santo, AdSdE; Bersaneti, AA; Matsutani, LA; Yuan, SLK Prevalencia de la fibromialgia: una revisión de la literatura update. *Rev. Bras. De Reumatol. (Engl. Ed.)* 2017, 57, 356–363. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.005>.
2. Creed, F. Una revisión de la incidencia y los factores de riesgo de la fibromialgia y el dolor crónico generalizado en estudios poblacionales. *Dolor* 2020, 161, 1169–1176. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001819>.
3. Cagnie, B.; Coppieters, I.; Denecker, S.; Seis, J.; Danneels, L.; Meeus, M. ¿Sensibilización central en la fibromialgia? Una revisión sistemática de la resonancia magnética estructural y funcional del cerebro. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014, 44, 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.01.001>.
4. Becker, S.; Schweinhardt, P. Sistemas de neurotransmisores disfuncionales en la fibromialgia, su papel en el circuito de estrés central y las acciones farmacológicas en estos sistemas. *Dolor Res. Tratar.* 2012, 2012, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2012/741746>.
5. Martínez-Martínez, L.-A.; Mora, T.; Vargas, A.; Fuentes-Iniestra, M.; Martínez-Lavín, M. Disfunción del Sistema Nervioso Simpático en Fibromialgia, Síndrome de Fatiga Crónica, Síndrome de Intestino Irritable y Cistitis Intersticial. *JCR J. Clin. Reumatol.* 2014, 20, 146–150. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000089>.
6. Üceyler, N.; Zeller, D.; Kahn, A.-K.; Kewenig, S.; Kittel-Schneider, S.; Schmid, A.; Casanova-Molla, J.; Reiners, K.; Verano, C. Patología de fibras pequeñas en pacientes con síndrome de fibromialgia. *Cerebro* 2013, 136, 1857–1867. <https://doi.org/10.1093/brain/awt053>.
7. Üceyler, N.; Burgmer, M.; Friedel, E.; Greiner, W.; Petzke, F.; Sarholz, M.; Schiltenswolf, M.; Winkelmann, A.; Sommer, C.; Hauser, W. Etiología y fisiopatología del síndrome de fibromialgia. *El dolor* 2017, 31, 239–245. <https://doi.org/10.1007/s00482-017-0202-5>.

8. Morf, S.; Amann-Vesti, B.; Foster, A.; Franzeck, Reino Unido; Koppensteiner, R.; Uebelhart, D.; Sprott, H. Anormalidades de la microcirculación en pacientes con fibromialgia, medidas por microscopía capilar y fluxometría láser. *Arthritis Res. El r.* 2005, 7, R209-R209. <https://doi.org/10.1186/ar1459>.
9. Hauser, W.; Ablin, J.; Fitzcharles, M.-A.; Littlejohn, G.; Luciano, JV; Usui, C.; Walitt, B. Fibromialgia. *Nat. Rev. Padre. Este. Remilgado.* 2015, 1, 15022–15022. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.22>.
10. Marshall, U.; Arnold, B.; Hauser, W. Tratamiento y costos médicos del síndrome de fibromialgia en Alemania. *El Dolor* 2011, 25, 402–410. <https://doi.org/10.1007/s00482-011-1079-3>.
11. Verano, C.; Alten, R.; Baer, KJ; Bernateck, M.; Brueckle, W.; Friedel, E.; Henningsen, P.; Petzke, F.; Toelle, T.; Üceyler, N.; et al. Tratamiento farmacológico del síndrome de fibromialgia. *El dolor* 2017, 31, 274–284. <https://doi.org/10.1007/s00482-017-0207-0>.
12. Okifuji, A.; Gao, J.; Bokar, C.; Hare, BD Manejo del síndrome de fibromialgia en 2016. *Manejo del dolor.* 2016, 6, 383–400. <https://doi.org/10.2217/pmt-2016-0006>.
13. Häuser, W.; Bernardy, K.; Arnold, B.; Offenbacher, M.; Schiltenswolf, M. Eficacia del tratamiento multicomponente en el síndrome de fibromialgia: un metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorios. *Arthritis Rheum.* 2009, 61, 216–224. <https://doi.org/10.1002/art.24276>.
14. Thieme, K.; Mathys, M.; Turk, DC Directrices basadas en evidencia sobre el tratamiento de pacientes con fibromialgia: ¿Son consistentes y, si no, por qué no? ¿Se han pasado por alto los tratamientos psicológicos efectivos? *J. Pain* 2017, 18, 747–756. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.12.006>.
15. Crofford, LJ; Appleton, BE Terapias complementarias y alternativas para la fibromialgia. *actual Reumatol. Rep.* 2001, 3, 147–156. <https://doi.org/10.1007/s11926-001-0010-9>.
16. Petzke, F.; Brueckle, W.; Eidmann, U.; Heldmann, P.; Koellner, V.; Kuehn, T.; Kühn-Becker, H.; Strunk-Richter, M.; Schiltenswolf, M.; Settán, M.; et al. Principios generales de tratamiento, coordinación de la atención y educación del paciente en el síndrome de fibromialgia. *El dolor* 2017, 31, 246–254. <https://doi.org/10.1007/s00482-017-0201-6>.
17. Brockow, T.; Wagner, A.; Franke, A.; Offenbacher, M.; Resch, KL Un ensayo controlado aleatorio sobre la eficacia de la hipertermia de cuerpo entero del infrarrojo cercano filtrada con agua leve como complemento de una rehabilitación multimodal estándar en el tratamiento de la fibromialgia. *clin. J. Pain* 2007, 23, 67–75. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31802b4f80>.
18. Romeyke, T.; Scheuer, H.; Stummer, H. Fibromialgia con formas graves de progresión en un entorno de terapia multidisciplinaria con énfasis en la terapia de hipertermia: un estudio prospectivo controlado. *clin. interv. Envejecimiento* 2014, 10.2147/CIA.S74949, 69–69. <https://doi.org/10.2147/CIA.S74949>.
19. Romeyke, T.; Stummer, H. Terapia multimodal del dolor del síndrome de fibromialgia con integración de hipertermia sistémica de cuerpo entero: efectos sobre la intensidad del dolor y el estado mental: un estudio controlado no aleatorio. *J. Musculoskeleto. Dolor* 2014, 22, 341–355. <https://doi.org/10.3109/10582452.2014.949336>.
20. Schleenbecker, H.; Schmidt, K. Sobre el efecto de la hipertermia iterativa leve de todo el cuerpo en el dolor de la fibromialgia - Estudio piloto. *física Con. Rehabilitación. Complejo de spa.* 1998, 8, 113–117. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1061834>.
21. Schwedtke, C. Evaluación de los efectos a corto plazo y en serie de la hipertermia infrarroja A leve sobre la percepción del dolor en pacientes con fibromialgia. 2010. https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/1718/DissOnline.pdf?se_quence=1&isAllowed=y (consultado el 13 de abril de 2023).
22. Walz, J.; Hinzmann, J.; Haase, I.; Witte, T. Hipertermia de cuerpo entero en la terapia del dolor. *El dolor* 2013, 27, 38–45. <https://doi.org/10.1007/s00482-012-1288-4>.
23. Heckel, M. Terapia de hipertermia y fiebre de todo el cuerpo: conceptos básicos y práctica; Hippocrates-Verlag, Alemania: 1990.
24. Schmidt, fiebre KLH. Efectos en humanos y animales. *Clínica, patología, inmunología, efectos sobre la inflamación.* 2. revisado edición. Stuttgart. Hipócrates 1987.
25. Schmidt, KL Sobre el efecto de la hipertermia de todo el cuerpo sobre la inflamación y las reacciones inmunitarias: Experimental Los basicos. *física Con. Rehabilitación. Complejo de spa.* 2004, 14, 227–235. <https://doi.org/10.1055/s-2003-815023>.
26. Laukkanen, T.; Lipponen, J.; Kunutsor, SK; Zaccardi, F.; Araújo, CGS; Mäkikallio, TH; Kan, H.; Willeit, P.; Lee, E.; Poiko nen, S.; et al. La recuperación del baño de sauna modula favorablemente el sistema nervioso autónomo cardíaco. *Complementar. El r. Medicina.* 2019, 45, 190–197. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.06.011>.
27. Tracy, LM; Ioannou, L.; Baker, KS; Gibson, SJ; Georgiou-Karistianis, N.; Giummarra, MJ Evidencia metaanalítica de la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el dolor crónico que implica la desregulación del sistema nervioso parasimpático. *Dolor* 2016, 157, 7–29. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000360>.
28. Alen, Nevada; Parenteau, AM; Sloan, PR; Hostinar, CE Variabilidad de la frecuencia cardíaca y marcadores inflamatorios circulantes en la mediana edad. *Comportamiento cerebral. inmune Salud* 2021, 15, 100273–100273. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100273>.
29. Kuwahata, S.; Miyata, M.; Fujita, S.; Kubozono, T.; Shinsato, T.; Ikeda, Y.; Hamasaki, S.; Kuwaki, T.; Tei, C. Mejora de la actividad nerviosa autónoma mediante la terapia Waon en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. *J. Cardiol.* 2011, 57, 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2010.08.005>.
30. Tarner, IH; Müller-Ladner, U.; Uhlemann, C.; Lange, U. El efecto de la hipertermia leve de todo el cuerpo sobre los niveles sistémicos de TNF-alfa, IL-1beta e IL-6 en pacientes con espondilitis anquilosante. *clin. Reumatol.* 2009, 28, 397–402. <https://doi.org/10.1007/s10067-008-1059-x>.

31. Largo, U.; Dischereit, G. Efectos efectivos de diferentes procedimientos iterativos de hipertermia de cuerpo entero sobre el dolor y las citocinas en enfermedades reumáticas: una revisión de la literatura actual. *Reumatoides actual*. 2018, 57, 479–483. <https://doi.org/10.1055/s-0044-101543>.
32. Wallace, D. ¿Existe un papel para las terapias basadas en citocinas en la fibromialgia? *actual Farmacia Des*. 2006, 12, 17–22. <https://doi.org/10.2174/138161206775193208>.
33. Bazzichi, L.; Rossi, A.; Massimitti, G.; Giannaccini, G.; Julián, T.; De Feo, F.; Ciapparelli, A.; Dell'Osso, L.; Bombarderos, St. Patrones de citocinas en la fibromialgia y su correlación con las manifestaciones clínicas. *clin. Exp. Reumatol*. 2007, 25, 225–230.
34. Menzies, V.; Lyon, DE Revisión integrada de la asociación de citoquinas con fibromialgia y síntomas centrales de fibromialgia. *Biol. Res. enfermeras* 2010, 11, 387–394. <https://doi.org/10.1177/1099800409348328>.
35. Mendieta, D.; el Águila Cruzada, DLD; Barrera-Villalpando, MI; Becerril-Villanueva, E.; Arreola, R.; Hernández-Ferreira, E.; Pérez-Muro, SM; Pérez-Sánchez, G.; Garce-Alvarez, ME; Aguirre-Cruz, L.; et al. IL-8 e IL-6 median principalmente la respuesta inflamatoria en pacientes con fibromialgia. *J. Neuroinmunol. Rev*. 2016, 290, 22–25. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.11.011>.
36. Kumbhare, D.; Hassan, S.; Diep, D.; Duarte, FCK; Hung, J.; Damodara, S.; Oeste, DWD; Selvaganapatía, PR Papel potencial de los biomarcadores sanguíneos en pacientes con fibromialgia: una revisión sistemática con metanálisis. *Dolor* 2022 163(7):1232-1253. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002510>.
37. Cleeland, CS; Ryan, K. El breve inventario del dolor. *Dolor Res. Grupo* 1991, 20, 143–147.
38. Radbruch, L.; Loick, G.; Kiencke, P.; Lindena, G.; Sabatowski, R.; Grond, S.; Lehmann, KA; Cleeland, CS Validación de la versión alemana del Brief Pain Inventory. *J. Administrador de síntomas del dolor*. 1999, 18, 180–187. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(99\)00064-0](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(99)00064-0)
39. Arnold, LM; Williams, DA; Hudson, JI; Martín, SA; Claus, DJ; Crofford, LJ; Wang, F.; Emir, B.; Lai, C.; Zabolocki, R.; et al. Desarrollo de definiciones de respondedor para ensayos clínicos de fibromialgia. *Arthritis Rheum*. 2012, 64, 885–894. <https://doi.org/10.1002/art.33360>.
40. Burckhardt, CS; Clark, SR; Bennett, RM El cuestionario de impacto de la fibromialgia: desarrollo y validación. *J reumatol* 1991, 18, 728–733.
41. Offenbächer, M.; Vals, M.; Schoeps, P. Validación de una versión alemana del Cuestionario de impacto de la fibromialgia (FIQ-G). *j Reumatol*. 2000, 27, 1984–1988.
42. Kroenke, K.; Spitzer, RL; Williams, JBW El PHQ-9. *J. Gen. Pasante. Medicina*. 2001, 16, 606–613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>.
43. Radbruch, L.; Sabatowski, R.; Elsner, F.; Everts, J.; Mendoza, T.; Cleeland, C. Validación de la Versión Alemana del Inventario Breve de Fatiga. *J. Administrador de síntomas del dolor*. 2003, 25, 449–458. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(03\)00073-3](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(03)00073-3)
44. Smets, EMA; Garssen, B.; Bonke, B.; De Haes, JCJM Las cualidades psicométricas del Inventario de fatiga multidimensional (MFI) de un instrumento para evaluar la fatiga. *J. Psicossom. Res*. 1995, 39, 315–325. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-O](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-O).
45. Buysse, DJ; Reynolds, CF; Monje, TH; Berman, SR; Kupfer, DJ El índice de calidad del sueño de Pittsburgh: un nuevo instrumento para la práctica y la investigación psiquiátrica. *Res. Psiquiatría*. 1989, 28, 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4).
46. Hinz, A.; Glaesmer, H.; Braehler, E.; Löffler, M.; Engel, C.; Enzenbach, C.; Hegerl, U.; Sander, C. Calidad del sueño en la población general: propiedades psicométricas del índice de calidad del sueño de Pittsburgh, derivado de una muestra de la comunidad alemana de 9284 personas. *Sueño Med*. 2017, 30, 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.03.008>.
47. Ware, JJE; Gandek, B. La Encuesta de Salud SF-36: Desarrollo y Uso en la Investigación de Salud Mental y el Proyecto IQOLA. En t. *J. Ment. Salud* 1994, 23, 49–73. <https://doi.org/10.1080/00207411.1994.11449283>.
48. Bullinger, M. Traducción al alemán y pruebas psicométricas de la encuesta de salud SF-36: resultados preliminares de IQOLA proyecto. *Soc. ciencia Medicina*. 1995, 41, 1359–1366. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00115-N](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00115-N).
49. Spitzer, RL; Kroenke, K.; Williams, JBW; Löwe, B. Una medida breve para evaluar el trastorno de ansiedad generalizada: el TAG 7. *Arco. Interno. Con*. 2006, 166, 1092–1097. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>.
50. Melzack, R. El cuestionario breve de dolor de McGill. *DOLOR* 1987, 30. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(87\)91074-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(87)91074-8) 51. Kroenke, K.; Spitzer, RL; Williams, JBW El PHQ-15: Validez de una nueva medida para evaluar la severidad de somática Síntomas. *Psicosomático. Con*. 2002, 64(2):258-66.
52. Üçeyler, N.; Häuser, W.; Sommer, C. Revisión sistemática con metanálisis: citocinas en el síndrome de fibromialgia. *BMC Muscu esqueleto Desorden*. 2011, 12, 245. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-245>.
53. Zhou, Y.-Q.; Liu, Z.; Liu, Z.-H.; Chen, S.-P.; Li, M.; Shahveranov, A.; Vosotros, D.-W.; Tian, Y.-K. Interleucina-6: un regulador emergente del dolor patológico. *J. Neuroinflam*. 2016, 13, 141–141. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0607-6>.
54. Totsch, SK; Sorge, RE Implicación del sistema inmunológico en condiciones específicas de dolor. *mol. Dolor* 2017, 13, 1744806917724559 <https://doi.org/10.1177/1744806917724559>.

Descargo de responsabilidad/Nota del editor: Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones pertenecen exclusivamente a los autores y colaboradores individuales, y no a MDPI ni a los editores. MDPI y/o el(los) editor(es) declinan toda responsabilidad por cualquier daño a personas o propiedad que resulte de cualquier idea, método, instrucción o producto mencionado en el contenido.