



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**Efectivitat d'un Protocol Terapèutic d'Activitats a la Natura en Pacients
amb Fibromiàlgia (Estudi NAT-FM)**

Tesi Doctoral presentada per
Mayte Serrat López

Directors

Dr. Antoni Sanz Ruiz

Dr. Juan Vicente Luciano Devis

Dr. Jorge Luis Méndez Ulrich

Tutora

Dra. Tatiana Rovira Faixa

Departament de Psicologia Bàsica, Evolutiva i de l'Educació

Programa de Doctorat en Psicologia de la Salut i de l'Esport

Modalitat compendi de publicacions

Universitat Autònoma de Barcelona

Bellaterra, 2020

Als meus pares

No deixis mai de ser com ets, no canviïs, no vulguis ser ningú més.

No deixis d'escoltar el vent ni el silenci d'un capvespre.

Mira sempre endavant: l'horitzó és infinit.

I sobretot, estima i deixa't estimar.

Jaume Serrat



El Dr. Antoni Sanz Ruiz (Departament de Psicologia Bàsica, Evolutiva i de l'Educació, Universitat Autònoma de Barcelona), el Dr. Juan Vicente Luciano Devis (Unitat de Docència, Recerca i Innovació del Parc Sanitari Sant Joan de Déu), el Dr. Jorge Luis Méndez Ulrich (Departament de Mètodes d'Investigació i Diagnòstic en Educació, Universitat de Barcelona) i la Dra. Tatiana Rovira Faixa (Departament de Psicologia Bàsica, Evolutiva i de l'Educació, Universitat Autònoma de Barcelona)

Certifiquen:

Que la Tesi doctoral que porta per títol "*Efectivitat d'un protocol terapèutic d'activitats a la natura en pacients amb fibromiàlgia (Estudi NAT-FM)*" l'ha realitzat la doctoranda Mayte Serrat López sota la nostra direcció i tutorització amb la finalitat d'obtenir el títol acadèmic de Doctora en Psicologia.

Dr. Antoni Sanz Ruiz

Dr. Juan Vicente Luciano Devis

Dr. Jorge Luis Méndez Ulrich

Dra. Tatiana Rovira Faixa

Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), 2020

FONTS DE FINANÇAMENT DE LA TESI DOCTORAL

Els articles presentats en aquesta tesi han estat finançats pel Vall d'Hebron Institute of Research Funding i la Universitat Autònoma de Barcelona (a partir de la dotació econòmica obtinguda pel segon premi en el Programa de generació d'idees, 2018, del Parc de Recerca de la UAB).

Les fonts de finançament no van influir en el disseny de l'estudi, la recopilació, l'anàlisi de dades i l'escriptura del manuscrit.

AGRAÏMENTS

El contingut i el desenvolupament d'aquesta tesi doctoral no seria el mateix sense les pacients de la Unitat d'Expertesa en Síndromes de Sensibilització Central (USSC) de l'Hospital Vall d'Hebron que han participat en els nostres estudis. Totes i cada una d'elles (majoritàriament dones) han marcat la meua vida. Persones excepcionals amb una fortalesa, una lluita i un esperit de superació que mereixen tota la meua admiració. Gràcies a totes elles per ajudar-me en aquest camí, deixar-me aprofundir en el meu coneixement d'aquesta malaltia formant part de les seves vides i permetre'm que pugui transformar en lletres i paraules el seu patiment que, desgraciadament, encara resta invisible per a la majoria de la població. No puc fer una altra cosa que dedicar-los a elles i, especialment, a l'Ainoa Casquero, el meu primer agraïment.

Agrair profundament la confiança dipositada en mi de l'Àlex Ginés, la Míriam Almirall i la Sara Marsal. Heu fet que aquesta tesi no sigui "només" un projecte d'investigació, sinó que es converteixi en el meu projecte de vida. Després de voltar arreu del món, heu fet que trobi el meu lloc, la meua casa i la meua veritable vocació i passió. No sabia dedicar-me a una altra cosa. Heu aconseguit que desperti en mi un sentiment de pertinença i vincle amb tots vosaltres que ja perdurarà per sempre al meu cor. Soc una gran privilegiada i mai us ho podré agrair prou.

Francesc Escarmís, no hi ha paraules ni fulls en blanc per agrair-te tot el que ha suposat per mi la teua confiança. Sense dubte, l'inici de tot plegat.

Moltes gràcies als meus directors de tesi. A en Toni i en Jordi per acceptar-me com a doctoranda, fer possible un estudi que encara havia de néixer i que m'ha permès unir dues grans passions: el coneixement per una malaltia com la fibromiàlgia i la muntanya. Tot un somni fet realitat del que espero no despertar-ne mai. I a en Juan Vicente, per la qualitat de la seva aportació, tant humana com investigadora. També vull agrair a totes les altres persones

que han col·laborat en aquesta tesi, tant estudiants com investigadors, i, especialment, a l'Albert Feliu, una persona excepcional. Sense ells, tot això no hauria estat possible.

Per últim, però no menys important, als meus pares, que els agraeixo cada dia el seu suport incondicional. I al meu marit només dir-li que aquest camí ja és per sempre.

Moltíssimes gràcies a totes i tots!!!

PRÒLEG

La meva vida sempre ha estat envoltada de llibres, m'apassiona estudiar i aprendre. Des de ben petita tenia un somni: estudiar medicina. Però soc inquieta de mena i, finalment, vaig decidir cursar diferents estudis (entre altres, soc fisioterapeuta, psicòloga i tècnic esportiu de muntanya) més que centrar-me en una sola àrea d'interès. Això m'ha portat a viatjar arreu del món, dedicar-me a diferents professions i pujar alguns dels cims més alts del planeta. Però sempre he sabut que acabaria fent el doctorat, era un dels meus reptes.

Així que a la primera oportunitat que vaig tenir no m'ho vaig pensar. Tenia molt clar que volia aprofundir en el coneixement del dolor crònic, una temàtica que, a més, em permet unir dues de les meves grans àrees de coneixement: la Fisioteràpia i la Psicologia. La meva segona entrevista per fer el doctorat va ser amb en Toni Sanz. L'afinitat va ser instantània, ens unia la passió per la muntanya. Encara no sabia que això ens determinaria. Em va proposar fer la tesi en depressió i activació conductual; li vaig "comprar" la meitat de la proposta, activació conductual, però en dolor crònic. Una part de l'abordatge del dolor crònic estava molt clara: aplicar els coneixements de l'Educació en Neurociència del Dolor (PNE), aproximació que feia anys que s'estava estenent entre els fisioterapeutes i que suposa un canvi de paradigma en el seu abordatge.

Aprofundint en la recerca bibliogràfica sobre l'activació conductual, vàrem topar amb articles sobre la Teràpia d'Aventura (TA) o *Adventure Therapy*. Quin gran descobriment! Resulta que ja hi havia investigació sobre un tipus d'activació molt particular: utilitzar les activitats d'aventura per a realitzar intervencions experiencials, sobretot per a joves en contextos socioculturals desestructurats, però també en determinades patologies. No m'ho podia creure. Faria una tesi doctoral sobre dolor crònic i activitats a la muntanya!

Un any després, em va sortir l'oportunitat de treballar a l'Hospital Vall d'Hebron, ni més ni menys que a la Unitat d'Expertesa en Síndromes de Sensibilització Central (USSC)! I, precisament, em demanaven aplicar la PNE en l'àmbit grupal, principalment, en Fibromiàlgia.

No podia demanar més. Allò que estàvem construint en l'àmbit teòric com a part de la meva tesi doctoral ho podria aplicar assistencialment a la meva pràctica clínica diària. Això va suposar un canvi a la meva tesi doctoral. A partir de llavors, seguiríem construint el marc teòric, metodològic i terapèutic, però enfocat a poder-lo implementar a l'Hospital Vall d'Hebron. Si bé obria una finestra gegant d'oportunitat, també apareixien limitacions d'aplicabilitat del protocol i de l'estudi en general. Pel que feia a la investigació realitzada amb activitats a la natura, s'haurien d'aplicar uns criteris més estrictes per a escollir les activitats a realitzar i d'implementació, condicionant l'entorn escollit per a realitzar la teràpia.

Pel que fa a la clínica privada, ja feia anys que aplicava el meu propi programa de PNE, d'exercici terapèutic (ET), de Teràpia Cognitiva-Conductual (TCC) i d'entrenament en *mindfulness* (MT), però ho feia de forma individual i molt personalitzat. Treballar a la USSC visitant només pacients de Fibromiàlgia (FM) i de Síndrome de la Fatiga Crònica (SFC) m'ha suposat aprofundir en el coneixement d'aquestes malalties, poder sistematitzar el programa, fer-lo de forma grupal arribant a centenars de pacients i poder-ne fer investigació, d'entrada amb aquesta Tesi doctoral i que suposa només el primer pas.

Cal assenyalar que, tot i les campanyes de comunicació per a conscienciar la ciutadania de l'abast de les síndromes de sensibilització central (SSC), la inversió en recursos humans i econòmics, l'FM i les altres síndromes de sensibilització central han estat i continuen sent en l'actualitat malalties estigmatitzades, controvertides, molt poc reconegudes i acceptades. Així que aquesta tesi, per a mi, suposa l'inici d'un camí molt llarg per recórrer, amb molta feina a fer tant en l'àmbit formatiu, assistencial, d'investigació com polític, del que gaudeixo dia a dia i desitjo que no tingui fi. Només espero que les properes pàgines us resultin tan apassionants com em resulten a mi.

PREÀMBUL

Aquesta tesi doctoral recull el treball d'investigació realitzat entre els cursos 2017-2018 i 2019-2020 com a estudiant predoctoral del programa de Doctorat en Psicologia de la Salut i de l'Esport de la Universitat Autònoma de Barcelona i dut a terme en la seva fase empírica a la Unitat d'Expertesa en Síndromes de Sensibilització Central de l'Hospital Vall d'Hebron.

Es presenta com a compendi de publicacions. La tesi doctoral està formada pels 3 articles que es presenten a continuació: el primer està en fase de segona revisió a la revista *Physical Therapy* i el segon i tercer estan publicats en revistes internacionals indexades amb factor d'impacte i classificats en el primer quartil de la seva categoria segons el Science Citation Index:

Estudi 1

Serrat, M., Sanabria-Mazo, J. P., Almirall, M., Musté, M, Feliu-Soler, A., Méndez-Ulrich, J. L., Sanz, A., & Luciano, J. V. (2020). Effectiveness of a multicomponent treatment based on pain neuroscience education, therapeutic exercise, cognitive behavioural therapy, and mindfulness in patients with fibromyalgia (FIBROWALK study): A randomized controlled trial. *Physical Therapy*. <https://psyarxiv.com/kj8sp/> IF= 3.140 (Q1).

Estudi 2

Serrat, M., Sanabria-Mazo, J. P., García-Troiteiro, E., Fontcuberta, A., Mateo-Canedo, C., Almirall, M., Feliu-Soler, A., Méndez-Ulrich, J. L., Sanz, A., & Luciano, J. V. (2020). Efficacy of a Multicomponent Intervention for Fibromyalgia Based on Pain Neuroscience Education, Exercise Therapy, Psychological Support, and Nature Exposure (NAT-FM): Study Protocol of a Randomized Controlled Trial. *International journal of environmental research and public health*, 17(2), 634. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020634> IF= 2.468 (Q1)

Estudi 3

Serrat, M., Almirall, M., Musté, M., Sanabria-Mazo, J.P., Feliu-Soler, A., Méndez-Ulrich, J.L., Luciano, J.V., & Sanz, A. (2020). Effectiveness of a multicomponent treatment for fibromyalgia

based on pain neuroscience education, therapeutic exercise, psychological support, and nature exposure (NAT-FM): A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine* 9(10):3348. <https://doi:10.3390/jcm9103348> IF= 3.303 (Q1).

ÍNDEX	
ABREVIATURES	19
ÍNDEX DE TAULES I FIGURES	23
ENFOCAMENT GENERAL DE LA TESI DOCTORAL	27
RESUM - ABSTRACT	31
CAPÍTOL I. INTRODUCCIÓ	45
1. La fibromiàlgia	47
1.1. Definició i criteris diagnòstics	47
1.2. Epidemiologia	56
1.3. Etiopatogènia	58
2. Tractaments per a la fibromiàlgia	69
2.1. Tractaments farmacològics	70
2.2. Tractaments no farmacològics	73
2.2.1. Educació en neurociència del dolor	73
2.2.2. Exercici físic terapèutic	79
2.2.3. Teràpia cognitiu-conductual	81
2.2.4. Teràpies basades en <i>mindfulness</i>	83
2.2.5. Teràpies multicomponent	85
3. Teràpia d'aventura (TA)	86
3.1. Origen i evolució	87
3.2. Definició i modalitats	90
3.3. Evidència empírica d'eficàcia	92
CAPÍTOL II. OBJECTIUS I HIPÒTESIS	97
CAPÍTOL III. PUBLICACIONS	101

Estudi 1: Effectiveness of a multicomponent treatment based on pain neuroscience education, therapeutic exercise, cognitive behavioural therapy, and mindfulness in patients with fibromyalgia (FIBROWALK study): a randomized controlled trial	103
Estudi 2: Efficacy of a multicomponent intervention for fibromyalgia based on pain neuroscience education, exercise therapy, psychological support, and nature exposure (NAT-FM): Study protocol of a randomized controlled trial	145
Estudi 3: Effectiveness of a multicomponent intervention for fibromyalgia based on pain neuroscience education, therapeutic exercise, psychological support, and nature exposure (NAT-FM): A pragmatic randomized controlled trial	167
CAPÍTOL IV. DISCUSSIÓ GENERAL	193
1. Impacte de les intervencions FIBROWALK i NAT-FM en pacients amb fibromiàlgia	195
2. Limitacions i fortaleces	211
3. Línies futures de recerca	214
CAPÍTOL V. CONCLUSIONS	219
REFERÈNCIES	223

ABREVIATURES

AAPT	de l'anglès, <i>Action-APS Pain Taxonomy</i>
ABC	de l'anglès, <i>Adventure Based Counselling</i>
ACR	de l'anglès, <i>American College of Rheumatology</i>
ACTION	de l'anglès, <i>Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Network</i>
AEAC	de l'anglès, <i>Adverse Effects Assessment Checklist</i>
AEE	de l'anglès, <i>Association of Experiential Education</i>
AP	<i>Atenció Primària</i>
APA	de l'anglès, <i>American Psychological Association</i>
APS	de l'anglès, <i>American Pain Society</i>
AWMF	de l'alemany, <i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i> (Scientific Medical Societies in Germany)
BDNF	de l'anglès, <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
CERQ	de l'anglès, <i>Cognitive Emotion Regulation Questionnaire</i>
CIE	<i>Classificació Internacional de Malalties</i>
CPS	de l'anglès, <i>Canadian Pain Society</i>
DCG	<i>Dolor Crònic Generalitzat</i>
EPISER	<i>Estudi de la Prevalença i Impacte de les malalties reumàtiques en la població adulta espanyola de la Societat Espanyola de Reumatologia</i>
ET	<i>Exercici físic terapèutic</i>
EULAR	de l'anglès, <i>European League Against Rheumatism</i>
EVA	<i>Escala Visual Analògica</i>
EVAD	<i>Escala Visual Analògica del Dolor</i>
EVAF	<i>Escala Visual Analògica de la Fatiga</i>
FIQR	de l'anglès, <i>Fibromyalgia Impact Questionnaire-Revised</i>

FISIOGAN	Grup de Fisioterapeutes per a Realitzar Activitats a la Natura
FM	<i>Fibromiàlgia</i>
FSDC	de l'anglès, <i>Fibromyalgia Survey Diagnostic Criteria</i>
FSS	de l'anglès, <i>Fibromyalgia Symptom Scale</i>
FUS	de l'anglès, <i>Female Urethral Syndrome</i>
FWFM	de l'anglès, <i>Fibrowalk and Fibromyalgia</i>
HADS	de l'anglès, <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HUVH	<i>Hospital Universitari Vall d'Hebron</i>
IASP	de l'anglès, <i>Association for the Study of Pain</i>
IBS	de l'anglès, <i>Irritable Bowel Syndrome</i>
IC	de l'anglès, <i>Interstitial Cystitis</i>
IMAO	<i>Inhibidors de la Monoaminoxidasa</i>
ITT	de l'anglès, <i>Intention to Treat</i>
MBCT	de l'anglès, <i>Mindfulness-Based Cognitive Therapy</i>
MBSR	de l'anglès, <i>Mindfulness-Based Stress Reduction</i>
MCS	de l'anglès, <i>Multiple Chemical Sensitivity</i>
MPI	de l'anglès, <i>Multidimensional Pain Inventory</i>
MPS	de l'anglès, <i>Myofascial Pain Syndrome</i>
MT	de l'anglès, <i>Mindfulness Training</i>
NAT	<i>Teràpia d'Activitats de Natura</i>
NAT-FM	<i>Teràpia d'Activitats de Natura per a pacients amb Fibromiàlgia</i>
NICE	de l'anglès, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT	de l'anglès, <i>Number Need to Treat</i>
NMDA	de l'anglès, <i>N-methyl-D-aspartate</i>
OBHIC	de l'anglès, <i>Outdoor Behavioral Healthcare Industry Council</i>
OBHRC	de l'anglès, <i>Outdoor Behavioral Healthcare Research Cooperative</i>

OMS	<i>Organització Mundial de la Salut</i>
PANAS	de l'anglès, <i>Positive and Negative Affect Schedule</i>
PANAS-NA	de l'anglès, <i>Negative Affect Schedule</i>
PANAS-PA	de l'anglès, <i>Positive Affect Schedule</i>
PCS	de l'anglès, <i>Pain Catastrophizing Scale</i>
PGIC/PSIC	de l'anglès, <i>Patient Global Impression of Change</i>
PICOS	Pregunta, Intervenció, Comparació d'intervencions i Resultats o <i>Outcome</i>
PIPS	de l'anglès, <i>Psychological Inflexibility in Pain Scale</i>
PLMS	de l'anglès, <i>Periodic Movements of the Limbs in Sleep</i>
PNE	de l'anglès, <i>Pain Neuroscience Education</i>
PPCS	de l'anglès, <i>Personal Perceived Competence Scale</i>
PRISMA	de l'anglès, <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
PSS	de l'anglès, <i>Perceived Stress Scale</i>
PTSD	de l'anglès, <i>Post-traumatic Stress Disorder</i>
RSES	de l'anglès, <i>Rosenberg Self-Esteem Scale</i>
RSTPS	de l'anglès, <i>Regional Soft Tissue Pain Syndrome</i>
SF-36	de l'anglès, <i>Short-Form 36 Health Survey</i>
SFC	<i>Síndrome de la Fatiga Crònica</i>
SII	<i>Síndrome del Còlon (Intestí) Irritable</i>
SNC	<i>Sistema Nerviós Central</i>
SNP	<i>Sistema Nerviós Perifèric</i>
SC	<i>Sensibilització Central</i>
SSC	<i>Síndrome de Sensibilització Central</i>
SSS	de l'anglès, <i>Symptom Severity Scale</i>
TA	<i>Teràpia d'Aventura</i>

TCC	<i>Teràpia Cognitiu Conductual</i>
TH	<i>Tractament Habitual</i>
TMD	de l'anglès, <i>Temporomandibular Disorders</i>
TSK	de l'anglès, <i>Tampa Scale of Kinesiophobia</i>
T-T Headache	de l'anglès, <i>Tension-type Headache</i>
USSC	<i>Unitat d'Expertesa en Síndromes de Sensibilització Central</i>
UKK	de l'anglès, <i>Urho Kaleka Kekkonen</i> , founder of the UKK Institute in Tampere/Finland
WPI	de l'anglès, <i>Widespread Pain Index</i>

ÍNDIX DE TAULES I FIGURES

CAPÍTOL I. INTRODUCCIÓ

Figura 1 Punts Sensibles segons la Classificació de l'ACR de 1990 (Wolfe et al.,1990)	49
Figura 2 Localització de les Zones de Dolor Generalitzat segons l'ACR de 2010 (Wolfe et al., 2010)	51
Taula 1 Característiques dels Criteris de l'ACR per a Classificar l'FM a través del Diagnòstic Clínic com a <i>Gold Standard</i> (Segura-Jiménez et al., 2014)	52
Figura 3 Dolor Multiàrea Definit per 6 o Més Àrees de 9 Possibles (Arnold et al., 2019)	54
Taula 2 Resum dels Diferents Criteris per al Diagnòstic de l'FM (elaboració pròpia)	55
Figura 4 Prevalença de l'FM a Escala Mundial i per Països i Continents (imatge adaptada de Cabo-Meseguer et al., 2017)	57
Figura 5 Síndromes de Sensibilització Central Relacionades amb un Vincle Fisiopatològic Comú de Sensibilització Central (Yunus, 2007)	61
Figura 6 Factors Psicològics Predictors de la Discapacitat i la Cronicitat (Moix, 2005)	67
Figura 7 Factors Implicats en la Percepció d'Amenaça dels Teixits del Cos (Moseley, 2005)	75
Taula 3 Conceptes Erronis sobre la PNE en els Últims 15 anys (Moseley & Butler, 2015)	77
CAPÍTOL III. PUBLICACIONS	
Estudi 1	
Table 1. Outline of active group sessions in Fibrowalk treatment	135
Table 2. Steps of the multicomponent treatment: PNE, therapeutic exercise, CBT, and mindfulness	136

Figure 1 Flowchart of participants in the Fibrowalk study following the CONSORT statement	138
Table 3 Baseline differences between participants allocated to TAU+Fibrowalk and TAU	139
Table 4 Between-group differences from an ITT approach	140
Table 5 Baseline differences between responders and non-responders	141
Table 6 Comparison between primary and secondary outcomes at pre-, post-, follow-up + 6, and follow-up + 9 in TAU + Fibrowalk	142
Supplementary Table 1 Between-group differences from a completers approach	143
Estudi 2	
Figura 8 Puntuacions dels Diferents Targets Cognitius en FM en cada una de les Activitats del Protocol NAT-FM	150
Figure 1. Flow chart of the randomized controlled trial (RCT)	154
Table 1. Structure of the Nature Activity Therapy for people with Fibromyalgia (NAT-FM), indicating the activities to be performed and the psychological targets to be addressed in each of the sessions	155
Table 2. Steps in pain neuroscience education and in the cognitive-behavioural treatment for each outcome	156
Table 3. Measurement scheme and timings for the NAT-FM treatment protocol	157
Estudi 3	
Figure 1. Flowchart of the nature activity therapy for fibromyalgia (NAT-FM) study following the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement. ITT, intention-to-treat; n = 0 indicates that none of the participants attended the specified number of sessions	171
Table 1. Outline of active group sessions in NAT-FM treatment	172

Table 2. Steps of the multicomponent treatment: PNE, exercise therapy, cognitive behavioral therapy (CBT), mindfulness and nature exposure	173
Table 3. Demographic characteristics of treatment as usual (TAU) + NAT-FM and TAU participants	178
Table 4. Descriptive statistics and between-group analyses for primary and secondary outcomes (intention to treat (ITT) approach)	179
Table 5. Descriptive statistics and between-group analyses for process variables (ITT approach)	181
Figure 2. Effect of the different activities included in NAT-FM treatment: intra-session assessments (EMA)	182
Figure 3. Multiple mediational model with two mediators (generic example). When the relationship between study arm and outcome is explained by the mediators (Mediator 1 and Mediator 2), it is called full mediational model. Furthermore, the model is consistent with partial mediation when the study arm still has a direct effect on outcome after including the mediators	183
Table 6. Direct and bootstrap indirect effects in the multiple mediational models of TAU+NAT-FM vs. TAU (effects of pre- to mid-treatment changes in process variables on pre-to-post changes in primary and secondary outcomes)	184

ENFOCAMENT GENERAL DE LA TESI DOCTORAL

La complexitat de l'abordatge de la fibromiàlgia (FM), la seva alta prevalença i els alts costos personals i sanitaris que comporten són els que motiven i justifiquen la investigació que es descriu en aquesta tesi doctoral, requerint un abordatge tant multicomponent com interdisciplinar. En el primer apartat, es fa una introducció sobre la síndrome, la seva definició, els criteris diagnòstics, l'epidemiologia, i l'etiopatogènia. Després, en el segon apartat, es descriuen els diferents tractaments existents (tant farmacològics com no farmacològics) amb evidència empírica. Amb el coneixement que fa anys ens ha aportat la neurociència en relació al dolor, el paper primordial del cervell en aquesta síndrome i els pocs resultats obtinguts amb la farmacoteràpia es fa indispensable explorar altres alternatives terapèutiques no farmacològiques com les que es presenten en aquest document. Són múltiples les investigacions que han demostrat l'efectivitat de diferents abordatges no farmacològics per a pacients amb FM, entre ells, l'educació sanitària, l'exercici terapèutic (ET), la Teràpia Cognitiu-Conductual (TCC) i, més recentment, les teràpies psicològiques de tercera generació com el *mindfulness*, que cada vegada està més en auge en l'àmbit del dolor crònic. Tot i que encara són majoritàries les investigacions que, al parlar d'abordatges multicomponents, fan referència a la psicoeducació com a component fonamental, aquesta tesi proposa substituir l'educació més tradicional de la Psicologia per una altra concepció que ha sorgit a partir de la neurociència i que està revolucionant el camp del dolor crònic: l'Educació en Neurociència del Dolor (PNE). Es tracta d'un tipus d'educació que ensenya als pacients la rellevància del cervell en la interpretació dels senyals nociceptius que li arriben tant de l'exterior com del mateix organisme. La seva comprensió suposa un canvi conceptual de tots els abordatges relacionats amb el dolor crònic i podria arribar a ser determinant per a millorar la qualitat de vida dels pacients amb FM. En relació al dolor crònic, hi ha abundant literatura científica que reporta els beneficis de la PNE, però pel que fa a l'FM i a la combinació de la PNE amb altres abordatges no hi ha suficient evidència empírica. En aquest segon apartat, es descriu amb detall totes

aquestes intervencions que, de forma individual o combinades entre elles, han mostrat una major efectivitat. Tot i que s'han provat diferents combinacions, totes reporten mides de l'efecte similars, de baixos a moderats. Amb el primer dels estudis (FIBROWALK), es reporta l'efectivitat de tots aquests abordatges junts: PNE, ET, TCC i entrenament en *mindfulness* (MT) amb mides de l'efecte de moderats a alts.

En el tercer apartat de la introducció, es descriu la literatura que hi ha publicada sobre les teràpies d'aventura, moltes vegades anomenades genèricament amb el nom de Teràpies d'Aventura (TA), en anglès *Adventure Therapy*. Són intervencions psicològiques experiencials, moltes d'elles aplicades en poblacions adolescents en contextos socioeconòmics vulnerables, però també amb incipients resultats en l'àmbit clínic. Les guies de pràctica clínica més actuals (la de l'American Pain Association -APS-, la guia de l'associació de Scientific Medical Societies in Germany -AWMF-, la de la Canadian Pain Society -CPS- i la de l'European League Against Rheumatism -EULAR) recomanen l'exercici físic com a primera línia d'intervenció per a pacients amb FM. I cada vegada hi ha un volum d'investigació creixent dels beneficis físics i psicològics que reporten les activitats a l'aire lliure. Així doncs, el segon (protocol) i tercer (assaig clínic) estudis tenen en compte: (1) les recomanacions en quant a l'exercici físic; (2) els beneficis que tindria l'exposició al medi natural; i (3) la concepció d'utilitzar les activitats a la natura per a treballar i millorar certs aspectes psicològics relacionats amb el benestar i la qualitat de vida, però des d'un enfocament més cognitiu-conductual. Són estudis que conjuntament aborden la intervenció que anomenem NAT-FM (Teràpia d'Activitats a la Natura per a persones amb FM) i en la qual hem observat mides de l'efecte de moderats a alts. Un primer pas que obre les portes al desenvolupament d'un projecte que pugui arribar a generar evidència científica de l'efectivitat que poden tenir diferents protocols NAT amb la utilització de determinades activitats a la natura per a treballar els *targets* terapèutics específics en diverses patologies.

Aquesta tesi presenta la millor evidència disponible dels diferents abordatges en FM (FIBROWALK) amb l'exposició a la natura (NAT-FM), la PNE i adaptant l'ET realitzat en el primer estudi pel concepte de TA per tal de seguir aportant coneixement que ajudi a trobar el millor abordatge multicomponent possible per a aquesta prevalent i costosa síndrome.

RESUM – ABSTRACT

RESUM

Introducció

La fibromiàlgia (FM) és una síndrome caracteritzada per dolor musculoesquelètic crònic generalitzat i, entre altres, per fatiga, rigidesa, problemes de son, ansietat, depressió i dificultats cognitives (*fibrofog*) que empitjoren l'evolució de la malaltia. Pot arribar a ser invalidant i afectar l'esfera biològica, psicològica i social, ocasionant un fort impacte en la vida diària de les persones que pateixen aquesta malaltia, així com una alta despesa sanitària. El seu caràcter multidimensional fa que requereixi un abordatge multicomponent i interdisciplinari que suposa un gran repte per a científics i clínics. En aquesta tesi, s'exposen algunes de les intervencions que han reportat majors beneficis per a les pacients amb FM, les multicomponents i que, per tant, haurien de considerar-se com a *gold standard*. Per a identificar el tractament multicomponent més efectiu per a l'FM, sorgeix la necessitat d'explorar una nova intervenció integrant alguns dels abordatges que tenen més evidència, com són l'educació en dolor (integrant els conceptes més actuals de la neurociència), l'exercici terapèutic (que és el que gaudeix de major evidència empírica), la Teràpia Cognitiva-Conductual i el *mindfulness* (atenció plena). Tot i que encara no hi ha prou evidència sobre el tipus d'exercici recomanat, investigacions recents reporten un major potencial terapèutic quan es realitzen en entorns naturals que aquelles realitzades en *indoor*. La recerca en l'àmbit de les anomenades Teràpies d'Aventura (TA) indica que determinades activitats produeixen beneficis afectius i cognitius i, conseqüentment, en benestar i salut mental quan s'utilitza el medi natural com a context per a realitzar una intervenció psicològica. L'estudi NAT-FM (acrònim de Nature-Activity-Therapy per a FM) integra alguns dels abordatges de més evidència científica per a persones amb FM: Educació en Neurociència del Dolor (PNE), exercici terapèutic (ET), Teràpia Cognitiu-Conductual (TCC) i entrenament en *mindfulness* (MT), realitzant-los en entorns naturals.

Objectius

- Analitzar l'efectivitat de la integració d'alguns dels abordatges no farmacològics que han demostrat major evidència empírica pel tractament de l'FM (FIBROWALK) en comparació amb el tractament habitual (**Estudi 1**).
- Dissenyar el protocol NAT-FM integrant alguns dels abordatges no farmacològics que han demostrat major evidència empírica afegint l'exposició a la naturalesa (**Estudi 2**).
- Analitzar l'efectivitat del protocol NAT-FM en comparació amb el tractament habitual en pacients amb FM (**Estudi 3**).
- Explorar de forma preliminar l'efecte de les diferents activitats realitzades a la natura que inclou el protocol NAT-FM (**Estudi 3**).
- Analitzar el paper de la mediació a les sis setmanes de diversos processos psicològics en relació a l'efecte terapèutic de la intervenció NAT-FM (**Estudi 3**).

Mètodes

Estudi 1. Es va realitzar un primer assaig clínic aleatoritzat i controlat amb 272 pacients diagnosticats de FM de la Unitat d'Expertesa en Síndromes de Sensibilització Central (USSC) de l'Hospital Vall d'Hebron. Els pacients que complien els criteris d'elegibilitat i acceptaren participar en l'estudi varen ser aleatoritzades en dues branques d'intervenció: (a) el grup actiu amb 135 pacients que varen rebre la intervenció muticomponent FIBROWALK, que integra l'Educació en Neurociència del Dolor (PNE), la Teràpia Cognitiva-Conductual (TCC), l'exercici terapèutic (ET) i l'entrenament en *mindfulness* (MT); i (b) el grup control amb 137 pacients que varen rebre el tractament habitual (medicació segons perfil simptomàtic). Les avaluacions es varen realitzar a l'inici de la intervenció, al final (12 setmanes després de l'avaluació basal) i, només en el grup actiu, es va dur a terme un seguiment a llarg termini (als 6 i 9 mesos de l'avaluació basal). El resultat primari va ser l'impacte sobre la funcionalitat (avaluat amb el qüestionari FIQR). L'anàlisi de l'efectivitat es va realitzar amb el procediment d'intenció de

tractar (ITT) i es va calcular el nombre de responedors (definites per una millora en l'FIQR \geq 20%) per a determinar la rellevància clínica, així com el nombre necessari per a tractar (NNT).

Estudi 2. El protocol NAT-FM és un nou abordatge per a l'FM en què s'integra l'exposició a la natura. Per a determinar els components a integrar dins el protocol, es va tenir en compte els resultats de l'estudi previ (FIBROWALK) i es va fer una adaptació de la part d'ET del FIBROWALK al concepte de TA. Per tal de fer aquesta adaptació en l'exercici, es varen realitzar dos processos previs (seran explicats amb major detall a l'apartat III de publicacions): (a) identificar els *targets* terapèutics a treballar amb les activitats a la natura; i (b) determinar les possibles activitats de natura a incloure dins el protocol NAT-FM. Per a determinar els *targets* terapèutics, es va fer una aproximació a les característiques psicològiques de les persones amb FM amb la realització de quatre revisions sistemàtiques en el perfil de personalitat, afectiu, cognitiu i metacognitiu. Per a determinar les possibles activitats de natura, es va fer una aproximació a la caracterització i comparació dels diferents perfils psicològics a través d'una cerca bibliogràfica, un panell d'experts (psicòlegs del mateix equip investigador), un panell d'especialistes (format per tècnics esportius de muntanya i experts en aquella activitat realitzada al medi natural) i un panell de practicants regulars.

Estudi 3. Es presenta un assaig clínic controlat i aleatoritzat pel que es va reclutar una mostra de 169 pacients i es varen aleatoritzar en dues branques de tractament: (a) el grup actiu amb 84 pacients que varen rebre la intervenció NAT-FM (que integra els components del FIBROWALK: PNE, TCC, ET i MT, més l'exposició a la natura); i (b) el grup control amb 85 pacients que varen rebre el tractament habitual. Es va realitzar una primera avaluació abans de la intervenció, una altra a la meitat (6 setmanes després de l'avaluació basal) i una última al finalitzar (a les 12 setmanes). Igual que l'estudi FIBROWALK, els resultats primaris i secundaris van ser, respectivament, l'impacte funcional (mesurat a través de l'FIQR) i el dolor (EVAD), la fatiga (EVAF), la kinesiofòbia (TSK), l'ansietat i la depressió (HADS) i la funcionalitat (SF36), més els processos mediadors descrits en el protocol NAT-FM. Es va utilitzar el procediment ITT

i els models lineals mixtes. També es va calcular el nombre de responedors (FIQR \geq 20%) i el nombre necessari per a tractar (NNT), i es varen realitzar models de mediació per a estudiar el paper mediador de les variables de procés en el canvi del grup intervenció. També es va fer una exploració preliminar de l'efecte de les diferents activitats incloses en el protocol NAT-FM (fotografia, ioga, banys de bosc (*shinrin yoku*) i marxa nòrdica) en el canvi produït en valència afectiva, activació (*arousal*), dominància, fatiga, dolor, estrès i autoeficàcia després de practicar cada una d'elles.

Resultats

Estudi 1. El programa FIBROWALK (com a coadjuvant del TH) va resultar ser més efectiu que el tractament habitual (TH) amb mides de l'efecte de moderades a grans. Aquests resultats en el grup actiu, tot i que varen perdre efectivitat durant el seguiment després de la intervenció, es varen mantenir significatius amb mides de l'efecte de moderats a grans als 6 i 9 mesos des de l'avaluació basal, però no es varen poder comparar amb el grup control per motius ètics (dins la USSC, a la finalització de les 12 setmanes de la intervenció, el grup control passa a ser grup actiu). Un 52% va assolir el criteri d'una reducció \geq 20% FIQR i el 5%, una reducció \geq 70% FIQR amb un NNT de 2.

Estudi 2. Amb els resultats obtinguts al FIBROWALK, es va decidir utilitzar els mateixos components PNE + ET + TCC + MT per a dissenyar l'estudi NAT-FM, més l'exposició a la natura. En el protocol derivat d'aquest procés, s'exposa l'estructura de les 12 sessions de 2h de duració de cada una indicant les activitats a realitzar i es detalla el contingut de cada un dels processos psicològics a tractar a cada sessió amb aquestes. Les activitats resultants a incloure varen ser: marxa nòrdica, ioga, fotografia, banys de bosc (entesa com a activitat de *mindfulness* realitzada al bosc) i senderisme (com a pauta específica per a realitzar a casa). Els targets cognitius a treballar amb aquestes activitats varen ser: el dolor, la fatiga l'autoeficàcia, l'afecte negatiu, l'afecte positiu, la regulació emocional i el pensament catastròfic. Els instruments d'avaluació varen quedar definits pels utilitzats a l'estudi previ (FIBROWALK) i

van ser: Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR, variable dependent y *outcome* principal); Escala Visual Analògica (EVA, dolor i fatiga); Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK, kinesiofòbia); Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, ansietat i depressió); i Physical Functioning component of the 36-Item Short Form Survey (SF36, subescala de 10 ítems que avalua el component de funcionalitat física). A més, es van administrar els instruments adequats en funció dels processos psicològics seleccionats i treballats amb les activitats practicades: el Positive Affect and Negative Affect Schedule (PANAS, afectes positiu i negatiu), el Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ, regulació emocional), la Personal Perceived Competence Scale (PPCS, competència percebuda), la Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES, autoestima), la Pain Catastrophizing Scale (PCS, catastrofisme), la Perceived Stress Scale (PSS-4, estrès), la Psychological Inflexibility in Pain Scale (PIPS, inflexibilitat psicològica), la UKK Walk Test (UKK, funcionalitat), The Adverse Effects Assessment Checklist (AEAC, efectes adversos) i el Patient Global Impression of Change (PGIC/PSIC, impressió de canvi).

Estudi 3. La intervenció NAT-FM (com a coadjuvant del TH) va resultar ser més efectiva que la TH (mida de l'efecte gran en FIQR, EVA dolor, EVA fatiga, HADS ansietat i depressió i SF-36 funcionalitat), observant-se millors resultats que el protocol FIBROWALK. Un 67% dels participants en el grup actiu va assolir el criteri d'una reducció $\geq 20\%$ FIQR, el 8%, una reducció $\geq 60\%$ FIQR i un NNT, de 3. Les activitats incloses en la intervenció també varen reportar millores a la majoria de variables analitzades després de practicar cada una de les activitats a la natura. Pel que fa a les anàlisis de mediació, la kinesiofòbia i la competència personal percebuda a les 6 setmanes de tractament varen actuar com a mediacions parcials en el canvi observat en el grup actiu NAT-FM en les principals variables estudiades (impacte funcional, dolor, fatiga, ansietat, depressió, funcionalitat i afectivitat negativa). Així mateix, es va identificar un efecte terapèutic acumulatiu al llarg de les 12 sessions. A les sis setmanes de la variable

principal FIQR, es va obtenir una mida de l'efecte gran (d de Cohen = 1.13), així com a les 12 setmanes (d de Cohen = 1.83).

Conclusions

Els resultats d'aquesta tesi suggereixen que el protocol NAT-FM, com a tractament coadjuvant a la TH, pot arribar a millorar els símptomes principals de les persones amb FM en comparació al tractament habitual (TH) com a única alternativa terapèutica. Aquest enfocament presenta dos aspectes claus: (a) la utilització dels coneixements de la neurociència, no només per la part educativa (PNE), sinó com a paraigua de les altres intervencions, proporcionant informació molt útil i rellevant per a aconseguir un canvi de paradigma en la comprensió i el tractament d'aquesta prevalent i costosa síndrome; i (b) la incorporació de l'exposició a la natura que podria constituir una nova generació d'intervencions terapèutiques que canviarien la manera d'abordar aquesta síndrome i tractar els seus símptomes. A més a més, la inclusió d'una perspectiva de teràpia basada en processos podria suposar un avantatge per al disseny i l'avaluació d'intervencions no farmacològiques eficaces.

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a syndrome characterized by widespread chronic musculoskeletal pain and, among others, fatigue, stiffness, sleep problems, anxiety, depression and cognitive difficulties (fibrofog) that worsen the course of the disease. It can be disabling and affect the biological, psychological and social spheres, significantly impacting on the daily lives of people suffering from this disease, as well as excessive healthcare costs. Its multidimensional nature requires a multicomponent and interdisciplinary approach, which poses a great challenge for scientists and clinicians. This thesis sets out some of the interventions that have reported the greatest benefits for patients with FM, multicomponent treatment, and which should therefore be considered a gold standard. To identify the most effective multicomponent treatment for FM, the need arises to explore a new intervention integrating some of the approaches that have substantial evidence, such as pain education (integrating the most current concepts of neuroscience), exercise therapeutic (which, in fact, enjoys the most empirical evidence), Cognitive-Behavioural Therapy, and mindfulness. Although there is still insufficient evidence on the type of exercise recommended, recent research reports greater therapeutic potential when performed in natural environments than those performed in enclosed settings. Research in the field of Adventure Therapies (AT), which is considered to be a non-traditional therapeutic approach, indicates that certain activities produce emotional and cognitive benefits, and in turn, improve overall well-being and mental health, when the natural environment is used as a context to perform a psychological intervention. The NAT-FM study (acronym for Nature-Activity-Therapy for FM) integrates some of the approaches providing the most significant evidence for those suffering from FM: Pain Neuroscience Education (PNE), therapeutic exercise (ET), Cognitive-Behavioural Therapy (CBT), and mindfulness training (MT), performing them in natural environments.

Targets

- Analyze the effectiveness of integrating some of the non-pharmacological approaches that have demonstrated greater empirical evidence for the treatment of FM (FIBROWALK) compared to treatment-as-usual (TAU) (**Study 1**).
- Design the NAT-FM protocol incorporating some of the non-pharmacological approaches that have demonstrated greater empirical evidence by trialing exposure to nature (**Study 2**).
- To analyze the effectiveness of the NAT-FM protocol compared to TAU in patients with FM (**Study 3**).
- Preliminarily explore the effect of the different activities carried out in nature that includes the NAT-FM protocol (**Study 3**).
- Analyze the mediating role at six weeks of various psychological processes in relation to the therapeutic effect of the NAT-FM intervention (**Study 3**).

Methods

Study 1. A first randomized, controlled clinical trial was performed with 272 patients diagnosed with FM from the Central Sensitization Syndrome Expertise Unit (USSC) of Vall d'Hebron Hospital. Patients who met the eligibility criteria and agreed to participate in the study were randomly divided into two branches of intervention: (a) the active group with 135 patients who received the multicomponent intervention FIBROWALK, which integrates Education in Pain Neuroscience (PNE), Cognitive-Behavioural Therapy (CBT), Therapeutic Exercise (ET) and mindfulness Training (MT), and (b) the control group, with 137 patients, who received TAU (medication according to symptomatic profile). The evaluations were performed at the beginning of the intervention, at the end (12 weeks after the baseline evaluation) and, only in the active group, a long-term follow-up was carried out (at 6 and 9 months of age from baseline assessment). The primary outcome was to assess the impact on the level of functionality (assessed with the FIQR questionnaire). The effectiveness analysis was performed with the

intent-to-treat (ITT) procedure, and the number of respondents (defined by an improvement in FIQR \geq 20%) was calculated to determine clinical relevance as well as the number needed to treat (NNT).

Study 2. The NAT-FM protocol is a new approach to FM that integrates exposure to nature. To determine the components to be included into the protocol, the results of the previous study (FIBROWALK) were taken into account and an adaptation of the ET part of the FIBROWALK was made to the concept of TA. In order to make this adaptation in the exercise, two previous processes were carried out (they will be explained in more detail in section III of publications): (a) identify the therapeutic targets to work with the activities in nature and (b) determine the possible activities to be included in the NAT-FM protocol. To ascertain the therapeutic targets, an approach was made to the psychological characteristics of people with FM with the performance of four systematic reviews on the personality profile, affective, cognitive and metacognitive. To establish the possible activities to be performed in nature, a specific approach was to characterise and compare the different psychological profiles through a bibliographic search. A team of specialists in their field of expertise were enlisted to assist in an accurate evaluation and included a panel made up of psychologists from the research team, mountain sports technicians and experts in how to conduct the activities performed in the natural environment, in addition to a panel of regular practitioners.

Study 3. A controlled and randomized clinical trial was presented for which a sample of 169 patients were recruited and randomly allocated to 2 arms: (a) the active group with 84 patients who received the NAT-FM intervention (which integrates the components of the FIBROWALK: PNE, CBT, TE and MT, plus exposure to nature); and (b) the control group with 85 patients who received the TAU. A first evaluation was performed before the intervention, another in the middle (6 weeks after the baseline evaluation) and another at the end (at 12 weeks). Like the FIBROWALK study, the primary and secondary outcomes were, respectively, functional impact (measured through the FIQR) and pain (EVAD), fatigue (EVAF), kinesiophobia (TSK), anxiety

and depression (HADS) and functional analysis (SF36), plus the mediating processes described in the NAT-FM protocol. The ITT procedure and mixed linear models were used. The number of respondents (FIQR \geq 20%) and the number needed to treat (NNT) were also calculated, and mediation models were performed to study the mediating role of process variables in the change of the intervention group. A preliminary exploration of the effect of the different activities included in the NAT-FM protocol (photography, yoga, forest baths (shinrin yoku) and Nordic walking) on the change in affective valence, activation (arousal), dominance, fatigue, pain, stress and self-efficacy were also performed after practicing each.

Results

Study 1. The FIBROWALK program (as an adjunct to TAU) turned out to be more effective than TAU with moderate to large effect sizes. These results, in the active group, although they lost effectiveness during follow-up after the intervention, remained significant with moderate to large effect sizes at 6 and 9 months from baseline assessment, but they could not be compared with the control group for ethical reasons (within the USSC, at the end of the 12 weeks of the intervention, the control group becomes an active group). 52% achieved the criterion of a reduction \geq 20% FIQR, 5% a reduction \geq 70% FIQR with an NNT of 2.

Study 2. With the results obtained in FIBROWALK it was decided to use the same components PNE + TE + CBT + MT, to design the NAT-FM in conjunction with the exposure to nature. The protocol derived from this process sets out the structure of 12 sessions of 2 hours each, stipulating the activities to be carried out, and detailing the content of each of the psychological processes to be dealt with in each session. The resulting activities to be included were: Nordic walking, yoga, photography, forest baths (understood as a mindfulness activity performed in the forest) and hiking (with a specific guideline to be performed at home). The cognitive targets to work with these activities were: pain, fatigue, self-efficacy, negative affect, positive affect, emotional regulation, and catastrophic thinking. The assessment instruments were defined by those used in the previous study (FIBROWALK), and were: Revised Fibromyalgia Impact

Questionnaire (FIQR, dependent variable and main outcome); Analog Visual Scale (EVA, pain and fatigue); Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK, kinesiophobia); Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, Anxiety and Depression); and Physical Functioning component of the 36-Item Short Form Survey (SF36, 10-item subscale that evaluates the physical functionality component). In addition, the appropriate instruments were administered according to the psychological processes selected and worked with the activities practiced: the Positive affect and Negative affect Schedule (PANAS, positive and negative affect); the Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ); the personal perceived competence scale (PPCS); the Rosenberg Self-Esteem scale (RSES, self-esteem); the Pain Catastrophizing Scale (PCS, catastrophism), the Perceived stress scale (PSS-4, stress); the Psychological Inflexibility in Pain Scale (PIPS, psychological inflexibility), the UKK Walk Test, (UKK, functionality); The Adverse Effects Assessment Checklist (AEAC) and the Global Patient Impression of Change (PGIC / PSIC).

Study 3. NAT-FM intervention (as an adjunct to TAU) was found to be more effective than TAU (large effect size in FIQR, EVA pain, EVA fatigue, HADS anxiety and depression, and functionality), observing- similar results than the FIBROWALK protocol. 67% of the participants in the active group achieved the criterion of a reduction $\geq 20\%$ FIQR, 8% a reduction $\geq 60\%$ FIQR and an NNT of 3. The activities included in the intervention also reported improvements in most variables analyzed after practicing each of the activities in nature. Regarding mediation analyzes, kinesiophobia and perceived personal competence, at 6 weeks of treatment, they acted as partial mediations in the change observed in the NAT-FM active group in the main variables studied (functional impact, pain, fatigue, anxiety, depression, functionality, and negative affectivity). A cumulative therapeutic effect was also identified throughout the 12 sessions. At six weeks of the main FIQR variable, a large effect size was obtained (Cohen's $d = 1.13$) as well as at 12 weeks (Cohen's $d = 1.83$).

Conclusions

The results of this thesis suggest that the NAT-FM protocol, as an adjunctive treatment to TAU, may improve the main symptoms for people with FM when compared to TAU as a significant, viable therapeutic alternative. This approach presents two key aspects: (a) the use of knowledge of neuroscience, not only by the educational part (PNE) but as an umbrella for other interventions, providing pivotal information to achieve a paradigm shift in, not only the understanding but the treatment of this prevalent and costly syndrome and, (b) the incorporation of exposure to nature that could constitute a new generation of therapeutic interventions that would change the way this syndrome is approached and the symptoms are managed. Moreover, the inclusion of a process-based therapy perspective could be an advantage for the design and evaluation of effective non-pharmacological interventions.

CAPÍTOL I.

INTRODUCCIÓ

I. INTRODUCCIÓ

1. La fibromiàlgia

La fibromiàlgia (FM) ha estat i continua sent en l'actualitat una síndrome estigmatitzada, controvertida, molt poc reconeguda i acceptada. A més a més, suposa enormes costos tant directes (atenció mèdica, prescripció de medicaments) com indirectes (absentisme laboral, pèrdua de treball, etc.) que suposen una despesa mundial d'11.000 milions a l'any (Häuser et al., 2017). A continuació, es fa una descripció de la definició de l'FM, els seus criteris diagnòstics, l'epidemiologia, l'etiopatogènia i les seves característiques clíniques i d'avaluació.

1.1. Definició i Criteris Diagnòstics

L'FM és una síndrome complexa caracteritzada per dolor musculoesquelètic crònic generalitzat amb un augment de la sensibilitat al dolor incloent alodínia (percepció de dolor sense un estímul nociceptiu) i hiperalgèsia (resposta augmentada de dolor davant la nocicepció), però sense una patologia o lesió tissular coneguda. Generalment, s'acompanya de múltiples símptomes com la fatiga persistent, la rigidesa, els trastorns de la son, l'ansietat, la depressió o els problemes cognitius (Häuser et al., 2015; Wolfe et al., 2016; Wolfe et al., 2010; Pérez-Aranda et al., 2018). Tot i així, hi ha un consens entre experts que consideren que encara queda molt per a poder definir una entitat clínica homogènia (Luciano et al., 2016). Durant l'últim segle, l'FM ha estat definida i categoritzada de diferents maneres. Actualment, és una entitat clínica reconeguda, però, tot i els esforços d'una part dels estaments polítics, professionals i socials, l'FM continua sent una malaltia sense visibilitat, molt qüestionada (dubtant, fins i tot, de la seva existència) i poc acceptada (Briones-Vozmediano, 2017; Wolfe & Walitt, 2013). El 1592, el metge francès Guillaume de Baillou va ser el primer a descriure el dolor muscular com a "reumatisme". Durant el s. XVIII, es va començar a utilitzar el terme de reumatisme articular per a definir els dolors musculoesquelètics no associats a una patologia. A partir del s. XIX, metges alemanys, escandinaus i britànics varen anar descrivint i publicant literatura sobre altres tipologies de reumatisme muscular amb nomenclatures diferents. Però

les primeres descripcions del que entenem avui com a fibromiàlgia no les trobem fins al 1815 amb el cirurgià de la Universitat d'Edimburg William Balfour, que va ser el primer a descriure nòduls en el múscul reumàtic, considerant que eren conseqüència de la inflamació en el teixit connectiu. El 1880, el neuròleg americà George Miller Beard va definir la “neurastènia” com un quadre de dolor generalitzat, de fatiga i de trastorns psicològics causat per l'estrès de la vida diària. L'FM es va relacionar amb aquest trastorn i va perdre reconeixement en ser catalogada com a malaltia psicològica (Inanici & Yunus, 2004).

El 1904, el neuròleg britànic William Gowers, pensant que aquesta malaltia estava relacionada amb una inflamació del teixit fibrós, va utilitzar el terme de “fibrositis” per a descriure un quadre de dolor musculoesquelètic molt similar al que avui coneixem com a FM, incloent-hi també la fatiga i les alteracions de la son. El 1972, Hugh A. Smythe va posar, per primera vegada, les bases de la concepció moderna de l'FM, descrivint-la com un dolor generalitzat i especificant la localització d'uns punts hipersensibles (Inanici & Yunus, 2004). El 1975, Hugh A. Smythe i Harvey Moldofsky varen fer constar la rellevància de la mala qualitat de la son en aquesta malaltia. Varen establir uns criteris diagnòstics definits com a dolor generalitzat de més de 3 mesos de duració, alteració de la son amb fatiga i rigidesa matinal i dolor, com a mínim, en 11 dels 18 “punts sensibles” distribuïts per tot el cos en ser pressionats amb una força de 4 kg. (Wolfe et al., 1990). Aquests criteris varen ser la base per a confeccionar els criteris de 1990 de l'*American College of Rheumatology* (ACR). A poc a poc, amb les proves de son realitzades amb electroencefalogrames, més la definició dels punts sensibles, la fibrositis va tornar a despertar cert interès i reconeixement dins la comunitat científica (Wolfe & Walitt, 2013).

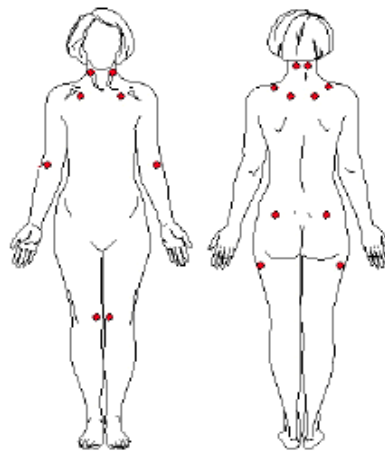
El 1976, el premi Nobel de medicina, Hench P.K., va proposar el terme de fibromiàlgia per a donar èmfasi a l'absència de signes inflamatoris, substituint així el terme de “fibrositis” que feia anys que s'aconsellava el seu abandonament. El nom de fibromiàlgia deriva dels mots grecs “*fibros*” (teixit conjuntiu), “*mios*” (múscul) i “*àlgia*” (dolor). El 1981, Yunus va realitzar el

primer estudi clínic controlat que validava els principals símptomes de dolor crònic generalitzat de més de 3 mesos de duració. Considerava l'afectació de, com a mínim, 3 regions del cos, absència d'una altra condició o patologia amb resultats de tests normals i cinc punts sensibles. També va definir altres criteris comòrbids com l'ansietat, la fatiga, els trastorns de la son, la síndrome del còlon irritable (SII), la cefalea (tensional o migranyosa) i la modulació del dolor per altres factors (Inanici i Yunus, 2004).

Aquests criteris diagnòstics varen ser utilitzats tant a la pràctica clínica com a la recerca, fins que el 1990 l'ACR, després d'un estudi multicèntric liderat per Wolfe et al. (1990), va publicar els primers criteris diagnòstics consensuats (Inanici & Yunus, 2004; Wolfe et al., 1990). Aquests criteris requerien un examen físic per confirmar: (a) una història de dolor crònic generalitzat de més de tres mesos de durada que afectés, com a mínim, tres dels quatre quadrants del cos (per sobre i sota de la cintura i ambdós costats del cos) i referir dolor en l'esquelet axial (columna cervical, dorsal, lumbar i paret toràcica anterior); i (b) dolor a la pressió (amb una força aproximada de 4 kg.), com a mínim, en 11 dels 18 punts (o 9 parells de punts simètrics bilaterals) al llarg de tot el cos (Wolfe et al., 1990). La **Figura 1** mostra la localització d'aquests punts sensibles o *tender points*.

Figura 1

Punts Sensibles segons la Classificació de l'ACR de 1990



Font: Extreta de Wolfe et al. (1990).

Aquests criteris es varen utilitzar ràpidament tant en l'àmbit clínic com en el de la investigació. Això va permetre una millor classificació i identificació de pacients amb simptomatologia i un procés fisiopatològic comú suposant un avenç important en el seu abordatge i millorant la qualitat dels estudis publicats (Inanici & Yunus, 2004).

El 1992, a la *Declaració de Copenhague* (Dinamarca), l'Organització Mundial de la Salut (OMS) va reconèixer l'FM com a malaltia del sistema musculoesquelètic i del teixit connectiu. Al mateix any, l'*Associació Internacional per l'Estudi del Dolor* (*International Association for the Study of Pain*, IASP) també la reconeix i la classifica amb el codi X33.X8a. I el 1994, la va tipificar amb el codi M79.7. Finalment, l'OMS (2012) la inclou en la 10a revisió de la *Classificació Internacional de Malalties* (CIE-10).

Així i tot, els criteris de l'ACR de 1990 no varen estar exempts de polèmica. L'FM no sempre era diagnosticada per reumatòlegs i no es contemplaven altres símptomes rellevants per a metges d'altres especialitats (Häuser *et al.*, 2015). A més, els criteris no eren objectius (es basaven només en la simptomatologia referida pel pacient), en períodes de millora es deixaven de complir i es donava prioritat a la simptomatologia perifèrica més que no pas contemplar la base neurobiològica de la sensibilització central (Nishishinya *et al.*, 2017). En els anys 90, varen començar a aparèixer els primers estudis que apuntaven l'FM com una disfunció de l'SNC (Inanici & Yunus, 2004). L'any 2000, Yunus parla per primera vegada de "Síndromes de Sensibilització Central (SSC)", tot i que no els definirà fins a l'any 2007. Tot i que actualment l'evidència ja permet classificar l'FM dins de les SSC considerant que tenen un origen en el Sistema Nerviós Central (SNC) i no pas osteomuscular (Yunus, 2007; Yunus, 2008; Yunus, 2015), encara no existeix un consens sobre com hauria de ser classificada (Häuser *et al.*, 2015).

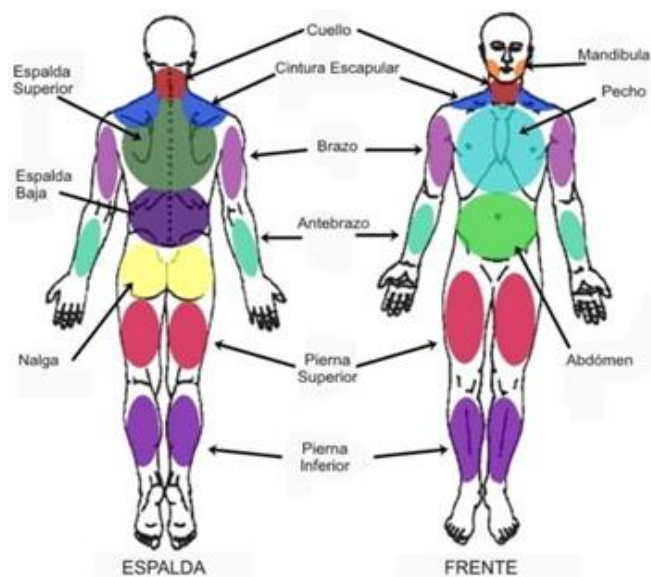
Així, amb el pas dels anys, es va evidenciar que els criteris de l'ACR de 1990 no englobaven tota la complexitat de la malaltia (centrant-se només en el dolor i l'exploració física dels punts sensibles) i es va qüestionar la seva rellevància (Wolfe *et al.*, 2010). Fins aquell

moment, el canvi més important havia estat la descripció i la valoració dels punts sensibles, però, a partir del 2010, el segon gran canvi va ser, precisament, l'exclusió d'aquests punts sensibles, l'exploració física i la inclusió d'altres símptomes somàtics i cognitius que, fins llavors, no s'havien tingut en compte (Wolfe & Walitt, 2013) com el *fibrofog* o deteriorament cognitiu percebut, considerat un dels principals factors involucrats en l'angoixa de les persones amb FM (Feliu-Soler et al., 2018).

El 2010, l'ACR va publicar una actualització dels criteris més simples i pràctics pel seu ús clínic. El diagnòstic, segons aquests criteris, es basa en la puntuació de dos qüestionaris: (1) l'Índex de Dolor Generalitzat (WPI), que fa referència al nombre d'àrees corporals en què el pacient ha experimentat dolor en l'última setmana marcant 1 punt d'un total de 19 per cada zona amb dolor (**Figura 2**); i (2) l'Escala de Severitat dels Síntomes (SSS), que avalua la gravetat de la fatiga, la son no reparadora, els trastorns cognitius i la presència d'altres símptomes somàtics.

Figura 2

Localització de les Àrees de Dolor Generalitzat segons l'ACR de 2010



Font: Adaptada de Wolfe et al. (2010).

Per a obtenir la puntuació de l'SSS, el pacient puntua de 0 a 3 (sent 3 problemes greus, continuats i que interfereixen en la seva vida quotidiana) cada un dels quatre símptomes que es consideren com a un de sol, podent arribar fins a 12 punts. Per a considerar que es compleixen els criteris, o bé el WPI ha de ser, com a mínim, de 7 punts i l'SSS ha de puntuar, com a mínim, 5, o bé el WPI puntuar un mínim de 4 i l'SSS, un mínim de 9. En ambdós casos, la simptomatologia ha d'estar present de forma similar, com a mínim, en els últims 3 mesos i el pacient no ha de presentar un altre trastorn que pugui justificar el seu dolor (Wolfe et al., 2010).

Aquests criteris de l'ACR de 2010 es van revisar ràpidament el 2011, creant uns criteris autoaplicables que simplifiquen el nombre de símptomes somàtics. Es reduïen a la presència o no de cefalea, de dolor, de rampes al baix ventre i de depressió per tal d'ajudar als estudis clínics i epidemiològics. També es proposa utilitzar l'Escala de Símtomes de la Fibromiàlgia (FSS) que suma el WPI i l'SSS (Wolfe et al., 2011).

Segura-Jiménez et al. (2014) publiquen una versió espanyola en què validen els criteris de l'ACR de 2010 modificats, avaluant la sensibilitat i l'especificitat dels diferents criteris de l'ACR utilitzant el diagnòstic com a *gold standard* (Taula 1).

Taula 1

Característiques dels Criteris de l'ACR per a Classificar l'FM a través del Diagnòstic Clínic com a Gold Standard

Criteris	Sensibilitat (%)	Especificitat (%)
ACR 1990	84.1	97.6
ACR m-2010	88.3	91.8
ACR 1990 o m-2010	96.7	89.8
ACR 1990 + m-2010	75.6	99.7

Nota: m-2010 = criteris de l'ACR de 2010 modificats.

Font: Adaptada de Segura-Jiménez et al. (2014).

Amb aquests resultats en sensibilitat i especificitat de cada un dels criteris de l'ACR avaluats, es recomana utilitzar tant els criteris de l'ACR de 1990 com els del 2010 modificats, en què el pacient hagi de complir un dels dos per ser diagnosticat de FM (Segura-Jiménez et al., 2014; Wolfe et al., 2011).

Una de les últimes actualitzacions es va produir el 2016. Per a complir amb aquests criteris, el pacient ha de complir amb: (1) WPI ≥ 7 i SSS ≥ 5 o bé WPI $\geq 4-6$ i SSS ≥ 9 ; (2) dolor generalitzat (definit com a dolor en almenys quatre de les cinc regions, sense incloure mandíbula, pit ni abdomen); (3) els símptomes han d'estar presents, com a mínim, durant 3 mesos; i (4) el diagnòstic de FM és igualment vàlid encara que hi hagi altres diagnòstics; no exclou que hi puguin haver altres patologies clínicament importants (Wolfe et al., 2016). S'ha de tenir en compte que és possible que existeixin biaixos de confirmació en el diagnòstic en funció dels criteris utilitzats on la seva valoració depengui de la percepció del facultatiu. Els criteris de l'ACR de 2011 i els del 2016 podrien proporcionar una estimació més fidedigna de la prevalença i la distribució per sexes de l'FM. És, per això, que es recomana l'ús dels criteris de 2016 tant per la pràctica clínica com en investigació (Wolfe, et al., 2018).

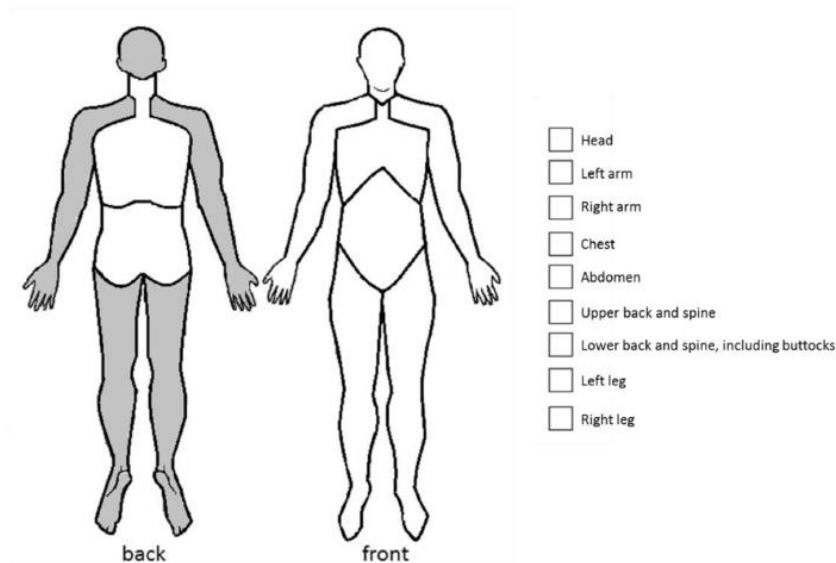
Per la seva part, l'OMS també recomana seguir els criteris de l'ACR de 2016 per a incloure l'FM dins el dolor crònic generalitzat (DCG), una nova proposta de categoria diagnòstica (Nicholas et al., 2019). En aquesta mateixa línia, Wolfe et al. (2019) proposen uns criteris diagnòstics pel DCG (combinant un mínim de 7 punts sensibles en almenys 4 de les àrees descrites per tot el cos) dins els quals també es trobaria l'FM i no tindria uns criteris que fossin exclusius per al seu diagnòstic (Wolfe et al., 2019).

Recentment, el 2019, el Grup de Treball de FM del projecte ACTION-APS PAIN TAXONOMY (AAPT), que inclou l'associació americana Analgesic, Anesthetic and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Network (ACTION) i l'American Pain Society (APS), ha proposat una alternativa als criteris existents per a simplificar i millorar la identificació dels pacients amb FM tant per a clínics com investigadors. Per a complir amb els

nous criteris diagnòstics, el pacient ha de presentar: (1) dolor multiàrea definit per 6 o més àrees de 9 possibles (**Figura 3**); (2) problemes de son de moderats a servers o fatiga; i (3) el dolor multiàrea i la fatiga o els problemes de son han d'estar presents, com a mínim, 3 mesos (Arnold et al., 2019).

Figura 3

Dolor Multiàrea Definit per 6 o Més Àrees de 9 Possibles



Font: Extreta d'Arnold et al. (2019).

Els criteris de l'ACR de 1990 són molt controvertits per estar relacionats amb els punts sensibles, que poden estar molt influenciats per la subjectivitat. És, per això, que els criteris de l'ACR de 2010, 2011 i 2016 eliminen els punts sensibles, però continuen generant discrepàncies perquè no hi ha un *gold standard* per al diagnòstic. La **Taula 2** exposa un resum dels diferents criteris per al diagnòstic de l'FM. Fins que no s'avanci en l'estudi de la fisiopatologia i es puguin determinar uns biomarcadors, la base del diagnòstic continuarà sent subjectiva per part del facultatiu o pacient i continuarà sense haver-hi un consens unànime sobre els criteris a utilitzar (Arnold et al., 2019). Això fa que moltes vegades l'FM sigui diagnosticada només quan s'han descartat totes les altres patologies, generant controvèrsia i inseguretats en l'àmbit assistencial (Ghazan-Shahi et al., 2012) i fent que el seu diagnòstic sigui

un dels més qüestionats internacionalment (López-Solà et al., 2017). Aquesta incertesa podria portar a un excés de medicalització, a realitzar investigacions innecessàries i fomentar la poca credibilitat entre els mateixos professionals sanitaris. A més, crea una confusió en el mateix pacient, tenint la sensació que s'utilitza el diagnòstic de FM com a últim recurs i que determina el seu historial clínic, atribuint sempre a l'FM qualsevol altre dolor i passant per alt o endarrerint el diagnòstic i correcte tractament d'una altra patologia (Briones-Vozmediano, 2017).

Taula 2

Resum dels Diferents Criteris per al Diagnòstic de l'FM

Any	Definició dels criteris diagnòstics	Referència
ACR 1990	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor crònic generalitzat de més de 3 mesos de duració que afecta, com a mínim, tres del quatre quadrants del cos i dolor en l'esquelet axial. 2. Dolor a la pressió (de 4 Kg/cm²), com a mínim, en 11 dels 18 punts sensibles (9 punts bilaterals): occipuci, cervical anterior, trapezi, supraespinós, segona costella, epicòndil, gluti, trocànter major i genoll. 	Wolfe et al. (1990)
ACR 2010	<ol style="list-style-type: none"> 1. WPI (0-19) ≥ 7 + SSS (0-12) ≥ 5 o WPI ≥ 4-6 + SSS ≥ 9. 2. Síntomes presents a un nivell similar i un mínim de 3 mesos. 3. No hi ha presència d'un altre trastorn que expliqui el seu dolor. 	Wolfe et al.(2010)
ACR m-2010 (2011)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Autoaplicats. Els mateixos criteris que de l'ACR de 2010, però es modifica el segon punt en què s'assigna una puntuació de 0 a 3, un punt pel mal de cap, dolor al baix ventre i depressió si estan presents en els últims 6 mesos. S'afegeix l'FSS com a sumatori de WPI + SSS. 	Wolfe et al. (2011)
2016	<ol style="list-style-type: none"> 1. FSS = WPI (0-19) ≥ 7 + SSS (0-12) ≥ 5 o WPI ≥ 4-6 + SSS ≥ 9. 2. Dolor generalitzat en 4 de les 5 zones definides (amb independència d'altres diagnòstics). 3. Síntomes presents mínim 3 mesos. 4. Diagnòstic vàlid amb independència d'altres diagnòstics, no exclou altres malalties. 	Wolfe et al. (2016)
Projecte AAPT	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dolor multiàrea definit per 6 o més àrees de 9 possibles. 2. Problemes de son de moderats a servers o fatiga. 3. El dolor multiàrea i la fatiga o els problemes de son han d'estar presents, com a mínim, 3 mesos. 	Arnold et al. (2019)

Nota: WPI = Widespread Pain Index (índex de Dolor Generalitzat); SSS = Symptom Severity Scale (escala de severitat dels símptomes); FSS = Fibromyalgia Symptoms scale (Escala de símptomes de la FM); AAPT = ACTION-APS PAIN TAXONOMY = Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Network (ACTION) i l'American Pain Society (APS).

Font: Elaboració pròpia.

1.2. Epidemiologia

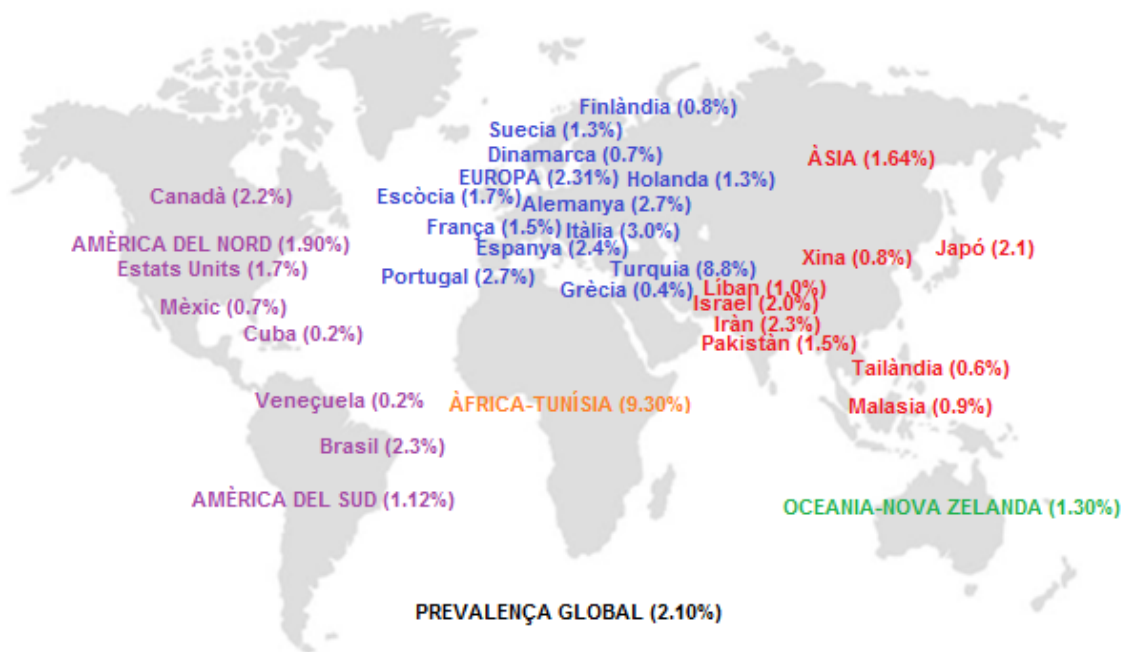
Actualment, un 20% de la població mundial pateix dolor crònic i es considera que l'FM és un dels diagnòstics més freqüents (Nishishiya et al., 2017). En els últims anys, hi ha hagut un increment en la incidència de moltes malalties relacionades amb síndromes de sensibilització central i factors ambientals, convertint-se en un dels principals motius de consulta assistencial, tant en l'atenció primària (AP) com especialitzada (Fernández-Solà, 2018). De fet, es considera que és la segona causa de consulta reumatològica després de l'artrosi (Seoane-Mato et al., 2019).

La prevalença de l'FM varia en funció de la població estudiada i els criteris utilitzats. De forma general, es considera que afecta entre un 2% i 4% de la població general (Queiroz, 2013). Estudis més recents reporten una prevalença menor de la població mundial d'un 1.78% (Font Gayà, 2020; Heidari et al., 2017) i altres, fent una mitjana de diferents estudis, reporten un 2.1% (Cabo-Meseguer et al., 2017). A Espanya, se situaria al voltant d'un 2.45% de la població adulta (Cabo-Meseguer et al., 2017; Font Gayà, 2020).

Hi ha una tendència a pensar que l'FM és una malaltia més pròpia de societats occidentals. Malgrat això, alguns estudis reporten que la prevalença és similar en els diferents països, cultures i grups ètnics estudiats sense que hi hagi cap evidència que la seva incidència en països industrialitzats pugui ser major (Clauw, 2014). Per altra banda, altres treballs apunten a una diferència entre zones urbanes (entre el 0.7% i l'11.4%) i les zones rurals (entre el 0.1% i el 5.2% (Marques et al., 2017). Tot i que en la literatura falten estudis que recullin dades de molts països, sembla que hi hauria una proporció similar a tots cinc continents (Häuser et al., 2015). De forma general, la prevalença a Europa se situaria en un 2.3%, a Amèrica del Nord, en un 1.9%, a Amèrica del Sud, en un 1.12%, i a Àsia, en un 1.64%; d'Àfrica i Oceania quasi no s'han obtingut dades (Cabo-Meseguer et al., 2017; Marques et al., 2017). La **Figura 4** mostra la prevalença de l'FM a escala mundial i per països i continents (imatge adaptada de Cabo-Meseguer et al., 2017).

Figura 4

Prevalença de l'FM a Escala Mundial i per Països i Continents.



Font: Elaboració pròpia modificada de Cabo-Meseguer et al. (2017).

Pel que fa a l'edat, es considera que normalment afecta entre els 30 i 50 anys (Queiroz, 2013), tot i que l'FM es pot desenvolupar a qualsevol edat, fins i tot, a la infància (Clauw, 2014). Els estudis reporten que l'FM afecta, principalment, a les dones (Häuser, 2015). Respecte al gènere, les xifres també varien segons els diferents estudis realitzats, apuntant a una prevalença d'entre un 2.4% i un 6.8% (Marques et al., 2017), una prevalença de 4.3% en comparació amb els homes de 0.95% (Cabo-Meseguer et al., 2017) o d'un 4.2% de dones respecte a l'1.4% en homes (Queiroz, 2013). L'Estudi de la Prevalença i l'Impacte de les malalties reumàtiques en la població adulta espanyola de la Societat Espanyola de Reumatologia (EPISER) també va objectivar que la prevalença en dones era d'un 4.2% i en homes, d'un 0.2% (Mas et al., 2008). Un estudi que va incloure 5 països europeus també reporta una prevalença major en dones que en homes, un 3.3% i un 1.3%, respectivament (Branco et al., 2010).

Tot i les dades reportades per aquests estudis, també n'hi ha d'altres que apunten que amb l'ús dels nous criteris diagnòstics de l'ACR de 2016 les diferències en la incidència entre dones i homes podria variar (Wolfe, Brähler, Hinz, & Häuser, 2013; Wolfe et al., 2018) augmentant el percentatge d'homes fins a aproximadament el 30% (havent-hi 2.3 dones afectades per cada home). Es considera que la selecció i la confirmació del diagnòstic que s'utilitza tant en clínica com en investigació és esbiaixada perquè no té en compte la veritable magnitud de la prevalença de l'FM en el sexe masculí, sobredimensionant així la de les dones (Wolfe, et al., 2018). Aquestes diferències en les dades observades no deixa de ser un reflex de la variació que hi ha hagut al llarg dels anys en els criteris de diagnòstic de l'FM, posant en evidència la necessitat de trobar un consens unànim i un *gold standard* diagnòstic per a reduir incerteses de pacients, d'equips assistencials i d'investigació.

1.3. Etiopatogènia

L'FM és una síndrome complexa en la qual els mecanismes fisiopatològics que estan involucrats tant en l'etiologia com en la cronificació de la simptomatologia són encara desconeguts (Grayston, 2019; Luciano, 2013; Nishishiya et al., 2017). Estan implicats diferents factors, tals com anomalies en el funcionament del sistema nerviós central (SNC), el sistema nerviós perifèric (SNP) i l'autònom, una alteració en la neurotransmissió en els sistemes neuroendocrí i immunitari, així com factors genètics i altres variables psicosocials i d'estrès mediambiental (Grayston, 2019; Sluka, 2016). Aquests són factors que també participen d'altres malalties o trastorns i, per tant, dificulten la seva correcta identificació (Chavez, 2013).

- **Alteracions en el processament o regulació del dolor**

Tot i que les persones amb FM pateixen un dolor potencialment incapacitant, no s'evidencia inflamació, dany o deformitat dels teixits involucrats. Algunes de les alteracions morfològiques i funcionals que s'han trobat en l'aparell locomotor, així com alteracions mitocondrials són molt poc definitòries. Tampoc hi ha evidència de lesió ni a l'SNC ni a l'SNP i les proves objectives complementàries són normals. Però sí que s'evidencia una alteració en

els mecanismes del processament del dolor, possiblement per la implicació d'un desequilibri en els neuromoduladors de l'SNC (García-Bardón et al., 2006; Woolf, 2007). Aquesta alteració en el sistema nociceptiu, evidenciada en diverses exploracions neurofisiològiques, seria la responsable que les persones amb FM, en comparació amb la població sense aquesta síndrome, reaccionin de forma més ràpida i amb major severitat a diferents estímuls mecànics, tèrmics, químics o elèctrics, tant de forma directa com anticipatòria. El llindar per traslladar aquests estímuls com a possible amenaça estaria significativament disminuït, sent el responsable de l'aparició de l'alodínia i la hiperalgèsia. Això també faria que diferents informacions subclíniques (que no haurien de generar simptomatologia) es convertissin en sensacions desagradables per tot el cos, sent el sistema nociceptiu altament reactiu davant petits estímuls, una de les principals característiques del procés neurobiològic d'aquesta síndrome (Collado, 2008). Proves de neuroimatge com la ressonància magnètica funcional amb estimulació també han evidenciat com les àrees implicades en el processament de la sensació dolorosa s'activen amb estímuls de baixa intensitat (Collado, 2008; Grayston, 2019; López-Solà et al., 2014, López-Solà et al., 2017, Yunus, 2015).

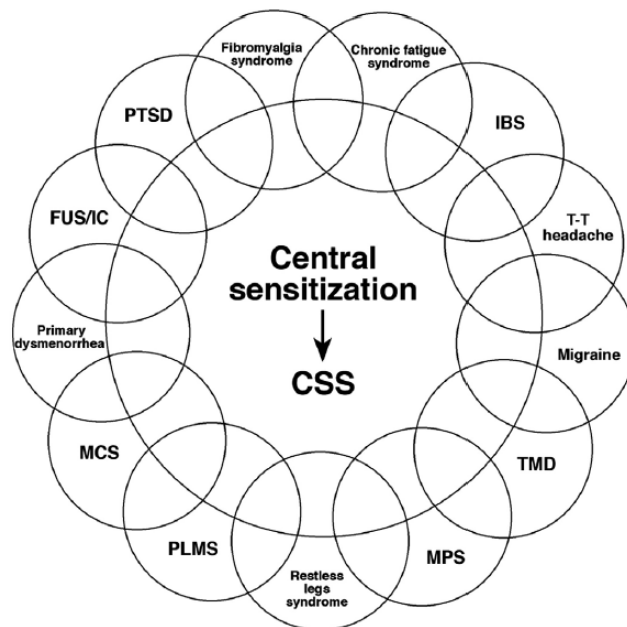
Aquestes troballes fan que la hipòtesi més acceptada actualment sobre el principal procés fisiopatològic subjacent de l'FM sigui la que suggereix una hipersensibilització de l'SNC, característica de les SSC (Bettini & Moore, 2016; Grayston, 2019; Häuser et al., 2015; Yunus, 2007; Yunus, 2008; Yunus, 2015), en les quals l'FM és la més representativa (Boomershine, 2015; Häuser et al., 2015). La sensibilització central (SC) és l'activitat dependent de la plasticitat sinàptica en l'asta dorsal de la medul·la espinal que genera una amplificació del senyal causant hipersensibilitat (Woolf, 2010). Els nociceptors, activats per diverses substàncies endògenes, originen potencials receptors que són traduïts en potencials d'acció, conduïts per fibres nervioses en direcció central fins a contactar amb el soma de les neurones nociceptives de segon ordre (NNSO) de l'asta dorsal de la medul·la espinal (Perena et al., 2000). Les NNSO poden modificar la seva activitat com a conseqüència de canvis

neuroplàstics que, sent inicialment canvis funcionals transitoris, poden transformar-se en canvis morfològics estables, sent així aquests canvis neuroplàstics els responsables de l'SC i els que expliquen la transició del dolor agut al crònic. Així, en moltes síndromes, el dolor ja no compleix amb una funció protectora, sinó que sorgeix espontàniament provocat per estímuls normalment innocus, per descens del llindar (alodínia), la resposta a estímuls nocius és exagerada i perllongada (hiperalgèsia) i s'estén més enllà de la zona del teixit lesionat (segona hiperalgèsia) (Latremoliere i Woolf, 2009). En un estat de SC, les neurones hiperexcitables s'activen amb major facilitat davant l'entrada de senyal nociceptiva perifèrica, tendeixen a amplificar la transmissió d'informació nociceptiva cap a centres superiors i poden, d'aquesta manera, contribuir a la generació d'estats clínics de dolor patològic (Azkue et al., 2007). Tot i que la sensibilització central (SC) pot ser la característica principal de malalties com l'FM, no tots els dolors crònics són deguts a una SC i aquesta no només es manifesta en dolors crònics, sinó que apareix després d'una lesió i és dependent del context i les influències ambientals (Nijs et al., 2014a). Tot i que es desconeix per què no tots els dolors crònics presenten SC, sembla que hi podria haver una influència genètica i de factors biopsicosocials. Si l'SC està present, és molt important diagnosticar-ho al més aviat possible per a detectar el risc de cronicitat (Nijs et al., 2014b).

Les SSC són un conjunt de síndromes d'etiologia desconeguda que es caracteritzen per una hiperexcitabilitat de les neurones a través de diferents mecanismes, sinàptics, de neurotransmissors o de neuroquímics, sense cap altra malaltia estructural que les pugui explicar (Yunus, 2015). Les SCC, segons aquest autor, inclouen l'FM, síndrome de fatiga crònica (SFC), cefalees de tipus tensional, migranyes o trastorn d'estrès posttraumàtic, entre moltes altres (**Figura 5.**) que es poden presentar de forma individual, tot i que el més habitual és una combinació entre elles (Yunus, 2007).

Figura 5

Síndromes de Sensibilització Central Relacionades amb un Vincl Fisiopatològic Comú de Sensibilització Central



Nota: IBS = irritable bowel syndrome (síndrome de l'intestí irritable); T-T headache = Tension-type headache (mal de cap tensional); TMD = temporomandibular disorders, (trastorns temporomandibulars); MPS = myofascial pain syndrome (síndrome del dolor miofascial); RSTPS = regional soft tissue pain syndrome (síndrome regional del dolor de teixits tous); PLMS = periodic movements of the limbs in sleep (moviments periòdics de les extremitats en el son); MCS = multiple chemical sensitivity (sensibilitat química múltiple); FUS = female urethral syndrome (síndrome de la uretra femenina); IC = interstitial cystitis (cistitis intersticial); PTSD = post-traumatic stress disorder (trastorn d'estrès posttraumàtic).

Font: Extreta de Yunus (2007).

L'FM presenta comorbiditat alta amb altres SSC sobretot amb la síndrome de l'intestí irritable (32%), el mal de cap tensional (55%), la depressió (62%) i els trastorns d'ansietat com el trastorn per atacs de pànic (28,2%), de fòbia social (29%) o trastorn per estrès posttraumàtic (8,4%) (Häuser et al., 2015; Queiroz, 2013).

La funció alterada de la via inhibidora nociceptiva descendent (López-Solà et al., 2017; Yunus, 2015) és un mecanisme biològic moderat per biaixos cognitius, com ara pensaments

negatius i que no són adaptatius, així com factors emocionals i de conducta que condueixen a creences disfuncionals, que, al seu torn, poden distorsionar la percepció i facilitar l'experiència del dolor (Lee et al., 2018; Meeus & Nijs, 2007). Les persones amb FM tenen una deficiència dels neurotransmisors implicats en el funcionament d'aquest mecanisme, objectivant baixos nivells de serotonina, de noradrenalina i de dopamina en comparació amb controls sans (Chavez, 2013; Grayston, 2019). Alhora, les vies aferents presenten una alteració en la transmissió de la nocicepció per augment de neurotransmissors, tals com el glutamat o la substància P, i de neuroreceptors, com els receptors N-methyl-D-aspartate (NMDA) en l'asta posterior de la medul·la espinal (Yunus, 2015). També presenten alteracions en el processament cerebral de la nocicepció amb major activació de les àrees íntimament relacionades amb processos emocionals i cognitius del dolor (ínsula, còrtex cingulat anterior o còrtex prefrontal) (Yunus, 2015). En pacients amb FM, també s'ha objectivat un augment del factor neurotròfic derivat del cervell (BDNF), factor de creixement endogen involucrat tant en l'excitació de les vies facilitadores ascendents com en la disfunció de les vies inhibitoris descendents (Nijs et al., 2015). Tot i així, encara no s'ha trobat una alteració estructural o funcional sistemàtica de l'SNC subjacent a les manifestacions clíniques de les persones diagnosticades amb FM, particularment en relació a l'estat general de dolor (Grayston, 2019).

- **Neuropatia perifèrica de fibra petita i alteracions del sistema nerviós autònom**

L'FM també podria ser entesa com a dolor d'origen neuropàtic central (SNC), on s'ha objectivat una disminució tant en densitat com en diàmetre a les fibres nervioses perifèriques petites (Grayston, 2019; Harte et al., 2017; Erkan et al., 2018). La neuropatia perifèrica és una afectació dels nervis perifèrics que involucra a les fibres somàtiques petites i a les autònomes, provocant canvis sensorials (dolor, formigueig o entumiment), i disfunció autonòmica (sequedat de mucoses, inestabilitat i molèsties de bufeta) (Martínez-Lavín, 2018). Per a alguns autors, aquestes alteracions de les fibres nervioses perifèriques podrien ser una mostra de la

reorganització funcional de l'SNP com a conseqüència de la hiperexcitabilitat de l'SNC (Grayston, 2019). Però, en canvi, per a altres, aquestes alteracions perifèriques servirien per confirmar que l'FM es manifesta mitjançant un dolor neuropàtic mantingut per l'activació simpàtica. Una situació d'estrès podria causar un estat crònic adrenèrgic provocant dolor neuropàtic per hiperexcitabilitat dels ganglis de l'arrel dorsal (Martínez-Lavín, 2018).

A l'FM, el fenomen de l'SC afecta tot el sistema, desvinculant-se de la influència de lesions tissulars, sent moltes d'elles inapreciables. Així i tot, algunes síndromes de dolor crònic específiques d'una zona (com el dolor lumbar crònic, la síndrome de la fuetada cervical i el dolor pèlvic, etc.) que cursen amb hiperalgèsia i alodínia s'han englobat dins les SCC i es poden presentar com a comorbiditat a l'FM o com a primers indicis d'aquesta malaltia. Això podria fer pensar que un dolor crònic regional estaria involucrat en el desenvolupament d'una SSC més extensa (Collado, 2008).

La tendència predominant està enfocada a buscar explicacions dins la sensibilització central, però continua havent-hi incerteses sobre la implicació dels mecanismes nociceptius perifèrics (Cohen, 2017; Sluka, 2016) i encara es continua debatent sobre la implicació tant de la sensibilització central com de la perifèrica (Chavez, 2013; Grayston, 2019). Segurament, hi ha una heterogeneïtat d'etiologies implicades que fa que sigui important entendre-la dins un continu entre mecanismes perifèrics i centrals, on els pacients amb FM poden presentar una involucració diferent d'ambdós sistemes (Sluka, 2016). Com hem vist, l'evidència científica reporta diferents teories etiopatogèniques i, probablement, la causa sigui una combinació de diferents alteracions (Creed, 2020).

- **Neuroinflamació**

Hi ha altres propostes dels possibles mecanismes involucrats en l'etiologia del dolor, com el paper de la inflamació sistèmica o alteracions del sistema immune. Les cèl·lules gials podrien estar involucrades en el procés de desencadenament i manteniment del dolor crònic amb la producció d'algunes quimioquines i citoquines (Albrech et al., 2019), objectivant un

augment de citoquines proinflamàtòries en plasma i líquid cefaloraquidi en pacients amb FM (Bäckryd et al., 2017; Coskun, 2019; Ernberg et al., 2018). Però els resultats són controvertits i no tots els estudis evidencien aquest augment (Ranzolin et al., 2016; Xiao et al., 2013). Tot i no existir un acord sobre la rellevància del sistema immune en l'etiopatogènia de l'FM, s'ha de continuar investigant la importància de la seva vinculació (Coskun, 2019).

- **Alteracions genètiques**

Hi ha factors de risc que s'haurien de tenir en compte, com la predisposició familiar, doncs els familiars de primer grau de les persones amb FM tenen un risc més alt de patir aquesta malaltia (Chavez, 2013) fins a vuit vegades major (Aranold et al., 2013; Diatchenko et al., 2013). També en els bessons, el factor genètic podria augmentar el risc de patir dolor crònic generalitzat fins a un 50% (Kato et al., 2009). Aquesta agregació familiar també s'observaria en altres síndromes de sensibilització central (Hudson et al., 2004). S'han trobat moltes associacions amb diferents gens, alguns relacionats amb la modulació del dolor, com la via serotoninèrgica o la catecolaminèrgica, entre altres (Park & Lee, 2017), i també relacionats amb receptors opioides (relacionats amb l'alliberació o recaptació de neurotransmissors), quimiocines inflamatòries, amb la funció mitocondrial i la fosforilació oxidativa i amb els canals de sodi i calci dependents de voltatge (D'Agnelli et al., 2019; Estévez-López et al., 2018; Lukkahatai et al., 2018; Zhang et al., 2018).

Proves de neuroimatge també han evidenciat una disminució en el flux sanguini cerebral i en el volum de la matèria grisa. Estudis de tomografia computaritzada per emissió de positrons han demostrat una reducció del flux sanguini cerebral en persones amb FM en comparació amb controls sans (Grayston, 2019), sobretot en aquelles àrees que estan relacionades amb el dolor, havent-hi una reducció major com més discapacitat presenta la persona (Collado, 2008). També proves de neuroimatge, com la ressonància funcional amb estimulació, mostren una disminució en el volum de matèria grisa (Grayston, 2019) en àrees

cerebrals relacionades amb el sistema nociceptiu en patologies que cursen amb dolor crònic que podrien indicar canvis neuroplàstics estructurals a llarg termini (Collado, 2008).

- **Factors psicològics**

Tot i que s'ha assenyalat que l'inici de l'FM podria ser la continuació d'una alteració en el sistema immunològic, patint prèviament una malaltia viral o grip, el cert és que al voltant d'un 45% del casos relata un succés estressant anterior, tal com un accident de trànsit o una intervenció quirúrgica, etc. (Melzack, 2005). Situacions traumàtiques que afecten de forma molt important el transcurs vital de les persones es produïrien abans dels primers indicis de dolor generalitzat (Eich et al., 2000). També l'haver patit experiències traumàtiques durant la infància (abusos físics o sexuals, abandonament o altres successos vitals estressants) podria actuar com a factor predisponent o desencadenant (Eich, et al., 2000; Tan et al., 2019). Això podria fer pensar en una alteració dels mecanismes involucrats en l'adaptació al medi en què seria necessària una predisposició genètica que condicionaria que la resposta d'estrès a determinats factors amenaçants no es desactivés (Melzack, 2005) o no tingués la capacitat d'adaptar-se al medi ambient (Hidalgo, 2011) i podrien estar involucrats en l'amplificació de la percepció dolorosa (Sluka & Clauw, 2016). Un estrès perllongat en el temps acabaria compromentent la capacitat d'adaptació de l'individu a l'entorn (Bottaccioli et al, 2019). Per tant, una sèrie d'estressors menors o l'impacte d'un succés estressant major, amb la possibilitat d'una base predeterminada genèticament (Hidalgo, 2011) que dificultés l'ús d'estratègies d'afrontament adaptatives juntament amb factors cognitius, emocionals i conductuals, podrien estar implicats en el desenvolupament d'algunes SSC (Tan et al., 2019).

Així doncs, la comorbiditat de l'FM amb altres trastorns de l'estat d'ànim podria donar rellevància tant al paper de l'estrès com a les alteracions neuroendocrines. Alguns autors han ressaltat el paper clau que podria jugar l'eix hipotalàmic-hipofisari-adrenal (HHA) (Chavez, 2013; Sluka & Clauw, 2016). Canvis neuroendocrins serien els responsables del dolor i d'altres símptomes com els trastorns de la son, la fatiga, l'estrès o l'ansietat (Geenen & Bijlsma, 2010).

A l'FM hi podria haver una hipofunció de l'eix HHA, secretant menys corticotropina a l'hipotàlem (Sluka & Clauw, 2016). La disfunció del sistema nerviós autònom (SNA) sembla que estaria ben establerta (García-Bardón et al., 2006), presentant alteracions amb simptomatologia neurovegetativa (Martínez-Martínez et al., 2014). En persones amb FM, l'activitat simpàtica estaria augmentada i el neuropèptid Y i els seus receptors estarien implicats en la modulació del dolor (Di Franco et al., 2010).

El concepte de malaltia s'ha d'entendre des d'un enfocament biopsicosocial, on no existeix una diferència entre cos i ment (García-Bardón et al., 2006). La coexistència de diferents factors interrelacionats es fa més evident en les patologies cròniques, sobretot en aquelles com l'FM que cursen amb dolor (García-Bardón et al., 2006). El fet que no es pugui evidenciar un dany o una lesió estructural podria justificar la involucració de factors psicològics (Chavez, 2013), però no vol dir que la simptomatologia de l'FM sigui psicògena (Hidalgo, 2011). La implicació dels factors cognitius i afectius són molt més determinants que els factors psicològics en el desenvolupament de síndromes cròniques inespecífiques, ja que la nocicepció no és ni suficient ni necessària per a provocar l'experiència de dolor (Butler et al., 2003; Lotze & Moseley, 2015; Moseley, 2003a; Moseley y Butler, 2015).

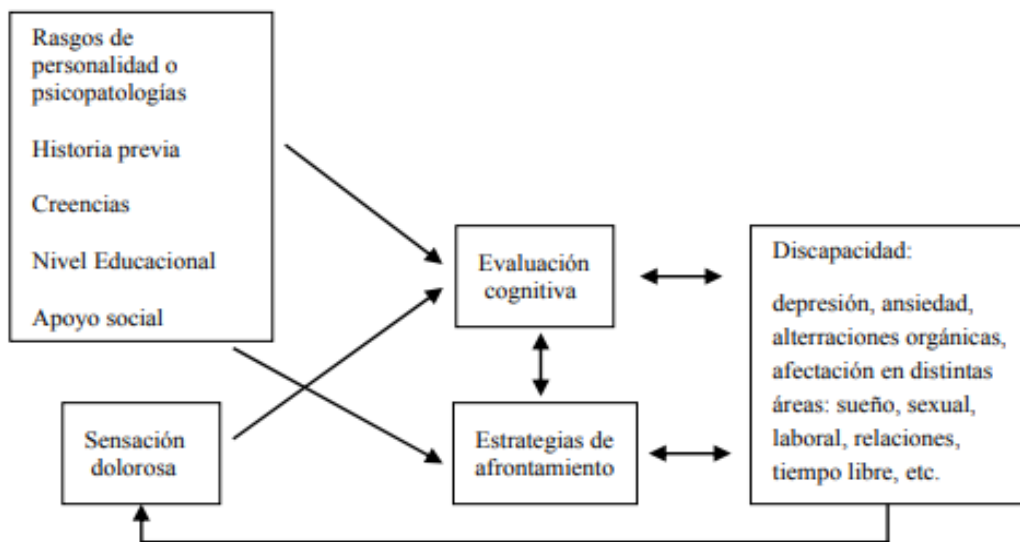
A la cronicitat del dolor hi poden contribuir dos mecanismes interdependents: els nociceptius (que inclouen la disfunció humoral o la immunològica que estimula les estructures nociceptives i els teixits corporals) i els no nociceptius (que serien factors cognitius-avaluatius). Tots dos factors porten a augmentar el reforçament de l'SNC en termes que els teixits corporals estan en perill, augmentant l'activitat de les àrees relacionades amb el dolor. És, llavors, quan es produeixen profunds canvis en la sensibilitat, tant d'entrada nociceptiva com no nociceptiva, provocant importants canvis, tant perifèrics com centrals (sensibilització perifèrica i central), que afecten la integritat de la resposta motora (Moseley, 2003a).

Per a estudiar i explicar les variables psicològiques involucrades en el procés del dolor crònic s'ha utilitzat, entre d'altres, el model transaccional de l'estrès de Lazarus i Folkman

(1984), considerant que el dolor podria fer una manifestació de l'estrès (Dahab et al., 2010). Aplicant aquest model al dolor es pot argumentar que, davant un estímul nociceptiu, s'involucren processos d'avaluació i afrontament que determinen la cronicitat i la discapacitat. Com s'avaluï i s'afronti aquest estímul dependrà de molts altres factors, tals com les creences, l'experiència prèvia, el nivell d'educació, els trets de personalitat o el recolzament social. La cronicitat i la discapacitat provocaran dolor i, com més dolor, major cronicitat i discapacitat, entrant en un cercle viciós (Moix, 2005). A la **Figura 6**, es mostren els factors psicològics que podrien estar implicats com a predictors de la cronicitat de l'FM i discapacitat que provoca en el pacient. Així doncs, les creences sobre aquests factors passen a tenir un paper central en la percepció de l'experiència dolorosa, influenciades per l'aprenentatge i el context social i cultural que farà que s'avaluï i s'afronti el dolor crònic de moltes maneres diferents (Moretti, 2010).

Figura 6

Factors Psicològics Predictors de la Discapacitat i la Cronicitat



Font: Extreta de Moix (2005).

Per factors psicològics s'entenen diversos processos afectius, cognitius i meta-cognitius, així com aspectes més psicosocials vinculats a les relacions interpersonals, les habilitats de comunicació, la capacitat per a resoldre les adversitats, així com mecanismes

d'adaptació. La importància d'aquests factors psicosocials són els que impulsen un canvi en la concepció i l'abordatge de l'FM del model biomèdic al biopsicosocial amb un enfocament interdisciplinari (Eich et al., 2000).

Tot i que s'ha trobat una relació bidireccional entre el dolor i les malalties mentals que suggereixen una associació entre l'FM i els trastorns psiquiàtrics (Bondesson et al., 2018), no hi ha evidència que l'FM pugui ser considerada com un trastorn psiquiàtric (García-Bardón et al., 2006). Sí que hi ha evidència que al voltant d'un 80% dels pacients amb FM presenten trastorns de l'estat d'ànim (depressió i/o ansietat) (Fietta et al., 2007) previs o concomitants, alguns dels quals es poden vincular al consum de substàncies o trastorns de la personalitat (García-Bardón et al., 2006). La comorbiditat psiquiàtrica, sobretot la depressió entre el 20% i el 80% (Di Tella et al., 2017), s'ha de tenir en compte, ja que és un factor agreujant de la malaltia que empitjora la qualitat de vida de les persones amb FM en baixar el llindar del dolor (Aguglia et al., 2011). La depressió, l'ansietat i el seu rol potenciador de la intensitat del dolor serien factors que tindrien un fort impacte en l'aspecte mental de la qualitat de vida d'aquests malalts (Castelli et al., 2012).

Les proves de RMN sobre ansietat i depressió no han mostrat associació amb les zones cerebrals implicades en el processament del dolor, l'emoció i l'activitat motora, però sí en les involucrades en la catastrofització del dolor. Així doncs, alteracions en processos cognitius i afectius podrien estar associats a diverses zones cerebrals implicades en el dolor crònic (Malfliet et al., 2017a). Distorsions cognitives sobre un mateix o la situació personal, l'estil d'afrontament i els esquemes afectius erronis podrien activar estats de dolor crònic en absència de dany tissular estructural i estar directament involucrats en el grau de discapacitat ocasionat per l'FM (García-Bardón et al., 2006).

S'ha investigat si diferents factors (com els ambientals, l'impacte en la qualitat de vida i d'estat de salut, la situació laboral, el nivell de patiment davant psicopatologies greus, les estratègies d'afrontament, la baixa autoestima, la desconfiança, la impotència, la frustració, la

ràbia o la tristesa) podrien ser factors etiològics o de cronificació o bé conseqüència de l'FM, tot i que no s'ha trobat una correlació entre més anys de malaltia de l'FM amb més incidència de psicopatologia (García-Bardón et al., 2006).

- **Alteracions de la son**

Les persones amb diagnòstic de FM també presenten trastorns de la son que podrien correlacionar amb els símptomes d'aquesta malaltia, especialment, amb les alteracions en la percepció del dolor (Andersen et al., 2006; Roizenblatt et al., 2001). Aquests trastorns de la son (son no reparadora, insomni, despertar-se aviat al matí i mala qualitat de son) podrien afectar a la reparació dels teixits musculars, perllongant la transmissió d'estímuls nociceptius a l'SNC. Alhora, aquesta percepció augmentada contribuiria al manteniment de les alteracions de la son, establint un cercle viciós i mantenint la fatiga i una reparació dels teixits musculars deficitària (Chavez, 2013). També una menor qualitat de la son podria alterar la funció de les vies descendents inhibidores (Choy, 2015). És debat si aquestes alteracions serien causa, conseqüència o formen part de la mateixa alteració de l'SNC (Yunus, 2015).

En definitiva, hi ha una gran varietat de factors que podrien estar implicats en l'etiopatogènia de l'FM i, segurament, implica un conjunt d'aquests factors més que no pas una única via causal. Hi ha alteracions com la son i la fatiga que estan incloses en els criteris de diagnòstic de l'ACR i, per tant, ara s'entén que formen part d'aquesta malaltia. Si l'FM s'entén com a dolor dins un continu entre factors perifèrics i centrals, es podran tenir en compte els diferents factors involucrats (Creed, 2020).

2. Tractaments per a la Fibromiàlgia

Com hem vist, l'FM està caracteritzada per una etiologia incerta i una gran varietat de símptomes clínics que fan difícil la unificació en uns criteris diagnòstics consensuats i l'establiment d'un tractament efectiu (Belenguer, et al., 2009). Entendre l'FM dins un continu entre factors perifèrics i centrals serà determinant per a establir el tractament farmacològic més efectiu, ja que els medicaments enfocats al tractament del dolor nociceptiu agut no funcionarien

pel dolor de sensibilització central (Sluka & Clauw, 2016). Establir un abordatge per les alteracions de la son, l'ansietat i la reducció de l'estrès són importants per a aconseguir un impacte significatiu en la reducció del dolor, el restabliment de la funció i l'abordatge terapèutics de les comorbiditats (Sluka & Clauw, 2016).

Tot i que cada vegada es comprenen millor els mecanismes involucrats en l'SC, el seu abordatge continua sent complicat. Una combinació de diferents estratègies dirigides a desensibilitzar els diferents mecanismes involucrats podria arribar a ser més efectiva que un sol abordatge (Nijs et al., 2014b). Per això, és necessari un abordatge interdisciplinari i multicomponent que utilitzi estratègies farmacològiques i no farmacològiques per a ajudar a posar en equilibri els diferents mecanismes implicats, tant perifèrics com centrals (Häuser, 2017; Macfarlane et al., 2017). Combinar el tractament farmacològic amb la teràpia multicomponent (exercici aeròbic i TCC) sembla que seria la millor estratègia (Nüesch et al., 2013). Investigacions recents (De Miquel et al., 2010; Macfarlane et al., 2017) apunten que el primer abordatge seria l'educació i les teràpies no farmacològiques i, en cas de no obtenir els resultats esperats, s'hauria de complementar amb intervenció psicològica individualitzada, farmacològica i un programa de rehabilitació multicomponent segons simptomatologia, preferències i comorbiditats del pacient.

2.1. Tractaments Farmacològics

L'SC implica diferents alteracions com són l'analgèsia endògena disfuncional, un augment de l'activitat de les vies facilitadores de la nocicepció, una potenciació a llarg termini i una hiperactivitat de les àrees involucrades en la percepció del dolor. És molt complicat acceptar que un sol fàrmac o un tractament conservador pugui arribar a tractar per si sol un procés tan complicat com l'SC (Nijs et al., 2014a). Normalment, els pacients amb FM acostumen a prendre, com a mínim, 2 tipus de medicaments de forma simultània no sent infreqüent que, fins i tot, arribin a prendre fins a 5 o més tipus diferents (Häuser et al., 2012). L'acetaminofen (paracetamol), els fàrmacs inhibidors de la recaptació de serotonina i de

norepinefrina, el triptòfan precursor de serotonina, els opioides i els agonistes combinats del receptor d'opioïdes μ podrien anar dirigits als mecanismes centrals de tractament de dolor en animals i, teòricament, desensibilitzar l'SNC en humans (Nijs et al., 2014a). De tots, els fàrmacs més prescrits solen estar entre les famílies d'analgèsics, d'antiinflamatoris no esteroïdeus i dels opiacis (Häuser et al., 2015).

Els antidepressius i els antiepilèptics són dels fàrmacs més estudiats per al tractament de l'FM (Üçeyler et al., 2017). Els antidepressius tricíclics com l'amitriptilina han mostrat la seva eficàcia en la reducció del dolor, la son i la fatiga, tot i que amb una recomanació limitada a causa dels seus efectes adversos (Häuser et al., 2011; Macfarlane et al., 2017). Els recaptadors de la serotonina i la noradrenalina, com la duloxetina o el milnacipram, també han mostrat millores en l'abordatge del dolor, la son, la depressió, la limitació funcional i, indirectament, un increment en la qualitat de vida (Kia & Choy, 2017; Welsch et al., 2018). Els resultats de la utilització de la fluoxetina, un inhibidor selectiu en la recaptació de la serotonina, són controvertits, tot i que es podria utilitzar en pacients amb FM que presenten comorbiditat amb depressió que no responen bé a altres antidepressius tricíclics (Häuser et al., 2012; Macfarlane et al., 2017; Thorpe et al., 2018). Altres antidepressius, com la ciclobenzaprina, també han demostrat els seus beneficis quan s'utilitzen en dosis baixes per al tractament dels trastorns de la son (Häuser et al., 2012).

Dels antiepilèptics, la pregabalina, que actua inhibint l'alliberació de neurotransmissors excitatoris, com el glutamat o la substància P, ha demostrat una lleugera eficàcia en la reducció del dolor, en el tractament de la son, en la limitació funcional i en l'ansietat (Macfarlane et al., 2017; Üçeyler et al., 2017). La gabapentina també ha demostrat certa eficàcia, però no està exempta d'efectes adversos (Kia & Choy, 2017). Els efectes aconseguits són reduïts i no tenen molta significació en l'àmbit de simptomatologia clínica (Üçeyler et al., 2017).

Dels opioides, només el tramadol, amb acció agonista dels receptors μ -opioides inhibidors de la recaptació de la serotonina i la noradrenalina, ha demostrat una modesta

eficàcia per a tractar el dolor (Macfarlane et al., 2017; Roskell et al., 2011). Els opioides, en general, no han demostrat una elevada eficàcia en el tractament del dolor, però sí que s'ha evidenciat que no tenen efectes en la qualitat de vida i causen múltiples efectes adversos (Häuser et al., 2015). A més, és un dels pocs medicaments en què s'ha arribat a un consens per a no recomanar la seva prescripció (Kia & Choy, 2017). Així i tot, s'estima que més de la meitat dels pacients prenen algun tipus d'opioide dins la seva medicació diària habitual (Peng et al., 2015).

També els relaxants musculars d'acció central i amb funció similar als tricíclics, com la ciclobenzaprina, han demostrat eficàcia en el tractament del dolor i de la son (Macfarlane et al., 2017; Tofferi et al., 2004). En canvi, els antiinflamatoris no han demostrat major eficàcia que el placebo quan s'ha estudiat en pacients amb FM i, a més, han reportat múltiples efectes adversos (Häuser et al., 2015).

Una combinació de diferents estratègies dirigides a una dessensibilització de l'SNC sembla que seria el més adequat, però, segurament, també serien abordatges diferents en funció de la simptomatologia (Nijs et al., 2014a; Vincent et al., 2015). Els diferents estudis analitzats no tenen prou qualitat metodològica per a poder obtenir resultats concloents (Thorpe et al., 2018). De forma resumida, podríem dir que els fàrmacs que han demostrat major eficàcia són els antidepressius tricíclics (amitriptilina), els antidepressius inhibidors de la recaptació de la serotonina i la noradrenalina (duloxetina), els antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (fluoxetina), els anticonvulsivants (pregabalina) i, amb menys evidència, els analgèsics (paracetamol) i els opioides suaus (tramadol). De tots ells, la prescripció més habitual seria la combinació d'un antidepressiu dual o tricíclic amb la pregabalina. Quan aquests no són prou efectius, s'utilitzaria la Fluoxetina i es prescriu el tramadol només en cas necessari (Rivera et al., 2012). El que sí que sembla ben establert és la farmacologia que no s'hauria de prescriure, tals com acetaminofen, antivirals, ansiolítics, agonistes dopaminèrgics, flupirtina, glucocorticoides, estrògens, calcitonina, hipnòtics, interferó,

ketamina, anestèsics locals, inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO), oxibat sòdic, neurolèptics, opiacis forts i agonistes dels receptors serotoninèrgics. Aquesta gran varietat de possibles opcions farmacològiques, però amb l'evidència limitada de cada una d'elles, contribueix a la manca d'unes directrius clares que segueix sumant confusió al facultatiu que s'ocupa del tractament d'aquestes persones (Kia & Choy, 2017). Tot i la manca d'aquestes directrius i dels beneficis limitats que es reporta en la literatura científica, els facultatius encara continuen utilitzant la farmacologia com a tractament habitual (Pérez-Aranda et al., 2019a).

2.2. Tractaments no farmacològics

Actualment, no es coneix un tractament que sigui curatiu d'aquesta malaltia i l'objectiu principal de l'abordatge en pacients amb FM es focalitza en millorar la seva qualitat de vida, dissenyant programes específics en funció de la intensitat dels símptomes i les comorbiditats del pacient (De Miquel et al., 2010; Macfarlane et al., 2017; Rivera et al., 2006). Els tractaments no farmacològics són els que han aportat major evidència científica de la seva efectivitat i haurien de ser considerats com a *gold standard* en el tractament de l'FM (De Miquel et al., 2010; Häuser et al., 2009; Macfarlane et al., 2017; Rivera et al., 2006). De fet, l'última revisió de la Lliga Europea de Reumatologia (EULAR) recomana utilitzar els fàrmacs només en cas que no hi hagi una resposta favorable amb el tractament no farmacològic (Macfarlane et al., 2017). Tot i que les guies clíniques existents no han arribat a un consens sobre quines haurien de ser les principals recomanacions, com a indicacions generals s'haurien de prioritzar els abordatges no farmacològics basats, com a mínim, en un programa d'educació sanitària o psicoeducació i un programa d'exercici físic terapèutic, a més de poder incloure la Teràpia Cognitiva-Conductual (TCC) (De Miquel et al., 2010; Häuser et al., 2009; Macfarlane et al., 2017; Rivera et al., 2006). De totes aquestes estratègies, només l'exercici físic gaudeix d'un consens internacional i seria la que tindria el més alt nivell d'evidència (Macfarlane et al., 2017).

2.2.1. Educació en neurociència del dolor. Quan es parla de l'educació com un dels principals components a incloure dins els programes multicomponents per a persones amb FM,

les guies de pràctica clínica, com l'European League Against Rheumatism (EULAR), acostumen a referir-se a l'educació sanitària o la psicoeducació. Així i tot, l'educació sanitària per si mateixa, sense combinar-la amb altres estratègies terapèutiques, no ha mostrat millores en el dolor, la funcionalitat o la qualitat de vida (Elizagaray-Garcia et al., 2016). L'educació que es basa en un model biomèdic no només seria efectiva per a disminuir el dolor crònic, sinó que, a més, podria augmentar l'ansietat i la por dels pacients sotmesos a cirurgia espinal (Rhodes et al., 2015). En relació amb la psicoeducació, aquesta ha demostrat efectivitat per a la reducció del dolor i millores en la funcionalitat i en la qualitat de vida (Moix, 2006). Aquestes variables milloren més quan es combina amb exercici físic (Elizagaray-Garcia et al., 2016).

Malgrat això, per a superar algunes d'aquestes limitacions, en aquesta tesi, es proposa substituir l'educació més tradicional per una altra estratègia educacional que aporta els coneixements de la neurociència: l'educació en neurociència del dolor (PNE). Aquest enfocament ha sigut extensament investigat en relació amb el dolor crònic i hi ha estudis que demostren la seva efectivitat i que expliquen la forma en què s'hauria d'aplicar. Ajuda a fer una reconceptualització del dolor, procés que ajuda als pacients a poder afrontar correctament la seva malaltia (Galan-Martin et al., 2020; Louw et al., 2016a; Malfliet et al., 2017b; Moseley 2004; Nijs et al., 2011a; Nijs et al., 2011b; Watson et al., 2019).

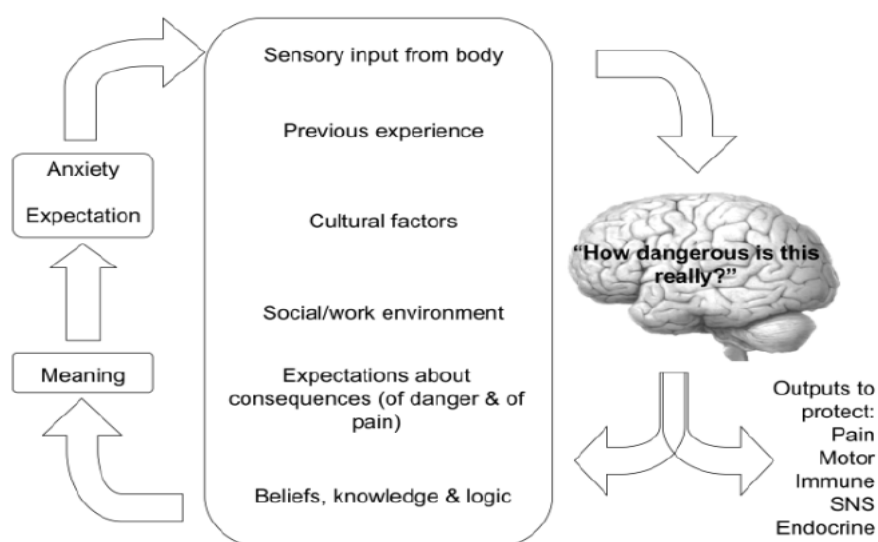
La PNE ajuda als pacients a comprendre com es produeix el dolor, què senten i a entendre que no hi ha uns marcadors que puguin objectivar aquest dolor. L'objectiu principal és que puguin entendre que el dolor no és fruit d'un dany tissular, sinó d'una avaluació (errònia o no) del cervell (Nijs et al., 2014a; Nijs et al., 2014b). S'emfatitza la idea que qualsevol evidència creïble de dany als teixits pot incrementar el dolor i qualsevol evidència creïble de seguretat als teixits podria disminuir la percepció dolorosa (Moseley 2003b; 2007; 2015). Es pretén canviar les seves creences sobre el dolor, fer-ne una reconceptualització i entendre com funciona per a la nostra supervivència (Moseley, 2007). Això afavoriria un canvi en les creences negatives i les cognicions errònies sobre el dolor (Moseley, 2003b). Aquesta comprensió suposa un canvi

conceptual de tots els abordatges relacionats amb el dolor crònic i podria arribar a ser determinant per a millorar la qualitat de vida dels i les pacients amb FM.

Aprendre a reconceptualitzar el dolor implica poder utilitzar estratègies d'afrontament més adaptatives que ajudarien a disminuir la percepció del dolor i a millorar la qualitat de vida de les persones amb dolor. Es basa en quatre aspectes clau: (1) el dolor no és una mesura de com es troben els teixits; (2) hi ha molts factors, tant físics (com la tensió muscular) com psicològics (com cognicions errònies) com socials (com ara la manca de comprensió social) que modulen la percepció del dolor; (3) la relació entre el dolor i l'estat dels teixits és menys congruent a mesura que el dolor s'allarga en el temps; i (4) el dolor es pot comprendre com una relació amb la percepció de perill que puguin tenir els teixits. Els dos aspectes més importants d'aquesta nova conceptualització serien que davant la percepció de perill d'un teixit, a més a més del dolor, hi ha altres respostes de l'SNC que també estan implicades (**Figura 7**) i que és aquesta percepció d'amenaça la que acabarà determinant la resposta conductual i no l'estat o l'amenaça real dels teixits (Moseley & Butler, 2015).

Figura 7

Factors Implicats en la Percepció d'Amenaça dels Teixits del Cos



Font: Extreta de Mosely (2005).

Moltes de les aproximacions que es basen en una perspectiva cognitiva-conductual (TCC) tenen en compte les interaccions entre factors ambientals, les cognicions i els comportaments. Modificant aquestes cognicions problemàtiques i les creences errònies, s'intenta millorar els símptomes i els comportaments disfuncionals. Aquestes premisses, on s'assumeix que el dolor és una resposta mediada cognitivament i que es pot arribar a disminuir la seva percepció modificant creences errònies, es comparteixen amb els principis de la PNE. Però les TCC segueixen tenint de base la idea d'ensenyar al pacient a gestionar el seu dolor, a donar-los eines per a aprendre a conviure millor amb el dolor. En canvi, la PNE no està tan enfocada a la gestió del dolor, sinó al seu tractament, considerant que tant el patiment com el dolor es poden treballar i arribar a eliminar (no només el patiment).

En algun moment, des de la TCC, es va produir un canvi conceptual, acceptant que el dolor podria ser gestionat a través de les cognicions, les creences i els comportaments, però no modificat el suficient per a aconseguir eliminar-lo. És en aquest canvi conceptual en què la PNE es diferencia dels components psicoeducatius implicats en els abordatges de la TCC. Això ha portat a conceptualitzar erròniament la PNE al llarg de més de 15 anys (**Taula 3**), confonent-la amb alguns aspectes de la TCC, com ara aprendre a gestionar les tasques de la vida diària o ensenyar a moure's tot i experimentar dolor, aspectes que no formen part de la PNE (Moseley & Butler, 2015).

La PNE és, per tant, un tractament que pot arribar a tenir un paper molt important en la prevenció del dolor crònic després d'una lesió aguda i que s'hauria d'incloure, no només en els abordatges relacionats amb el dolor crònic, sinó també en aquells processos aguts (Moseley & Butler, 2015). Cal assenyalar que la PNE també inclou una part d'exercici físic terapèutic, considerant que és una part essencial de les guies basades en l'evidència per a l'abordatge dels trastorns amb dolor crònic (Nijs et al., 2014c). Aquesta part serà tractada en el següent apartat.

Taula 3

Conceptes Erronis sobre la PNE en els Últims 15 Anys

Idea equivocada	Idea precisa
La PNE ensenya a gestionar el dolor.	La PNE ensenya els processos implicats en l'experiència del dolor. No inclou estratègies per a reduir l'impacte del dolor en la vida quotidiana.
La PNE aconsella com les persones es poden moure bé, tot i el seu dolor.	La PNE ensenya que el dolor pot arribar a ser sobreprotector.
La PNE aconsella que hi ha missatges de dolor que puja i baixa per la medul·la espinal.	La PNE ensenya que els missatges de perill pugen i baixen per la medul·la espinal.
La PNE descriu la teoria de la comporta.	La PNE ensenya que el cervell pot refusar el missatge de perill que li arriba de la medul·la espinal.
La PNE explica que l'SC causa el dolor i que no hi ha cures conegudes per l'SC.	La PNE ensenya que el sistema de transmissió de perill pot ser molt sensible i provocar més missatges de perill, però sempre és el cervell qui decideix si provoca dolor o no.
La PNE tranquil·litza dient que el dolor realment no existeix.	La PNE tranquil·litza dient que el dolor és real, tot i que el teixit no té perquè estar en perill.
La PNE és una intervenció discreta que pot ser aplicada amb altres tractaments basats en un model de estructura-patologia.	La PNE només pot ser efectiva proporcionant un paradigma bisopsicosocial, integrant el tractament dels nociceptors perifèrics i centrals.
La PNE només es relaciona amb dolor crònic, no amb el dolor agut.	La PNE es relaciona amb el dolor.
La PNE no té en compte la biologia ni els models biomèdics i se centra només amb els aspectes psicosocials.	La PNE aplica de forma pragmàtica el model biopsicosocial del dolor, integrant el tractament dels estímuls nociceptius perifèrics i centrals juntament amb altres aspectes vinculats amb el dolor.

Font: Traduïda i adaptada de Moseley i Butler (2015).

La PNE ha demostrat ser efectiva pel tractament del dolor crònic, la discapacitat ocasionada per l'FM, la castastrofització, la kinesiofòbia, els comportaments d'evitació i per la millora de la funcionalitat, i permet un canvi de cognicions, modificant creences errònies (Louw

et al., 2011). A més, aconseguix disminuir les visites mèdiques, amb el consegüent estalvi per al sistema sanitari (Louw et al., 2016a). Tot i els nombrosos estudis que avalen la seva efectivitat, si s'aplica la PNE sola sense combinar-la amb cap altra estratègia no-farmacològica, no tindrà efectes en la reducció del dolor crònic (Malfliet et al., 2017c; Van Ittersum et al., 2014; Van Oosterwijck et al., 2013). Per contra, si es combina amb exercici físic, es podrien aconseguir millores en totes les variables (Geneen et al., 2015), sobretot si es recomana exercici aeròbic (Daenen et al., 2015; Geneen et al., 2017).

En relació al dolor en persones amb FM, la PNE milloraria la severitat del dolor, la sensació de discapacitat i variables psicològiques, com la kinesiofòbia o l'ansietat per la por al moviment, quan aquesta informació es dona de forma presencial (Van Oosterwijck et al., 2013), però no aconseguix el mateix efecte si la informació es dona per escrit (Van Ittersum et al., 2014). Estudis més recents evidencien que els majors efectes en les persones amb FM s'aconsegueixen quan es combina la PNE amb una estratègia d'exercici físic que integri una exposició gradual (Malfliet et al., 2017c). Quan s'imparteix en dues sessions grupals de 30 a 50 minuts, s'obté una millora en la severitat del dolor fins als tres mesos de seguiment (Amer-Cuenca et al., 2020) i una millora en la funcionalitat i la discapacitat percebuda per aquests pacients (Geneen et al., 2015; Louw et al., 2011; Van Oosterwijck et al., 2013).

La correcta comprensió i aplicació de la PNE canvia conceptualment moltes de les estratègies relacionades amb el dolor crònic i s'hauria d'aplicar juntament amb altres abordatges, especialment, l'exercici terapèutic i les teràpies cognitives, tenint sempre present que proporcionant les eines necessàries per a modificar cognicions, creences i comportaments erronis en relació al dolor es podria arribar a aconseguir quelcom més que la gestió del dolor. L'objectiu principal ja no seria tant la millora de la qualitat de vida, sinó trobar un tractament realment efectiu pel dolor amb el qual la persona pogués tornar a recuperar la seva vida personal, social i laboral (Moseley & Butler, 2015).

2.2.2. Exercici físic terapèutic. Com s'ha comentat anteriorment, l'exercici físic terapèutic (aquell que està prescrit i pautat per un professional sanitari) seria l'única estratègia que gaudeix d'un consens en totes les recomanacions de pràctica clínica, obtenint el nivell més alt d'evidència empírica (Kia & Choy, 2017; Macfarlane et al., 2017; Thieme et al., 2017).

S'ha constatat que en pacients amb FM l'exercici físic ajuda a disminuir el dolor i la fatiga, millora el trastorn de la son, la funcionalitat i l'estat d'ànim (Busch et al., 2007; De Miquel et al., 2010; Macfarlane et al., 2017). A llarg termini, tot i que no hi ha prou evidència dels efectes que podria tenir en la reducció de la simptomatologia de l'FM en general (McDowell et al., 2017), podria ajudar a reduir tant els símptomes ansiosos com depressius (Bidonde et al., 2017).

Existeix evidència que el programa s'hauria d'individualitzar considerant les preferències del pacient i les seves comorbiditats (Nishishinya et al., 2017) i que l'exercici que es prescriu per a fer de forma autònoma a casa podria tenir un gran potencial per a aconseguir millores en la simptomatologia de l'FM (Da Costa et al., 2015). Així i tot, no hi ha prou dades per saber quantes sessions i durant quant temps serien les pautes més recomanables (Sosa-Reina et al., 2017).

Els exercicis s'han de prescriure tenint en compte un enfocament contingent amb el temps, és a dir, que l'exercici ha de tenir una duració determinada i no finalitzar-lo davant la irrupció de la simptomatologia. Això és especialment rellevant perquè si es finalitza quan el pacient té símptomes (davant una agudització del dolor, per exemple) es podria facilitar, mitjançant un procés d'aprenentatge, que el cervell continuï enviant signes d'alarma inespecífics, mentre que si finalitza al temps acordat ajudaria a desactivar les vies facilitadores descendents endògenes (Nijs et al., 2014b). És especialment important que sigui aplicat en baixa intensitat i fent una exposició gradual per a aconseguir els màxims beneficis i tolerància per a les persones amb FM (Nijs et al., 2012).

De totes les modalitats d'exercici terapèutic, l'aeròbic és el que gaudeix de major consens i reconeixement per la seva demostrada efectivitat per a reduir el dolor, millorar la funció física i l'estat general dels pacients amb FM (Busch et al., 2007; De Miquel et al., 2010). Aquest tipus d'exercici utilitza grans grups musculars que realitzen moviments repetitius augmentant la freqüència cardíaca sense arribar a utilitzar la via anaeròbica (De Miquel et al., 2010). En concret, l'exercici terapèutic aeròbic de baix impacte (caminar, anar en bicicleta o nedar) són els que tenen més beneficis d'acord amb Nishishinya et al. (2017).

S'ha evidenciat, tot i que de baixa qualitat, que l'exercici aeròbic era superior a l'entrenament de resistència quan es realitza a una intensitat moderada (Busch et al., 2013). Tot i això, quan l'entrenament de resistència es realitza a baixa intensitat, després de 12 setmanes, es reporten majors beneficis en la reducció del dolor i la funció general que els exercicis de flexibilitat. No hi ha prou evidència per recomanar de forma segura l'entrenament de resistència de moderada a alta (Busch et al., 2013).

L'entrenament de força reportaria beneficis en quant a la disminució del dolor (Busch et al., 2007) i en alguns altres símptomes de l'FM com a millora de la funcionalitat (Busch et al., 2007; De Miquel et al., 2010). Així i tot, l'evidència disponible és de baixa qualitat (Busch et al., 2013) i són necessaris més estudis per a determinar l'efectivitat de l'entrenament de la força i de la flexibilitat (Busch et al., 2007).

Estudis més recents, com el de Sosa-Reina et al. (2017), conclouen que tant els exercicis aeròbics com l'entrenament de força serien els més eficaços per a disminuir el dolor i millorar la qualitat de vida en general. Els exercicis aeròbics i els estiraments milloren la qualitat de vida relacionada amb la salut i una combinació d'exercicis és la que reportaria majors beneficis per la depressió.

A més, altres tres estudis (Arcos-Carmona et al., 2011) reporten millores en el descans nocturn, l'ansietat i la qualitat de vida en pacients amb FM quan es combinen exercicis aeròbics amb tècniques de relaxació. Tot i això, un programa terapèutic dirigit al tractament del dolor

crònic, sobretot quan hi ha sensibilització central com és el cas de l'FM, hauria de tenir en compte la PNE i l'exercici físic amb objectius cognitius, que seria l'aplicació de la TCC a l'activitat física segons els principis de la PNE (Nijs et al., 2014a).

2.2.3. Teràpia Cognitiva-Conductual. Tot i les diferents intervencions que han anat sorgint, el tractament més rellevant i prescrit dels últims anys per l'abordatge del dolor crònic ha estat la TCC (Häuser & Jones, 2019; Moix & Kovacs, 2009), tractament reconegut per la Divisió 12 de l'American Psychological Association (APA) com a tractament empíricament validat per l'FM. Per això, ha sigut el que ha aconseguit major evidència d'entre els diferents abordatges psicològics per al tractament del dolor (Glombiewski et al., 2010) i el més cost-efectiu per l'abordatge de l'FM en adults (Luciano et al., 2014a). Aquest abordatge ha permès entendre que qualsevol experiència, fins i tot la del dolor, pot ser entesa i viscuda de diferent manera en funció de com s'interpreti de forma individual. Cada situació genera uns pensaments amb unes creences que condicionen tant els sentiments com els comportaments que se'n deriven i, per tant, influiran en la forma en què cada individu afronti l'experiència dolorosa (Moix & Kovacs, 2009). La regulació cognitiva no s'hauria de fonamentar en idees catastròfiques sobre les situacions que vivim, ja que podria ser l'inici i el manteniment de l'impacte sobre la salut, sobretot si la persona pateix una malaltia com l'FM (Moix, 2018). El principal objectiu de la TCC és aconseguir un major control sobre el dolor, poder-lo gestionar per a poder tenir un comportament més adaptatiu i amb el mínim impacte negatiu possible (Thieme & Turk 2012; Van Koulil et al., 2008).

La base de la TCC és un abordatge biopsicosocial en què es té en compte que l'activació fisiològica (tècniques de relaxació), els processos afectius (tècniques de regulació emocional), els processos cognitius (canvi de pensaments automàtics i distorsions cognitives mitjançant la reestructuració cognitiva) i els factors socials (foment de les interaccions socials amb respostes assertives) influeixen i condicionen l'experiència del dolor (Moix & Kovacs, 2009). De fet, dins el concepte de TCC, s'engloben diferents abordatges entre els quals hi ha la

psicoeducació, teràpies més conductuals o més cognitives (Bernardy et al., 2019). També s'inclouen altres tècniques com la solució de problemes o l'exposició (Bernardy et al., 2013; Moix & Kovacs, 2009).

S'han proposat altres models d'intervenció pel dolor crònic que es focalitzen en les diferents dimensions que estan implicades en l'experiència del dolor, com la sensorial-discriminativa (on intervindrà el paper del metge o del fisioterapeuta), la motivacional-afectiva i la cognitiva-avaluativa. Tot i que el tractament ha d'anar dirigit a totes tres dimensions, la cognitiva-avaluativa tindria especial rellevància per considerar que és la que modifica a les altres dues (Moretti, 2010).

S'ha evidenciat que la TCC ajuda a millorar l'autoeficàcia, a desenvolupar estratègies d'afrontament i reduir la depressió tant a curt com a llarg termini, però no tindria millores en la reducció del dolor, la fatiga, els problemes de son o la millora de la qualitat de vida, aspectes nuclears de les persones amb FM (Bernardy et al., 2018; Van Koulil et al., 2018). Altres enfocaments, en canvi, com la Teràpia d'Acceptació i Compromís (ACT), podrien millorar el dolor, la catastrofització, l'acceptació, l'ansietat, la depressió, el benestar i la qualitat de vida en pacients amb FM, resultant ser més eficients que els abordatges farmacològics (Luciano et al., 2017).

La guia EULAR, que es basa en les opinions de molts experts, també considera que existeix una evidència dèbil de la TCC per l'abordatge de l'FM (Macfarlane et al., 2017). Diferents revisions sistemàtiques i metanàlisis tampoc mostren resultats concloents de la TCC per a l'abordatge de l'FM en comparació amb grups de control actius (Bernardy et al., 2010; Bernardy et al., 2018). Tot i això, la TCC pot tenir un gran potencial per a ajudar a entendre millor les característiques del pacient i tots els factors psicosocials que l'envolten i a aconseguir una relació més eficaç amb el pacient (Thieme & Turk, 2012). Segurament, més estudis i de millor qualitat metodològica podran anar definint millor el seu grau d'evidència i el paper que hauria de tenir com a tractament en si mateix o dins les teràpies multicomponents. Les que

inclouen la teràpia educativa o psicoeducació combinada amb exercici físic terapèutic serien les estratègies que aconseguirien més beneficis, sobretot en dolor i qualitat de vida en pacients amb FM (Lee et al., 2018; Macfarlane et al., 2017). Les teràpies de tercera generació, com ACT (Luciano et al., 2014b), o les teràpies basades en el *mindfulness* (Pérez-Aranda, 2019b), que serà abordada en el següent apartat, podrien servir per a cobrir algunes de les mancances dels diferents abordatges inclosos dins la TCC, que si bé aporten evidència en la millora de la qualitat de vida, no ho fan en la reducció del dolor o altres símptomes nuclears de l'FM.

2.2.4. Teràpies basades en *mindfulness*. Dins els enfocaments no farmacològics per l'abordatge de l'FM, hi ha les teràpies basades en *mindfulness* o atenció plena. Es tracta d'un entrenament estructurat basat en la pràctica de la meditació budista, però integrada dins la psicologia occidental que orienta l'atenció cap a l'experiència present i la regulació emocional vinculada a aquesta experiència (Bishop et al., 2004). El *mindfulness* facilita l'acceptació de la malaltia, tant en la part física com psicològica, sense emetre judicis de valors (Kabat-Zinn, 1982). Si s'entén com procés psicològic, llavors és una habilitat que a través de la meditació es pot entrenar (Grossman, 2010). Dins el context sanitari, el *mindfulness* s'ha inclòs dins la pràctica clínica psicològica habitual com una de les teràpies cognitives-conductuals de "tercera generació" per a poder canviar la relació que té el pacient amb la seva experiència problemàtica (Hayes, 2004) i dirigir l'atenció al moment present sense judicis de valors, acceptant l'experiència i fomentant una actitud compassiva (Siegel et al., 2009). Les teràpies de "tercera generació" estan dirigides a canviar l'experiència del mateix individu dins el seu context, a acceptar la realitat per canviar allò que estigui a l'abast i sigui factible (Hayes, 2016) sense pretendre eliminar, modificar o canviar les experiències desagradables viscudes (Haugmark et al., 2019). Les més representatives són l'ACT i les intervencions basades en *mindfulness* (MBIs) com *Mindfulness-Based Stress Reduction* (MBSR) o la *Mindfulness-Based Cognitive Therapy* (MBCT).

Els abordatges que inclouen el *mindfulness*, tals com l'MBSR, un dels més utilitzats i validats pel tractament del dolor crònic, o el MBCT, més enfocat a la prevenció de recaigudes en pacients amb depressió recurrent, han millorat molt l'efectivitat dels protocols utilitzats, aconseguint gran acceptació per la sistematització en la seva aplicació (Grossman et al., 2007; Lauche et al., 2013; Lush et al., 2009; Schmidt et al., 2011) per les millores aconseguides a llarg termini (Grossman et al., 2007) i per la seva efectivitat en diverses condicions relacionades amb el dolor crònic (Anheyer et al., 2017), tot i que no ha demostrat efectes superiors a altres intervencions com TCC (Khoo et al., 2019).

Estudis recents han demostrat l'efectivitat de l'MBSR per al tractament del dolor crònic i, específicament, per l'FM com a teràpia adjuvant al tractament habitual (Pérez-Aranda et al., 2019a; Pérez-Aranda et al., 2019b; Sampalli, et al., 2009; Van Gordon et al., 2017). El *mindfulness* té efectes significatius pel que fa a la reducció del dolor, la qualitat de vida, l'ansietat (Feliu-Soler et al., 2016; Pérez-Aranda et al., 2019a) i la depressió (Pérez-Aranda et al., 2019a; Sephton et al., 2007). Tot i haver-hi alguns estudis de la seva efectivitat, de moment, la seva recomanació encara és dèbil, ja que requereix més estudis per a extreure conclusions sòlides sobre la seva efectivitat (Haugmark et al. 2019; Lauche et al., 2013; Schmidt et al., 2011) i, com els programes d'MBSR, poden ajudar a reduir tant els símptomes psicològics negatius com l'activació de l'SNC en pacients amb FM (Lush et al., 2009), sobretot a llarg termini quan es compara l'MBSR amb tractaments actius (Anheyer et al., 2017; Crowe et al., 2016).

La pràctica del *mindfulness* té diferents formats i es pot englobar tant en una meditació Vipassana com en una meditació Zen (Kabat-Zinn, 1982). També pot consistir en diferents exercicis tant de meditació formal (escaneig corporal) com pràctiques informals (com adoptar una actitud contemplativa de l'entorn). Així doncs, tenim diferents abordatges que han demostrat una eficàcia de baixa a moderada per al tractament de l'FM i que en, termes generals, aconsegueixen els millors resultats per a reduir el dolor, augmentar la funcionalitat,

disminuir la severitat de la simptomatologia i millorar la qualitat de vida, però, no tant, per a eliminar els símptomes principals de l'FM. És, per això, que, possiblement, un abordatge multicomponent que englobi més d'un d'aquests abordatges podria aconseguir millors resultats terapèutics.

2.2.5. Teràpies multicomponents. Tal com ja s'ha comentat, l'exercici físic terapèutic seria l'única estratègia que gaudeix d'un consens en totes les recomanacions de pràctica clínica, obtenint el nivell més alt d'evidència de la seva efectivitat (Kia & Choy, 2017; Macfarlane et al., 2017; Thieme et al., 2017). Tots els altres abordatges tenen evidència limitada pel que es fa necessari portar evidència de la combinació de més d'una estratègia per a abordar la complexitat i l'heterogeneïtat de símptomes d'una malaltia com l'FM.

Sembla que aquest abordatge multicomponent hauria d'estar integrat per tractaments farmacològics i no farmacològics (Feliu-Soler et al., 2016; Haugmark et al., 2018; Häuser et al., 2017; Pérez-Aranda et al., 2019), tot i que no hi ha els resultats de prou qualitat metodològica en els articles per a poder obtenir resultats concloents en quant a la farmacologia que s'hauria de prescriure (Thorpe et al., 2018). La recomanació de la guia EULAR per als pacients amb FM és utilitzar només medicaments per a controlar el dolor i les alteracions del son quan amb les mesures no farmacològiques no s'obtenen els resultats esperats (Macfarlane et al., 2017). En canvi, els abordatges no farmacològics es proposen com a gold standard (Macfarlane et al., 2017; Häuser et al., 2009; Rivera et al., 2006; De Miquel et al., 2010). Dins les teràpies no farmacològiques, les guies de pràctica clínica, l'*American Pain Society* (APS), la *Canadian Pain Society* (CPS) i l'*Association of the Scientific Medical Society in Germany* (AWMF), assenyalen la màxima recomanació per a l'exercici aeròbic, la TCC i la teràpia multicomponent (Thieme et al., 2017). La guia EULAR també dona molta importància als programes d'educació sanitària (Macfarlane et al., 2017).

Així doncs, la teràpia multicomponent que inclou la teràpia educativa o psicoeducació combinada amb exercici físic terapèutic serien les estratègies que aconseguen més

beneficis, sobretot en la reducció del dolor i la millora de la qualitat de vida en pacients amb FM (Lee et al., 2018; Macfarlane et al., 2017) en comparació a la teràpia individualitzada (Häuser et al., 2009; Wortman et al., 2018). Cal recordar que la PNE és una teràpia educativa que millora la severitat del dolor, la discapacitat i les variables psicològiques per a persones amb FM (Van Oosterwijck et al., 2013), però que els majors efectes s'aconsegueixen quan es combina la PNE amb una estratègia d'exercici físic que integri una exposició gradual (Malfliet et al., 2017c) i amb objectius cognitius, és a dir, aplicar la TCC a l'activitat física segons els principis de la PNE (Nijs et al., 2014a). A més, les estratègies de tercera generació com el *mindfulness* podrien ajudar a complementar les mancances que evidencien la TCC pels seus efectes en aspectes nuclears de l'FM (Feliu-Soler et al., 2016; Pérez-Aranda et al., 2019a; Pérez-Aranda et al., 2019b; Sephton et al., 2007). Així doncs, una possible combinació podria ser composta per la PNE amb la integració de la TCC aplicada a l'exercici físic i un entrenament en *mindfulness*.

Les diferents guies de recomanació clínica no defineixen quines haurien de ser les millors estratègies a conformar els tractaments multicomponents i, per tant, és necessari fer una guia de consens (Thiem et al., 2017). Per aquest motiu, es necessiten més investigacions sobre els abordatges multicomponents per a treure conclusions de la seva efectivitat (Thieme & Gracely, 2009).

3. Teràpia d'Aventura (TA)

Els professionals de la salut habitualment utilitzen despatxos i consultes per a atendre els i les seves pacients. Si aquest context tancat es canvia per la naturalesa i l'ús d'activitats d'aventura amb una metodologia específica basada en l'educació experiencial, el professional estaria realitzant una teràpia a la naturalesa moltes vegades anomenada de forma genèrica "Teràpia d'Aventura" (TA) o *Adventure Therapy*.

La TA és una forma d'intervenció que involucra activament als participants en diferents activitats realitzades, preferentment, a la naturalesa, tals com activitats de creació de

confiança, de resolució de problemes, de jocs cooperatius, d'aventura (escalada, activitats amb corda, senderisme, muntanyisme, etc.) o d'expedicions pel desert per a facilitar experiències significatives que els permeti potenciar un canvi en el seu desenvolupament general. Tot i que és una aproximació encara desconeguda per a la majoria de professionals de la salut, té un recorregut de més de 40 anys de desenvolupament sobretot en països com els Estats Units, Canadà, Alemanya, Bèlgica, Austràlia o Nova Zelanda.

Per a entendre com hem adaptat aquest concepte de TA a la metodologia d'aquest treball, és necessari fer un repàs històric per a explicar els seus orígens, les diverses aproximacions pràctiques, com es configuren actualment les teràpies a la naturalesa i quines investigacions s'han fet per a evidenciar la seva efectivitat en diversos contextos terapèutics i psicoeducatius.

3.1. Origen i Evolució

La utilització de les activitats d'aventura com a eina d'intervenció terapèutica té diferents orígens. Una de les primeres referències de la utilització d'activitats a la natura amb una finalitat que no sigui estrictament lúdica la trobem en el camp de l'educació, dins el camp de la pedagogia experiencial. Figures rellevants que han destacat la importància de la naturalesa com a medi educatiu les trobem amb: Rousseau (1712-1778) que posa les bases teòriques d'aquesta nova forma educativa, on la part experiencial i vivencial a través d'activitats d'aventura són necessàries per a l'aprenentatge i el desenvolupament general; Thoreau (1817-1862) que posarà a la pràctica aquesta forma d'educació amb sintonia amb la naturalesa; i Skinner (1904-1990) que exposa com portar una vida social en l'àmbit rural (Reiners, 1995). De fet, la importància de l'experiència vivencial en el medi natural es remunta a l'època de Plató, Aristòtil, és a dir, la Grècia clàssica, on els ensenyaments militars es realitzaven a través de l'experiència a la naturalesa (Reiners, 1995). Diferents corrents a Europa i als Estats Units aniran sorgint al llarg de la història utilitzant el medi natural per a l'educació. Segons Reiners (2003), l'aprenentatge experiencial que forma aquest tipus de pedagogia està basada en: (1)

l'acció i l'aprenentatge social; (2) posar reptes assolibles que permetin valorar i aprendre les mateixes capacitats i qualitats; (3) una experiència que tingui una involucració cognitiva, emocional i de presa de decisions; (4) dinàmiques grupals que fomenten l'autonomia; i (5) que les situacions i activitats plantejades no siguin fictícies. Amb això, es pretén que la persona es desenvolupi com a persona individual i social que conviu dins un ecosistema (Reiners, 2003).

Però les primeres referències que es tenen de la utilització de les activitats a la natura amb finalitat terapèutica es troben en l'àmbit hospitalari als Estats Units, que combinen la teràpia convencional amb estades al medi natural. Abans del 1800, a Pensilvania, el *Friends Hospital* utilitzava els espais verds de l'hospital i tendes de campanya per a tractar a pacients psiquiàtrics. La millora informada pels pacients va fer que es realitzessin diferents estudis durant quasi 20 anys, tot i que no es va aconseguir suficient evidència per a demostrar la seva efectivitat i, al final, va caure en desús (Davis-Berman & Berman, 2008). A principis de 1900, a Nova York, el *Manhattan State Hospital East* també utilitzava tendes de campanya (*Tent therapy*) per a realitzar teràpia i aïllar els pacients amb tuberculosi de la resta de l'hospital (Gillis & Priest, 2003). També, durant els primers 30 anys del segle XX, als Estats Units, es comencen a realitzar acampades com a aproximació terapèutica, programes de campaments per a joves en situació de vulnerabilitat. Aquests programes seran l'inici del desenvolupament posterior dels programes d'aventura i cap on s'ha estès l'ús de la TA (Gillis & Priest, 2003).

Paral·lelament, a Europa, l'alemany Kurt Hahn (1886-1974) crea a Alemanya i Escòcia els primers internats que promouen l'educació a l'aire lliure. El 1941, juntament amb Lawrence Holt, es crea, al Regne Unit, l'*Outward Bound*, un programa terapèutic centrat específicament en el desenvolupament vivencial de la persona utilitzant activitats a la natura. Aquesta experiència sorgeix de la necessitat de donar eines als mariners que haurien de combatre a la II Guerra Mundial. Holt i Hahn elaboren un programa de formació experiencial a la natura perquè aquests mariners adquireixin les vivències necessàries per a sobreviure a alta mar. Aquest serà el primer programa experiencial que servirà de base per a d'altres de caràcter

educatiu, sobretot dirigits a generar vivències en joves per a ajudar-los en el seu desenvolupament. A partir d'aquí, sorgeixen les diferents escoles i s'obren diferents seus per tot el món, on s'impartirà aquest tipus de programes, sobretot a Àfrica, Europa, Austràlia, Nova Zelanda i arribant també als Estats Units a través de l'*Outward* de Colorado (Gillis & Priest, 2003). Els programes de l'*Outward Bound* a Colorado es comencen a utilitzar als anys 60 com a eina de reinserció laboral per a persones en conflicte amb la justícia i, a finals dels anys 70, com a projecte de salut mental, oferint els cursos a persones amb problemes d'abús de substàncies, abús sexual o determinades malalties mentals (Gillis & Priest, 2003).

El 1971, el director de l'escola secundària de Hamilton-Wenham, a Massachusetts, Jerry Piechneix (fill del fundador del *Minnesota Outward Bound*), crea el *Project Adventure*, un projecte per a adaptar el programa d'*Outward Bound* a les escoles, sobretot en els plans d'estudis de salut dins els programes d'educació física, per a augmentar la confiança i l'autoestima dels estudiants en situacions físiques i mentals estressants (Gillis & Simpson, 1992; Gillis & Priest, 2003). El 1977, es forma l'*Associació d'Educació Experiencial* (Association of Experiential Education, AEE) i s'inclou aquest tipus de programes als serveis psicològics escolars anomenant-lo *Grup d'Activitats d'Aprenentatge* (Shoel & Maizell, 2002). Més tard, es forma la *Conselleria basada en l'aventura* (ABC), un projecte que es basa en l'ús d'activitats d'aventura com a intervenció terapèutica (Moote & Woodarski, 1997).

Actualment, *Outward Bound* és un marca comercial que engloba diferents escoles que estan presents en més de 30 països promovent l'ús d'activitats d'aventura fonamentalment per a programes socials en ambients naturals, però també a les ciutats, els anomenats *City-bounds*. Kurt Hahn serà reconegut com un dels màxims representants a Europa en la utilització d'activitats a l'aire lliure com a nova eina educativa i terapèutica sota el nom de *Teràpia Experiencial* (Gillis & Priest, 2003).

A partir d'aquests antecedents, sobretot en països com els Estats Units, el Regne Unit, Austràlia o Nova Zelanda, es creen associacions, empreses, agrupacions, organitzacions o

institucions, es realitzen congressos, s'inverteix en investigació i es desenvolupen diferents metodologies de tractament i programes d'intervenció sobretot per a adolescents i joves en situacions d'aïllament o conflicte social per a millorar les seves habilitats i conductes socials englobades dins les teràpies experiencials.

3.2. Definició i Modalitats

Aquesta diversitat metodològica i de programes ha propiciat que també s'hagin utilitzat múltiples termes per a definir aquest tipus d'intervencions que utilitzen les activitats al medi natural, tals com: programes d'aventures terapèutiques (Wichmann, 1991), *Adventure-Based Counselling* (Fletcher & Hinkle, 2002; Schoel & Maizell, 2002), *Wilderness Adventure Therapy* (Russell et al., 2000; Russell, 2001), *Wilderness Adventure Therapy* (Crisp, 2006), *Wilderness Experience Programs* (Friese et al., 1998), *Experiential Challenge* (Roland et al., 1987), *Outdoor Adventure Pursuits* (Ewert, 1989), *Outdoor Behavioral Healthcare* (Russell, 2002), *Bush adventure therapy* (Pryor, 2005), *Therapeutic camping* (Brown, 2005) i *Wilderness Therapy* (Bacon i Kimball, 1989; Davis-Berman & Berman, 1994; Russell, 2001).

Tot i les diferències terminològiques, totes tenen una base comuna dins les teràpies experiencials amb múltiples similituds i es podrien anomenar de forma genèrica amb el terme de TA (Crisp, 1998; Gass, 1993a). Així doncs, per a buscar una definició general, proposem la que descriuen uns dels màxims exponents com són Gass, Gillis i Russell (2012) que defineixen la TA com l'ús prescriptiu d'experiències d'aventura proporcionades per professionals de la salut mental, realitzades sovint en ambients naturals que involucren kinestèsicament a les persones participants en l'àmbit cognitiu, afectiu i conductua.

Altres autors utilitzen altres terminologies que, tot i poder-se englobar dins la TA, podrien assenyalar els diferents programes que s'utilitzen actualment per a diferents associacions, escoles i empreses. Així doncs, tenim la *Wilderness Therapy* (Davis-Berman & Berman, 2008), un programa que estaria dissenyat per al tractament de joves adolescents d'entre 12 i 17 anys amb diferents problemes psicològics (emocionals, addiccions, etc.) o

socials. Consisteix en un sol grup petit que roman junt durant tot el programa i es plantegen rutes d'exploració amb reptes a assolir al llarg de setmanes, podent arribar als 2 mesos. L'*Adventure-Based Therapy* (Davis-Berman & Berman, 2008) acostuma a ser un programa dissenyat amb reptes, té uns dies de durada per a pacients que estan internats i es complementa amb altres intervencions terapèutiques. Els grups es conformen a mesura que es donen les altes i baixes i, per tant, el nombre i els participants varien al llarg del programa. El *Long-term Residential Camping o Residentially based Wilderness Camps* (Davis-Berman & Berman, 2008) són programes que utilitzen bàsicament els valors que envolten l'acampada, on els participants poden acabar sent els mateixos responsables de desenvolupar les habilitats i conductes bàsiques per a sobreviure en un entorn natural (han de buscar on dormir, com cuinar, higiene personal, etc.), dins un grup que fa vida comunitària.

Un cop més, tots aquests programes i aquestes metodologies heterogènies queden englobats amb un denominador comú que és la utilització de les activitats realitzades bàsicament en entorns naturals per a realitzar intervencions psicològiques o de caràcter social que impliquen una participació individual o grupal amb aprenentatge de les normes comunitàries establertes amb una finalitat general de desenvolupament personal. Perquè una activitat realitzada al medi natural pugui ser considerada com a TA ha d'implicar una metodologia que involucri diferents activitats o reptes que comportin un gran risc percebut per a portar a terme una intervenció, sigui per si mateixa o com a complement a altres intervencions (Gass, 1993b).

Els diferents programes i aprenentatges que engloba la TA tenen l'educació experiencial com a base teòrica en comú i han rebut la influència i la contribució de diferents teories psicològiques, incloent diferents aspectes experiencials, cognitiu-conductuals, sistèmics, psicodinàmics i de la teràpia ocupacional (Bowen et al., 2016). De forma general, l'aprenentatge experiencial que es realitza a través del medi natural i que comparteixen els diferents programes té en compte que el participant ha de tenir un paper actiu, ha de tenir

motivació per participar, les activitats proposades han de ser significatives i rellevants per a la persona i ha d'existir un procés de reflexió facilitat pel terapeuta per a aconseguir un canvi de conducta que pugui transferir a la seva vida quotidiana (Nadler, 1993). Aquests tipus de programes requereixen, per tant, que es plantegin reptes que impliquin superació, confrontació de situacions difícils, resolució de problemes, reflexions personals i grupals que ajudin a aconseguir aquests canvis (Gass, 1993a). La TA es pot entendre com un enfocament cognitiu-conductual-afectiu que utilitza una base existencial humanista per a aconseguir provocar un canvi a través de l'experiència directa amb l'enfrontament a diferents reptes i tasques (Gass, 1993a; Shoel & Maizell, 2002).

Així doncs, diferents programes i metodologies es realitzen actualment arreu del món, sobretot en països com els Estats Units, centre d'Europa, Austràlia o Nova Zelanda. Els programes poden durar de dies fins a mesos, tant en medi natural com en entorns rurals, amb finalitats educatives o terapèutiques, amb involucració de diferents professionals, tant psicòlegs i psicòlogues com treballadors/es socials, educadors/es o altres terapeutes que complementen la seva formació prèvia amb cursos específics d'aquest tipus de metodologies per a aprendre a utilitzar diferents tècniques a l'aire lliure, acompanyament grupal i la tasca de facilitadors de l'activitat i, tot i que estan dirigits principalment a joves, cada vegada més també s'inclouen adults i famílies (Gass et al., 2012). La TA pretén introduir-se com nou mètode d'intervenció que en comptes de centrar-se a voler millorar les mancances planifica un projecte per a potenciar les fortaleces de cada pacient per tal de millorar l'autoestima, l'autonomia, la consciència emocional, la qualitat de vida, la responsabilitat col·lectiva i una millor capacitat de comunicació (Cornaglia, 2018).

3.3. Evidència Empírica d'Eficàcia

La majoria dels estudis publicats són en relació als joves amb trastorn mental, addiccions, en risc d'exclusió social o supervivents de càncer. Els estudis recents sobre addiccions han reportat beneficis en l'autoestima o l'autoeficàcia i els programes de TA podrien

ser una eina terapèutica complementària a l'abordatge tradicional d'aquest tipus de problemàtica (Panagiotounis, et al., 2020).

La TA pot ser una intervenció eficaç sobretot quan es realitza en entorns naturals i es podria integrar també dins d'entorns de treball social, especialment, dirigits a infants i adolescents. Són, però, necessaris més estudis per dilucidar la seva eficàcia en relació amb la *Wilderness Therapy* i establir-la com a intervenció comunitària eficaç que ajudi a integrar als joves dins la pràctica del treball social i en equip (Vankanegan, Tucker, Mcmillion, et al., 2018).

Les teràpies basades en el concepte de *Wilderness Therapy* són molt complexes i difícils d'estudiar. Tot i això, diversos estudis han explorat els seus efectes per a conèixer millor els processos psicològics que estan implicats (Gabrielsen et al., 2018). Estudis recents reporten millores informades pels cuidadors, pels pares i pels mateixos adolescents en quant al funcionament psicològic i familiar que podrien fer pensar que la *Wilderness Therapy* és una intervenció complementària i integradora molt prometedora per a millorar aspectes de funcionament psicològic, familiar i psicofisiològic en adolescents amb dificultats i en risc d'exclusió social (Johnson et al., 2020).

Chan et al. (2020) reporten efectes positius de la TA sobre l'activitat física, la fatiga, l'angoixa i la qualitat de vida dels pacients amb càncer infantil, adolescents i dels adults joves. Es destaca la necessitat de desenvolupar i incorporar les intervencions de TA a una població determinada i avaluar la seva efectivitat i eficàcia. Aquesta revisió sistemàtica no es va poder metanalitzar per les diferències metodològiques que molt possiblement havien donat lloc a la presència d'heterogeneïtat.

Però és tal la quantitat d'estudis publicats que si ha permès la publicació de diferents metanàlisis en diferents àrees tals com la psicoteràpia (Casey & Berman, 1985; Smith et al., 1980), l'educació (Hattie, 1992), la formació psicològica (Lipsey & Wilson, 1993) i l'educació a l'aire lliure (Gillis & Speelman, 2008; Hans, 2000; Hattie et al., 1997), però presenten considerables limitacions metodològiques i no informen de forma completa sobre els resultats

obtinguts en els programes analitzats (Bowen & Neil, 2013). Una revisió metanalítica més recent (Bowen & Neil, 2013) analitza 197 estudis en relació a la TA trobant mides de l'efecte moderades (g de Hedges = 0.47) a curt termini, sent el primer estudi metanalític que compara la TA amb un tractament alternatiu ($g = 0.14$) o amb grups sense tractament ($g = 0.08$), amb els efectes més importants en les mesures clíniques i d'autoconcepte, els menys potents en espiritualitat i moralitat i amb una relació positiva amb l'edat dels participants com a moderador significatiu. Altres mides de l'efecte més grans s'han reportat en diferents estudis publicats, però no estan exempts de biaixos de publicació que podrien sobredimensionar l'efecte real. En aquesta revisió sistemàtica, s'estima que la mida de l'efecte per als programes de TA es podria establir al voltant de 0.5. Per tant, es conclou que els programes de TA podrien ser moderadament efectius per a proporcionar un canvi positiu a curt termini en aspectes psicològics, conductuals, emocionals i interpersonals que es podrien arribar a mantenir a llarg termini (Bowen & Neil, 2013).

L'última metanàlisi publicada per Gillis et al. (2016) inclou 26 estudis de programes d'intervenció psicològica per a joves en situació de vulnerabilitat trobant mides de l'efecte positives molt més grans ($g = 1.38$) per als programes desenvolupats en el desert (Wilderness therapy) en comparació amb altres de TA ($g = 0.74$), tot i que en els autoinformes dels participants, les mides de l'efecte d'ambdós grups són grans, obtenint efectes superiors als programes en general de TA ($g = 0.89$) que els de *Wilderness Therapy* ($g = 0.72$).

Des de les mateixes institucions que promouen i acrediten aquest tipus de programes, es fonamenta la investigació. Es van crear l'*Outdoor Behavioral Healthcare Industry Council* (OBHIC) a la Universitat de Minnesota i l'*Outdoor Behavioral Healthcare Research Cooperative* (OBHRC) amb l'objectiu de proporcionar informació completa i objectiva a la comunitat científica sobre l'evidència disponible. Però, tot i la promoció i la gran quantitat d'estudis que s'han realitzat i es continuen realitzant per a intentar evidenciar l'efectivitat d'aquest tipus d'abordatges, una de les seves principals limitacions és la gran quantitat de programes,

modalitats i enfocaments diferents que existeixen amb noms també diferents per designar, de vegades, programes similars. Els resultats contradictoris que, de vegades, s'han trobat a la literatura no deixen de ser un reflex de la confusió existent entre l'estructura teòrica del programa aplicat i les explicacions que es donen sobre la seva efectivitat. Els resultats obtinguts dels diferents programes estan vinculats a teories psicològiques per a validar i explicar la TA però, alhora, les diverses teories tenen centenars de programes que sorgeixen d'un conjunt de teories psicològiques que impossibilita conèixer i entendre quina és la verdadera influència de la TA. Hi ha poca comprensió dels processos subjacents de la TA que influeixen en els diferents aspectes positius reportats a la literatura. Això continua generant discussions entre investigadors per a definir per què la TA podria ser efectiva, sobretot per al tractament de múltiples patologies infantils (Gillis, 2000).

El fet d'estar en contacte amb la naturalesa ja podria generar beneficis en la salut mental (Buckley, 2020). Tot i que una recent revisió sistemàtica (Mygind et al., 2019) apunta a una baixa qualitat dels estudis, aquests evidencien els efectes de l'experiència d'estar a la natura duent a terme tant activitats actives com sedentàries, en la promoció de la salut. Per tant, és molt necessari seguir investigant per a determinar els efectes propis de la TA com a intervenció dels efectes pel simple contacte amb entorns naturals.

El principal problema de les investigacions publicades són les deficiències metodològiques. Per exemple, molts estudis són de caràcter pilot i amb pocs participants, sense grup control i no es fa seguiment (Vankanegan et al., 2018). Així doncs, són necessaris més estudis, i de més qualitat, per a arribar a conclusions definitives (Davis-Berman & Berman, 2008). A més, les investigacions estan sobretot centrades en adolescents o adults joves i enfocats a l'abordatge de problemes psicològics, addiccions, d'exclusió social o supervivents de càncer. Tot i que cada vegada hi ha més literatura en l'àmbit clínic específicament per la fibromiàlgia, no hi ha investigacions publicades sobre TA en individus amb aquesta síndrome.

CAPÍTOL II.

OBJECTIUS I HIPÒTESIS

II. OBJECTIUS I HIPÒTESI

Els objectius d'aquesta tesi doctoral són els següents:

1. Analitzar l'efectivitat de la integració d'alguns dels abordatges no farmacològics que han demostrat major evidència empírica pel tractament de l'FM (FIBROWALK) en comparació amb el tractament habitual (**Estudi 1**).
2. De forma prèvia a l'estudi 2, identificar els *targets* terapèutics a treballar amb les activitats a la natura a partir de la caracterització psicològica de les persones amb FM.
3. De forma prèvia a l'estudi 2, determinar les possibles activitats de natura a incloure dins el protocol NAT-FM i fer una aproximació preliminar del seu potencial terapèutic.
4. Dissenyar el protocol NAT-FM integrant alguns dels abordatges no farmacològics que han demostrat major evidència empírica afegint l'exposició a la naturalesa (**Estudi 2**).
5. Analitzar l'efectivitat del protocol NAT-FM en comparació amb el tractament habitual en pacients amb FM (**Estudi 3**).
6. Explorar de forma preliminar l'efecte de les diferents activitats realitzades a la natura que inclou el protocol NAT-FM (**Estudi 3**).
7. Analitzar el paper de la mediació a les sis setmanes d'algunes variables psicològiques de procés en l'efecte terapèutic de la intervenció NAT-FM (**Estudi 3**).

A continuació s'exposen les hipòtesis:

1. S'espera que el tractament FIBROWALK sigui més efectiu que el tractament habitual (**Estudi 1**).
2. S'espera identificar uns *targets* terapèutics a partir d'una aproximació a les característiques psicològiques de les persones amb FM.
3. S'espera determinar les activitats a la natura que s'incorporaran dins el protocol NAT-FM i fer una aproximació preliminar al seu potencial terapèutic.

4. S'espera poder dissenyar un protocol NAT-FM que integri de forma coherent i replicable alguns dels abordatges que han demostrat major evidència i d'acord amb els *targets* terapèutics específics per a les persones amb FM i les activitats a la natura seleccionades (**Estudi 2**).
5. S'espera que la intervenció NAT-FM sigui més efectiva que el tractament habitual amb mides de l'efecte superiors a les obtingudes per la intervenció FIBROWALK (**Estudi 3**).
6. S'espera trobar de forma preliminar efectes diferents en les activitats incloses en el protocol NAT-FM (**Estudi 3**).
7. S'espera que els canvis produïts pel NAT-FM a les sis setmanes de la intervenció estiguin mediats per una o més variables psicològiques de procés mesurades a l'equador de l'estudi (**Estudi 3**).

CAPÍTOL III.

PUBLICACIONS

III. PUBLICACIONS

Estudi 1

Serrat, M., Sanabria-Mazo, J. P., Almirall, M., Musté, M, Feliu-Soler, A., Méndez-Ulrich, J. L., Sanz, A., & Luciano, J. V. (2020). Effectiveness of a multicomponent treatment based on pain neuroscience education, therapeutic exercise, cognitive behavioural therapy, and mindfulness in patients with fibromyalgia (FIBROWALK study): A randomized controlled trial. *Physical Therapy*. <https://psyarxiv.com/kj8sp/> IF= 3.140 (Q1).

Effectiveness of a Multicomponent Treatment based on Pain Neuroscience Education, Therapeutic Exercise, Cognitive Behavioural Therapy, and Mindfulness in Patients with Fibromyalgia (FIBROWALK study): A Randomized Controlled Trial.

Authors

Mayte Serrat*, Juan P. Sanabria-Mazo*, Míriam Almirall, Marta Musté, Albert Feliu-Soler, Jorge L. Méndez-Ulrich**, Antoni Sanz**, Juan V. Luciano**

Author affiliations

- M. Serrat, PT, MSc, PhD Student, Unitat d'Expertesa en Síndromes de Sensibilització Central, Hospital de la Vall d'Hebron; Research Group on Stress and Health, Faculty of Psychology, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; Escoles Universitàries Gimbernat, Universitat Autònoma de Barcelona, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, Spain. ORCID: 0000-0002-5591-9407
- J.P. Sanabria-Mazo, MSc, PhD Student, International University of Catalonia, Spain; Faculty of Psychology, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; Teaching, Research, & Innovation Unit - Parc Sanitari Sant Joan de Déu, St. Boi de Llobregat, Spain. ORCID: 0000-0003-1688-435X
- M. Musté, BD, Unitat d'Expertesa en Síndromes de Sensibilització Central, Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. ORCID: 0000-0002-0748-1121
- Feliu-Soler, PhD, Faculty of Psychology, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Spain; Teaching, Research, & Innovation Unit - Parc Sanitari Sant Joan de Déu, St. Boi de Llobregat. ORCID: 0000-0003-2810-7670

- J.L. Méndez-Ulrich, PhD, Research Group on Stress and Health, Faculty of Psychology, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. ORCID: 0000-0001-9718-0607
- Sanz, PhD, Research Group on Stress and Health, Faculty of Psychology, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. ORCID: 0000-0002-7952-4477
- J.V. Luciano, PhD, Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat; Teaching, Research, & Innovation Unit - Parc Sanitari Sant Joan de Déu, St. Boi de Llobregat, Spain. ORCID: 0000-0003-0750-1599
- M. Almirall, MSc, PhD Student, Unitat d'Expertesa en Síndromes de Sensibilització Central. Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona, Spain. ORCID: 0000-0002-4874-8013

* Mayte Serrat and Juan P. Sanabria-Mazo contributed equally to this article and should be considered co-first authors.

** Address the correspondence either to: Dr Méndez-Ulrich, Dr Sanz, or Dr Luciano at: jorgeluis.mendez@uab.cat, antonio.sanz@uab.cat, or jvluciano@pssjd.org, respectively.

Keywords. Fibromyalgia, multicomponent treatment, pain neuroscience education, therapeutic exercise, cognitive behavioural therapy, mindfulness, randomized controlled trial.

Abstract

Methods. A randomised controlled trial (RCT) was carried out to evaluate the effectiveness of a 12-week multicomponent treatment based on pain neuroscience education, therapeutic exercise, cognitive behavioural therapy and mindfulness, in addition to treatment as usual (TAU), compared to TAU only in patients with fibromyalgia (FM). The multicomponent treatment (2h weekly sessions) was delivered in groups of 20 participants. TAU was mainly based on pharmacotherapy. We collected data on functional impairment (the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire [FIQR], as primary outcome), pain, fatigue, kinesiophobia, physical function, anxiety, and depressive symptoms (secondary outcomes) at baseline, at 12 weeks and, for the multicomponent group only, at 6 and 9 months. An intention to treat approach was used to analyse between-group differences. We also analysed baseline differences between responders ($\geq 20\%$ FIQR reduction) and non-responders and computed the number needed to treat (NNT).

Results. A total of 272 patients with FM were randomly assigned to either the multicomponent treatment ($n = 135$) or TAU ($n = 137$). Significant between-group differences ($p < .001$) with a large effect size (Cohen's $d > .80$) were found for functional impairment, pain, kinesiophobia, and physical function, whilst differences with a moderate size effect (Cohen's $d > 0.50$ and < 0.80) were found for fatigue, anxiety, and depressive symptoms. Non-responders scored higher on depressive symptoms than responders at baseline. The number needed to treat was 2 (95% CI 1.7 - 2.3).

Conclusions. Our results indicate that, when compared to TAU, the multicomponent treatment was effective for improving FM-related symptoms. Nevertheless, we must temper our findings in light of some methodological limitations in the study design.

Impact statement

- This is the first RCT showing positive effects on a wide range of clinical outcomes of a multicomponent treatment that integrates pain neuroscience education for patients with fibromyalgia.
- This work reports promising results and it might be the first step towards a paradigm shift in the management of fibromyalgia.

Introduction

Fibromyalgia (FM) is a complex syndrome characterized by chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, stiffness, sleep problems, and distress.^{1,2} The estimated prevalence of FM is around 2% in the general population worldwide and 2.45% in Spain.³ Regarding aetiology, it is posited that FM involves hypersensitization of the Central Nervous System (CNS) that is characteristic of the Central Sensitization Syndromes (CSSs), of which FM is the flagship.^{4,5} CSSs are characterized by a malfunction in the balance between descending inhibitory and facilitation pathways, which cause hyperalgesia and allodynia.

The altered function of the descending nociceptive inhibitory pathway^{5,6} is a biological mechanism moderated by cognitive biases, such as negative and maladaptive thoughts, as well as emotional and behavioural factors that lead to dysfunctional beliefs, which, in turn, can distort perception and facilitate the experience of pain.^{7,8} Due to the involvement of all the above factors and the complexity of FM therapeutic management, there is a need to develop interdisciplinary and multicomponent approaches.⁹⁻¹² In this regard, multicomponent treatments including various empirically-validated therapeutic ingredients are currently considered the gold standard.^{11,13-15}

Pain neuroscience education (PNE) is based on the reconceptualization of an individual's understanding of pain, emphasizing that any credible evidence of danger or safety in body tissues can increase or decrease pain perception, respectively.¹⁶⁻¹⁸ This therapeutic approach has been extensively investigated in various chronic pain conditions.¹⁹⁻³² A recent systematic review³³ has supported the efficacy of PNE in the improvement of pain-related disability, pain catastrophizing, avoidance behaviour, and inactivity. It is important to point out that PNE seems even more effective when it is combined with therapeutic exercise, gradual exposure techniques, or cognitive behavioural therapy (CBT).³⁴⁻³⁶

Concerning therapeutic exercise, recent meta-analyses have supported its effectiveness for improving a wide range of FM symptoms. For instance, Sosa-Reina and colleagues conducted a meta-analysis of 14 RCTs and found that therapeutic exercise reduces pain, depressive symptoms, and increases global well-being and both components of health-related quality of life.³⁷ Therefore, personalized therapeutic exercise should be integrated into the multicomponent packages used for treating FM.¹⁵ CBT-based treatments strengthen self-efficacy and promote adaptive coping strategies in patients suffering from chronic pain.^{38,39} A meta-analysis of 29 RCTs testing the effectiveness of CBT-based interventions for FM observed significant and small to medium mean effect sizes in pain relief, improvement of quality of life, reduction of negative mood, disability and fatigue.³⁸

Mindfulness-based interventions are a form of structured training aimed at helping people to relate to their physical and psychological conditions in more accepting and non-judgmental ways.⁴⁰ It has significant effects on pain intensity, anxiety, depression, and quality of life¹². Recent well-executed trials have demonstrated the efficacy and cost-utility of including mindfulness as an adjuvant therapy for the management of FM.^{12,41}

Since the seminal meta-analysis performed by Häuser and collaborators,¹³ multicomponent treatments involving physical exercise and CBT-based strategies are increasingly being recommended to manage the wide range of FM symptoms and tackle the multifactorial causes of the syndrome. However, although the literature suggests that multicomponent treatments are the gold standard for FM management, there is still no consensus about which combination of therapeutic ingredients to be used. García and colleagues⁴² performed a systematic review of interventions for FM and concluded that multimodal and multidisciplinary approaches should be implemented in daily practice. Specifically, the following ingredients were recommended: aerobic exercise, muscle strength, CBT-based interventions and some forms of relaxation after exercise. As far as we know, there is no evidence about these

techniques together nor in combination with PNE or mindfulness, whose recent empirical support for FM is promising as commented above.

Therefore, the main objective of this RCT was two-fold: (a) To analyse the effectiveness of a 12-week multicomponent treatment (Fibrowalk protocol), based on PNE, therapeutic exercise, CBT, and mindfulness training, as an add-on to Treatment as Usual (TAU) to improve functional impact (primary outcome), as well as pain, fatigue, kinesiophobia, physical function, anxiety, and depressive symptoms (secondary outcomes) compared to TAU; and (b) to explore the baseline differences between responders ($\geq 20\%$ FIQR reduction after the 12-week intervention) and non-responders in terms sociodemographic and clinical characteristics.

METHODS

Design

A randomised controlled trial (RCT) was conducted in the context of real-life clinical practice with data collected at baseline (pre), at the end of the 12-week intervention (post) and, for the multicomponent treatment only, at 6 and 9 months (follow-up). This RCT received approval from the Ethics Committee of Clinical Investigation (PR(AG)120/2018) of the University Hospital Vall d'Hebron in Barcelona (UHVH) and was registered at ClinicalTrials.gov (NCT04284566). This study is reported according to the guidelines issued by the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT).⁴³ Those patients in the TAU group were given the opportunity to participate in the intervention immediately after the 3-month intervention period instead to wait the additional 6-9 months.

Participants

A total of 272 patients who met the eligibility criteria were recruited from November 2018 to August 2019 by the physical therapist (MS) of the Central Sensitivity Syndromes Specialized Unit (CSSSU) at

the UHVH. The inclusion criteria were: (a) fulfil the 2010/2011 American College of Rheumatology (ACR) FM diagnostic criteria. The diagnosis was verified by a rheumatologist (MA) of the CSSSU; (b) adults > 18 years old, and (c) provide written informed consent. The exclusion criteria were having terminal illnesses or programmed interventions that might interrupt the study. No stringent eligibility criteria were established due to the naturalistic nature of the RCT. Excluding patients with lower education or comorbidities might have turned away many patients from our RCT who would otherwise be eligible, that is we put emphasis on external validity.

All recruited patients were considered capable of following the multicomponent therapy if they were allocated to it. Lack of adherence to drugs or home activities was not an exclusion criterion given the nature of our trial and we analysed data from all participants who underwent random allocation. Treatment allocation was performed by the clinical trials unit in accordance with computer-generated randomisation sequences.

Procedure

The main researcher (MS), through an initial interview, after verifying the inclusion and exclusion criteria, provided an overview of the study to all the participants. All participants gave written informed consent before randomisation. They were also informed of their right to withdraw from the study at any time, with the guarantee that they could continue to receive their usual treatment.

Each participant who voluntarily agreed to take part in the study was assigned to an alphanumeric code list and was randomized using the SPSS v26.0 to either the multicomponent treatment or TAU. This process was carried out using numbered envelopes containing sheets with information regarding participant allocation. The envelopes were prepared by the nurse (MM). Neither the participants nor the therapist (MS) could be blinded but the main researcher (MS) who carried out the intervention did not participate in the patient assessment process and the staff responsible for the

assessment (MM) was blinded to the treatment allocation. For the entire treatment period (3 months) a total of 5-10 min per week was spent on e-mail or phone contact with some patients from hospital staff (MS) to foster treatment adherence.

Intervention

The intervention was carried out in groups of 20 patients per session, with a frequency of one 2h weekly session for 12 weeks. The first author (MS), who delivered the multicomponent intervention, is both a physical therapist (> 15 years of experience) and a health psychologist (>6 years of experience). In addition, she has also been trained in CBT and mindfulness.

The multicomponent treatment included PNE, therapeutic exercise, CBT, and mindfulness training. PNE was not only a part of multicomponent therapy but was also the fundamental component that guided the approach taken by all the strategies involved. In short, PNE involves a profound change in the way in which pain is conceptualized, of everything that we transmit to the patient, and how we explain it to them. All the aspects of PNE were reinforced point by point in each session with the Spanish version of the book entitled *Explain Pain*.⁴⁴ Most patients had primary or secondary studies and they had no specific learning, behavioural or intellectual difficulty. Theoretical concepts included in both CBT and PNE components of the intervention were adapted to an informal language to ensure they were understood by patients without great effort. To communicate the information to the patients in the most comprehensive way, a presentation was used with images, examples, and metaphors.²¹ Individualised gradual programmes were implemented following the transtheoretical model of stages of change, developed by Prochaska and Diclemente.⁴⁵

Taking the American College of Sports Medicine (ACSM) guidelines as framework, all participants randomized to the "multicomponent treatment" group received the same exercise intervention, performed under the supervision of the first author (MS). In order to increase the level of

difficulty and commitment, each session had a three part structure: warm up, main exercise and cool down; and as a homework: individualized walking guidelines were given establishing the minimum baseline and guiding progression throughout the 12-week multicomponent treatment to increase the resistance of each participant. At the beginning of each session an approximate interval of 15 minutes was reserved to comment on the most important aspects of the homework between sessions, as well as to review the concepts already explained. The feedback obtained from the participants was used to clarify the concepts in which doubts and misinterpretations had arisen.

The program included multi-component exercises such as stretching, balance training, posture correction, limbs extension, and low-impact walking at a training load of 60-80% of maximum heart rate (see an outline of the exercise program in Table 1). It is well known that exercise intensity is a crucial element of an exercise program. If minimal threshold values are not met, it can result in lack of exercise effect, whereas excessive intensity causes overtraining and low exercise adherence. In that sense, to increase the adherence to treatment the intervention was carried out in a playful way with the support of role-playing techniques, by fostering social interactions, goal setting, self-monitoring and reinforcement.

The guidelines of the motivational interview^{46,47} and the cognitive-behavioural fear-avoidance model⁴⁸ were part of the theoretical framework used for the present study. The intervention was carried out by fostering social interactions, with the support of role-playing techniques to better understand the information and to emphasize adherence to treatment. All sessions had the same predefined structure, which is detailed in Table 1.

Insert Table 1 about here

Insert Table 2 about here

Treatment-as-usual (TAU) consisted of prescribing drugs adapted to the symptomatic profile of each patient. The patients were instructed to continue their baseline medical treatment with no change throughout the 3-month period. In Spain, some counselling about aerobic exercise adjusted to patients' physical limitations is usually provided by first-line clinicians and specialists, but pharmacotherapy it's still the dominant treatment option. Patients were offered the opportunity to participate in the next wave of group intervention at the end of the study (3 months).

Study measures

All patients were evaluated before ("pre") and after ("post") treatment using an online battery of measures. Only patients receiving the multicomponent treatment were evaluated at 6- and 9-months follow-up. Most of the patients on TAU group accepted to participate that's why it was not possible to follow-up the TAU group up to 3-month intervention period (see figure 1).

Socio-demographic and clinical characteristics.

A socio-demographic and clinical *ad-hoc questionnaire* was used to obtain the following general and clinical patient data: age, educational level, socioeconomic status, marital status, and comorbid medical conditions.

Primary outcome.

The *Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQR)⁴⁹ was used to measure the functional impairments in FM during the last week, and is divided into three dimensions: *physical dysfunction* (scores from 0 to 30), *overall impact* (scores from 0 to 20), and *intensity of symptoms* (scores from 0 to 50). It consists of 21 items that are answered on a 0-10 numerical scale where higher scores indicate greater functional impact. This is currently considered the "*gold standard*" for evaluating the functional status of patients with FM. The Spanish version shows adequate internal consistency (Cronbach's $\alpha = .93$),⁵⁰⁻⁵² which, in our study was $\alpha = .94$.

Secondary outcomes.

Visual Analog Scale (VAS) of the FIQR⁴⁹ was used to measure fatigue and pain, with scores ranging from 0 to 10. Higher scores indicate greater perceived fatigue and pain, respectively.

Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK)⁵³ was used to measure kinesiophobia. This scale is composed of 11 items, which are answered on a 4-point Likert scale (from 0 to 11). Total scores of the TSK can range from 11 to 44, where higher scores indicate a greater fear of pain and movement. The Spanish version shows adequate internal consistency ($\alpha = .79$);⁵⁴ and in our sample was $\alpha = .87$.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)⁵⁵ was used to measure depressive and anxiety symptoms. It consists of two dimensions (anxiety and depression) of 7 items each, with a 4-point Likert scale response format. A total score measuring general distress can also be computed. Total scores of each scale (HADS-A and HADS-D) range from 0 to 21, where higher scores indicate higher symptom severity. The Spanish version shows adequate internal consistency for HADS-A ($\alpha = .83$) and for HADS-D ($\alpha = .87$);⁵⁶ and in our sample was $\alpha = .83$ and $.85$, respectively.

Physical Functioning component of the 36-Item Short Form Survey (SF-36)⁵⁷ was used to measure physical functioning. This subscale comprises a total of 10 items, with a 3-point Likert scale response format. Total scores are transformed in order to range from 0 to 100, with higher scores indicating better physical functioning. The Spanish version shows adequate internal consistency ($\alpha = .94$);⁵⁸ and in our sample, $\alpha = .85$.

Statistical analyses

Data analyses were conducted using SPSS v26.0. Descriptive statistics were calculated for all measures of the study and were presented as means and standard deviations for the continuous variables, and frequencies and percentages (%) for the categorical variables. Continuous variables were analysed using the Levene test for testing equal variances and the Kolmogorov-Smirnov test to evaluate

normality. For the continuous variables, Student's *t-test* was used to examine the between-group differences in sociodemographic and clinical characteristics. For the categorical variables, the χ^2 -test was used.

The between-group differences were analysed following an intention to treat (ITT) approach. Specifically, we conducted a 2 x 2 mixed ANCOVA with group (TAU+Fibrowalk vs. TAU) as between-subjects factor and study period as the within-subjects factor (pre vs. post), introducing baseline scores in the SF-36 (physical function) as a covariate. The partial eta-square (ηp^2) was estimated for the two complete models (main effects of group and phase, and group x phase interaction). We also conducted an intragroup analysis for the multicomponent treatment group (pre, post, follow up + 6, follow up + 9), with the baseline values as reference for comparison. The effect size (Cohen's *d*) for each pairwise comparison was reported, using the grouped reference *SD* to weigh the differences in the previous and subsequent means and to correct the population estimate.^{59,60} Separate models were estimated for each of the secondary outcomes using the same analytical strategy. All outcomes were analysed using the last observation carried forward (LOCF) method for imputing missing values.

To assess the clinical relevance of the improvement in the primary outcome (FIQR), patients who, within 12 weeks of the multicomponent treatment, presented a reduction in the FIQR score \geq 20% in the total score with respect to the baseline (pre-post) were considered as responders. Reductions of 20% or greater in the FIQR total score are considered to be clinically relevant.⁶¹ Differences in baseline variables between responders and non-responders to the multicomponent treatment were compared using the Student's *t-test* for quantitative variables and χ^2 -test for categorical variables. This classification (responders vs. non-responders) was used to calculate the number needed to treat (NNT) in the multicomponent treatment group compared to TAU. NNT refers to the estimated

number of participants who need to be treated in the TAU+Fibrowalk (i.e., rather than the TAU alone) for one additional patient to benefit.

Role of the Funding Source

The funding source played no role in the design, execution, or reporting of this study.

RESULTS

From August to November 2019, 420 patients met the inclusion and exclusion criteria and were asked to participate in the study. Of these, 272 accepted and were randomly allocated to the multicomponent treatment ($n = 135$) or TAU ($n = 137$). All participants were included in the ITT analysis. The distribution of included patients according to the recommendations outlined by the consolidated standards of reporting trials (CONSORT) is described in Figure 1.

Insert Figure 1 about here

Baseline differences between multicomponent treatment vs TAU

As shown in Table 3, there were significant differences between groups in terms of gender distribution, Body mass index (BMI), and physical function. The mean age of all patients was 53.61 years ($SD = 8.96$), BMI of 27.01 ($SD = 5.55$), and the mean number of years diagnosed with FM was 16.65 ($SD = 16.66$). Of the sample, 22.4% were actively employed, 45.6% reported having a secondary education level, and for 84.5% their condition was comorbid with chronic fatigue.

Insert Table 3 about here

Between-group differences in the primary and secondary outcome measures.

In the multicomponent treatment, there were 23% dropouts, whilst in the control group there were none. When comparing baseline differences between dropouts and non-dropouts in terms of sociodemographic and clinical variables, we found that dropouts were older (58.35 ± 8.52 vs. $52.62 \pm$

8.27, $p = .001$, $d = 0.68$) and had higher physical function scores (28.44 ± 20.49 vs. 20.34 ± 12.03 , $p = .04$, $d = 0.48$).

An ITT and a completers approach were used to compare the post-treatment effects of the different conditions on the primary and secondary outcomes. Means and SD of the differences between the pre-test and post-test values in both approaches are shown in Table 4 (ITT) and Supplementary Table 1 (completers). The effect size was somewhat smaller with the ITT approach, but significant large and moderate differences were found in both approaches. Significant improvements ($p = .001$) with a large effect size (Cohen's $d > 0.80$) between groups were found for functional impact, pain, kinesiophobia, and physical function; and with a moderate effect size (Cohen's $d > .50$ and < 0.80) for fatigue, anxiety, and depressive symptoms.

Insert Table 4 about here

Number needed to treat (NNT)

The multicomponent treatment group not only showed an improvement in symptomatology but also a total of 70 patients (51.85%) in this group reached the criterion of $\geq 20\%$ FIQR reduction, and a total of 7 patients (5.2%) showed a reduction of more than 70% on their FIQR score. Only 1 patient (.73%) in the TAU group was considered as a responder using the FIQR improvement criterion of $\geq 20\%$. We analysed the differences between responders and non-responders for all variables at baseline (Table 5). The non-responder group scored significantly higher than responders on depressive symptoms at baseline ($p = .01$; $d = 0.45$). There were no significant differences between groups in terms of any other socio demographic or clinical variables.

The absolute risk reduction (ARR) in the multicomponent treatment group compared with TAU was 51.85% (95% CI 42.57% - 59.67%) with NNT 2 (95% CI 1.7 - 2.3), meaning that 2 patients would

need to be treated in the multicomponent treatment group for one of them to become a responder, which would not otherwise have been possible in the TAU group.

Insert Table 5 about here

Within-group differences in the intervention group at follow-up.

Data for all the studied variables showed a similar trend throughout the 6 and 9-month follow-up (Table 6). Despite showing a slight worsening of symptoms at 6 months, which increased at 9 months, the improvements at the 6 and 9-months follow-up remained statistically significant ($p = .01$ for all variables studied, with a large effect size, (Cohen's $d > 0.80$).

Insert Table 6 about here

Discussion

Our results indicated that the Fibrowalk treatment was an effective adjuvant therapy for patients with FM, when compared with TAU alone. Specifically, significant differences with medium to large effect sizes were found in functional impact, pain, kinesiophobia, and physical function. Despite showing a slight worsening of symptoms at 6 months, which increased at 9 months in the multicomponent treatment group, improvements at 6 and 9-months follow-up remained statistically significant for all study outcomes. Our results are in line with previous literature on multicomponent interventions for FM^{11,13-15}, showing that an approach based on the aforementioned ingredients seems to be effective for improving a wide range of FM symptoms.

However, the use of TAU as a comparison condition is a clear limitation of this study because TAU-treated patients obviously received “less treatment hours” than those in the multicomponent treatment condition. This issue poses threats to the internal validity of our RCT and, therefore, we strongly recommend using *bona-fide* active treatments as comparison in future research on our

multicomponent treatment program. In addition, due to the nature of the study, we do not know which exact ingredients of the therapy made it effective, so further research is needed in this regard.

To our knowledge, different multicomponent programs have been tested (e.g. physical activity plus CBT) as an add-on of usual care for the management of FM^{12,13,20,31-33,41}. Overall, they have demonstrated to be effective therapeutic options, leading to improvements in mental health, well-being, and physical function^{11,13,18-26}. However, in most cases, the reported effect sizes ranged from small to moderate magnitudes.¹⁷ There are many recent examples of trials sustaining the efficacy of these treatments for improving a wide range of outcomes in FM. For instance, a recent uncontrolled pilot study⁶² examining the efficacy of a multicomponent therapy (exercise therapy *plus* CBT) for FM that was similar in duration (12 weeks) delivered a multidisciplinary team (an occupational therapist, a physiotherapist, and a psychologist) yielded significant improvements mainly at 12-weeks follow-up in functional status, depressive symptoms, perceived pain, grip strength, and in the 6 min walking test. Notwithstanding, a next step in this field is to know what treatment works for whom and under what circumstances. Frequently, only a fourth to a third of patients receiving group therapy show clinically relevant improvement.⁹ There are some interesting initiatives highlighting the need for a paradigm shift which propose tailoring treatments to individual characteristics, measurement-based care, and focus on specific therapeutic processes in order to improve overall effectiveness.^{9,11,16,63,64}

We want to highlight that this is the first study to demonstrate the effectiveness of a multicomponent treatment that specifically integrates PNE in patients with FM. PNE has been extensively investigated in different chronic pain conditions¹⁹⁻³³ but its effectiveness has not been shown before in combination with other non-pharmacological therapies in FM patients.

Another major finding of our study was the significantly higher baseline score in the depression scale in the group of non-responders. A recent study on multicomponent therapy in FM,

dropouts were associated with moderate to severe depression.⁶² Although our findings require further replication, they warn of the importance of assessing depression levels in FM patients, since mood alterations might buffer treatment effects. Patients with high depression levels may require more individualized treatment by mental health professionals before implementing group multi-component therapy.

At present, there are no highly effective treatments for FM. However, using the approach presented in this paper, 5.4% of the participants showed $\geq 70\%$ improvement in their FIQR score, and 51.85% reached the criterion of $\geq 20\%$ FIQR reduction. These data open up the possibility of achieving better symptom outcomes in this syndrome with a paradigm shift in treatment. Future research on this type of multicomponent approach should also focus on long-term clinical outcomes (1- and 2-year follow-ups) compared to an active control group, as well as the underlying mechanisms involved in the improved outcomes.

There are some potential reasons for the slight loss of effectiveness of the multicomponent treatment at follow-up, such as the fact that patients were no longer attending weekly group sessions or may have reduced home practice. It is an important point to explore if this intervention could be effective for a long term or some type of periodic intervention is needed to maintain its beneficial effects. Thus, future studies should focus on how to increase the frequency and quality of home practice, not only along the 12 weeks of group treatment but also once it is over. In our opinion, the inclusion of booster sessions seems a recommendable option.

Limitations and strengths

First, therapy sessions were not audio- or videotaped. Future studies replicating our treatment should randomly select at least 20% of the sessions in order to be reviewed by independent experts with the aim of assessing fidelity to the treatment as reported in the study protocol and therapist

competence. Related to this, practicing skills outside of the group is considered of crucial importance for improving outcomes in this kind of therapies, but adherence to home practice was not systematically measured in our RCT. Second, as recently highlighted by Ollevier and colleagues,⁶² there is a need for empirical evidence for the efficacy of multicomponent, long-term therapies. In our case it was not possible to follow up the control group beyond a period of 3 months post-intervention, due to ethical reasons. An assessment of the long-term effectiveness of Fibrowalk is necessary in the context of real-world clinical practice using an active treatment as comparator. Third, there was an absence of blinding in the group assignment, due to the characteristics of the therapy.

Fourth, Fibrowalk consisted of the combination of many therapeutic ingredients delivered by the same professional (MS), a physiotherapist that is also a psychologist. As recommended by Öst,⁶⁵ at least three trained therapists should be implicated in RCTs of non-pharmacological therapies and patients have to be randomized to therapists to examine a potential therapist effect on the outcomes. Fifth, there was an excessive number of patients per group ($n = 20$), due to the pressures of care in daily clinical practice. Future research might be conducted with smaller patient/therapists ratios, to facilitate the understanding and assimilation of all concepts and to better manage the therapeutic groups. Notwithstanding, although our results are very promising, it should be interpreted with caution because our multicomponent therapy needs replication in other contexts (primary care) and other cultures. An aspect that merits attention in future studies is the assessment of patients' stages of change, because we think that this aspect might account for variability in treatment adherence and moderate the impact of the intervention on treatment outcomes.

Despite these hopeful results future “dismantling” studies should identify which of the therapeutic elements (or combination of them) make the most significant contribution to the effects of our treatment before solid conclusions can be drawn. Recently, methodologists have recommended

“factorial designs” to test the active components of complex therapies.⁶⁴ These factorial designs permit to explore main effects of components and interactions among components. In short, using our multicomponent treatment as example, patients would be randomized in the RCT with a factorial design across four factors [presence or absence of PNE (PNE+ vs PNE-); presence or absence of CBT (CBT+ vs CBT-); presence or absence of PT (PT+ vs PT-); and presence or absence of MT (MT+ vs MT-)]. This means that patients would be randomized to all of the possible combinations: all four components (PNE+; CBT+; PT+; MT+), 3 of the 4 components, 2 of the 4 components, 1 of the 4 components; or none of these components (PNE-; CBT-; PT-; MT-). This design would allow not only us to test the main effect of each component but also their interactions.

As stated above, this is the first study to demonstrate the effectiveness of a multicomponent treatment that specifically integrates PNE in patients with FM. There are many studies that support the individual effectiveness of each of the treatment components that constitute this multicomponent therapy^{11,13-15,18-27,63-72}. In spite of the complexity of integrating different ingredients, the present RCT was designed on the basis of a clear and replicable methodology. The greatest strengths of this RCT include the fact that it is based on an empirically-validated framework, involving a large sample size. We also observed a relatively low dropout rate, possibly due to the use of the adherence strategies (phone and email contacts) established with some participants to avoid treatment attrition as much as possible.

CONCLUSION

Our results suggest that the tested multicomponent treatment is not only a promising intervention that can significantly improve the core symptoms of FM in comparison with usual treatment, but also it provides new and useful information that could be used to inform the planning of a future paradigm shift in the management of this prevalent and costly syndrome. This study also highlights the need for

further research aimed at evaluating this multicomponent treatment in other contexts to verify its cross-cultural validity.

Author Contributions and Acknowledgements

All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Concept/idea/research design: M. Serrat, M. Almirall, A. Sanz

Writing: M. Serrat, J.P. Sanabria-Mazo, M. Almirall

Data collection: M. Serrat, M. Musté

Data analysis: M. Serrat, J.P. Sanabria-Mazo, J.L. Méndez-Ulrich, J.V. Luciano

Project management: M. Serrat, A. Feliu-Soler, J.L. Méndez-Ulrich, A. Sanz, J.V. Luciano, M. Almirall

Fund procurement: M. Serrat, M. Almirall

Providing facilities/equipment: M. Serrat, M. Almirall

Providing institutional liaisons: M. Serrat, A. Feliu-Soler, J.L. Méndez-Ulrich, A. Sanz, J.V. Luciano, M. Almirall

Consultation (including review of manuscript before submitting): M. Serrat, J.P. Sanabria-Mazo, M. Musté, A. Feliu-Soler, J.L. Méndez-Ulrich, A. Sanz, J.V. Luciano, M. Almirall

Ethics Approval

This research was conducted in accordance with the ethical standards set forth in the 1964 Declaration of Helsinki and was approved by the hospital's Ethics Committee (PR(AG)120/2018). All participants gave written informed consent before randomization.

Funding

This study was supported by Vall d'Hebron Institute of Research Funding, Autonomous University of Barcelona (Ideas Generation Program, Price 2018), and Parc Sanitari Sant Joan de Déu. J.V.L has a

Miguel Servet contract awarded by the Institute of Health Carlos III (CPII19/00003). J.P.S-M. has a PFIS contract from the ISCIII (FI20/00034). The funders played no role in the design, conduct, or reporting of this study.

Clinical Trial Registration

This study is registered at ClinicalTrials.gov (NCT04284566).

Disclosures

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

References

1. Wolfe F, Clauw DJ, FitzCharles M, et al. Revisions to the 2010/2011 Fibromyalgia diagnostic criteria. *Arthritis & Rheum.* 2016;68(10).
2. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:600-10.
3. Font Gaypa T, Bordoy Ferrer C, Juan Mas A, et al. Prevalence of fibromyalgia and associated factors in Spain. Proyecto EPISER2016. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 123(1):47-52.
4. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:339-52.
5. Yunus MB. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev.* 2015;11:70-85.
6. López-Solà M, Woo CW, Pujol J, Deus J, Harrison BJ, Monfort J, Wager TD. Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain.* 2017;158:34-47.
7. Lee JY, Guy SD, Lukacs MJ, Letwin ZA, Fakhreddin MF, Al-Nasri IJ, Salim S. Management of fibromyalgia syndrome. *UWOMJ.* 2018;87(1):34-7.
8. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol.* 2007;26:465–473.
9. Häuser W, Ablin J, Perrot S, et al. Management of fibromyalgia: practical guides from recent evidence-based guidelines. *Pol Arch Med Wewn.* 2017;127(1):47-56.

10. Feliu A, Borràs X, Peñarrubia MT, et al. Cost-utility and biological underpinnings of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) versus a psychoeducational programme (FibroQoL) for fibromyalgia: a 12-month randomised controlled trial (EUDAIMON study). *BMC Complement Altern Med.* 2016;16(81).
11. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:318-28.
12. Pérez-Aranda A, Feliu-Soler A, Montero-Marín J, García-Campayo J, Andrés-Rodríguez L, Borràs X, Rozadilla-Sacanell M, Peñarrubia-Mari, T, Angarita-Osorio N, McCracken L.M. and Luciano JV. A randomized controlled efficacy trial of Mindfulness-Based Stress Reduction compared to an active control group and usual care for fibromyalgia: the EUDAIMON study. *Pain.* 2019;160(11):2508-2523.
13. Häuser W, Bernardy K, Arnold B, et al. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2009;15;61(2):216-24.
14. Rivera J, Alegre C, Ballina FJ, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2006;2 Suppl 1:S55-66.
15. De Miquel CA, Campayo J, Flórez MT, et al. Interdisciplinary consensus document for the treatment of fibromyalgia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010;38:108-20.
16. Moseley GL, Butler DS. Fifteen Years of Explaining Pain: The Past, Present, and Future. *J Pain.* 2015;16(9), 807–813
17. Moseley GL. Reconceptualising pain according to modern pain science. *Phys Ther Rev.* 2007, 12(3), 169–178.

18. Moseley L. Unravelling the barriers to reconceptualization of the problem in chronic pain: The actual and perceived ability of patients and health professionals to understand the neurophysiology. *J Pain*. 2003, 4(4), 184–189.
19. Louw A, Zimney K, O’Hotto C, Hilton S. The clinical application of teaching people about pain. *Physiother Theory Pract*. 2016;32(5):332-55.
20. Cuenca JJA, Pecos D, Martínez P, et al. How much is needed? Comparison of the effectiveness of different pain education dosages in patients with fibromyalgia. *Pain Med*. 2019;0(0):1–12.
21. Nijs J, Paul van Wilgen C, Van Oosterwijck J, et al. How to explain central sensitization to patients with 'unexplained' chronic musculoskeletal pain: practice guidelines. *Man Ther*. 2011;16(5):413-418.
22. Moseley GL. Evidence for a direct relationship between cognitive and physical change during an education intervention in people with chronic low back pain. *Eur J Pain*. 2004;8(1):39-45.
23. Van Oosterwijck J, Meeus M, Paul L, et al. Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial. *Clin J Pain*. 2013;29(10):873-82.
24. Nijs J, Meeus M, Cagnie B, Roussel NA, Dolphens M, Van Oosterwijck J, y Danneels L. A Modern Neuroscience Approach to Chronic Spinal Pain: Combining Pain Neuroscience Education With Cognition-Targeted Motor Control Training. *Phys Ther*. 2014;94(5), 730–738.

25. Nijs J, Kosek E, Vanoosterwijck J, Meeus M. Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise? *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl), ES205-13.
26. Nijs J, Lluch Girb E, Lundberg M, Malfliet A, Sterling M. Exercise therapy for chronic musculoskeletal pain: Innovation by altering pain memories. *Man Ther*. 2015;20(1), 216–220.
27. Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, Baert I, Meeus M. Treatment of central sensitization in patients with “unexplained” chronic pain: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(12), 1671–1683.
28. Malfliet A, Kregel J, Meeus M, et al. Applying contemporary neuroscience in exercise interventions for chronic spinal pain: treatment protocol. *Braz J Phys Ther*. 2017;21(5):378–387.
29. Nijs J, Meeus M, Van Oosterwijck J, Roussel N, De Kooning M, Ickmans K, Matic M. Treatment of central sensitization in patients with “unexplained” chronic pain: what options do we have? *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(7), 1087–1098.
30. Nijs J, Roussel N, Paul van Wilgen C, Köke A, Smeets R. Thinking beyond muscles and joints: Therapists’ and patients’ attitudes and beliefs regarding chronic musculoskeletal pain are key to applying effective treatment. *Manual Therapy*. 2013;18(2), 96–102.
31. Nijs J, Torres-cueco R, van Wilgen CP, et al. Applying Modern Pain Neuroscience, *Pain Physician*. 2014;17(5):447-57
32. Van Oosterwijck J, Meeus M, Paul L, et al. Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial. *Clin J Pain*. 2013;29(10):873-82.

33. Louw A, Zimney K, Puentedura EJ, Diener I. The efficacy of pain neuroscience education on musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. *Physiother Theory Pract.* 2016;32(5):332-55.
34. Malfliet A, Van Oosterwijck J, Meeus M, et al. Kinesiophobia and maladaptive coping strategies prevent improvements in pain catastrophizing following pain neuroscience education in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome: An explorative study. *Physiother Theory Pract.* 2017;33(8):653-660
35. Nishishinya MB, Rivera J, Alegre C, et al. Non-pharmacologic and alternative treatments in fibromyalgia. *Med Clin.* 2016;127(8):295-299.
36. Nelson NL. Muschel strenghtening activities and fibromyaglia: a review of pain and strength outcomes. *J Bodyw Mov Ther.* 2015;19:370-376.
37. Sosa-Reina MD, Núñez-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;2356346.
38. Bernardy K, Klose P, Wesch P et al. Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in Fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain.* 2018;22(2):242-260.
39. Bernardy K, Fuber N, Kollner V, Hauser W. Efficacy of Cognitive-Behavioral Therapies in Fibromyalgia Syndrome. A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol.* 2010;37(10), 1991–2005.

40. Kabat-Zinn, J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 1982;4,33-47.
41. Pérez-Aranda A, D'Amico F, Feliu-Soler A, McCracken LM, Peñarrubia-María MT, Andrés-Rodríguez L, Luciano JV. Cost–Utility of Mindfulness-Based Stress Reduction for Fibromyalgia versus a Multicomponent Intervention and Usual Care: A 12-Month Randomized Controlled Trial (EUDAIMON Study). *J Clin Med*. 2019;8(7), 1068.
42. García D.Á, Nicolás IM, Hernández PJS. Clinical approach to fibromyalgia: synthesis of evidence-based recommendations, a systematic review. *Reumatol Clin*. 2016;12(2), 65-71.
43. Schulz KF, Altman DG, Moher D, et al. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ*. 2010;340, c332.
44. Butler D, Moseley L, Sunyata A. Explain pain. Adelaide, Australia: Noigroup Publications; 2016.
45. Prochaska JO. Decision making in the transtheoretical model of behavior change. *Med Decis Mak*. 2008;28(6):845-9.
46. Rubak S, Sandbæk A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J of Gen Pract*. 2005;55(513): 305-312
47. Nijs J, Wijma AJ, Willaert W, et al. Integrating Motivational Interviewing in Pain Neuroscience Education for People With Chronic Pain: A Practical Guide for Clinicians. *Phys Ther*. 2020;29.
48. Vlaeyen JW, Kole-Snijders AM, Boeren RG, van Eek H. Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain*. 1995;62:363–372.

49. Bennett RM, Firend R, Jones KD, et al. The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther.* 2009;11, R120.
50. Luciano JV, Aguado J, Serrano A, et al. Dimensionality, reliability, and validity of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire in two Spanish samples. *Arthritis Care Res.* 2013;(10):1682-1689.
51. Esteve-Vives J, Rivera J, Salvat MI, de Gracia M, Alegre C. Propuesta de una versión de consenso del Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) para la población española. *Reumatol Clin.* 2007;3:21-24.
52. 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.
53. Kori SH, Miller RP, Todd DD: Kinesiophobia: A new view of chronic pain behavior. *Pain Manag.* 1990;3:35-43
54. Gómez L, López AE, Ruiz GT. Psychometric properties of the Spanish version of the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK). *J Pain.* 2011;12(4):425–435.
55. Zigmond A, Snaith P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;6, 361-370.
56. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pinro L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psych.* 2003; 25: 277-83.
57. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) (I). Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473-83

58. Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc)*. 1995, 27;104:771-6.
59. Ferguson CJ. An effect size primer: a guide for clinicians and researchers. *Prof Psychol Res Pr*. 2016;40(5), 532-538.
60. Cohen, J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. New York, United States: Routledge; 1988.
61. Serrat M, Sanabria-Mazo JP, García-Troiteiro E, et al. Efficacy of a Multicomponent Intervention for Fibromyalgia Based on Pain Neuroscience Education, Exercise Therapy, Psychological Support, and Nature Exposure (NAT-FM): Study Protocol of a Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(2).
62. Ollevier A, Vanneuville I, Carron P, Baetens T, Goderis T, Gabriel L, Van de Velde D. A 12-week multicomponent therapy in fibromyalgia improves health but not in concomitant moderate depression, an exploratory pilot study. *Disabil Rehabil*. 2019;29:1-8.
63. Hayes SC, Hofmann SG, Ciarrochi J. A process-based approach to psychological diagnosis and treatment: The conceptual and treatment utility of an extended evolutionary meta model. *Clin Psychol Rev*. 2020;82:101908.
64. Gual-Montolio P, Martínez-Borba V, Bretón-López JM, Osma J, Suso-Ribera C. How Are Information and Communication Technologies Supporting Routine Outcome Monitoring and Measurement-Based Care in Psychotherapy? A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3170.
65. Öst LG. The efficacy of Acceptance and Commitment Therapy: an updated systematic review and meta-analysis. *Behav Res Ther*. 2014; 61: 105-121.

66. Watkins ER, Newbold A. Factorial designs help to understand how psychological therapy works. *Front Psychiatry* 2020; 11: 429.
67. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD012700.
68. McDowell CP, Cook DB, Herring MP. The Effects of Exercise Training on Anxiety in Fibromyalgia Patients: A Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;49:1868-1876.
69. Bidonde J, Busch AJ, Bath B, Milosavljevic S. Exercise for adults with Fibromyalgia: an umbrella systematic review with synthesis for best evidence. *Curr Rheumatol Rev.* 2014;10:45-79.
70. Häuser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbächer M, Schiltenwolf M. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2009;61:216-24.
71. Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A, Gasión V, Navarro-Gil M, Morillo-Sarto H, Colomer-Carbonell A, Borràs X, Tops M, Luciano JV, García-Campayo J. Mindfulness-Based Program Plus Amygdala and Insula Retraining (MAIR) for the Treatment of Women with Fibromyalgia: A Pilot Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med.* 2020;9:3246.
72. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Häuser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 ;(9):CD009796.

Table 1.

Outline of active group sessions in Fibrowalk treatment.^a

<p>Review Phase (15’): To reassure acquisition of PNE-related concepts and skills of the previous session:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Clarification of doubts and revision of homework. ● Brief review of contents of the previous session.
<p>Conceptual Phase (1h).</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 20’ Pain Neuroscience Education (PNE). ● 20’ Cognitive Behavioural Therapy (CBT). ● 20’ Mindfulness. <p>Sessions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PNE (1,2) + CBT (1) + MT (1) 2. PNE (3,4) + CBT (2) + MT (2) 3. PNE (5,6) + CBT (3) + MT (3) 4. PNE (7,8) + CBT (4) + MT (4) 5. PNE (9,10) + CBT (5) + MT (5) 6. PNE (11) + CBT (6) + MT (6) 7. PNE (12) + CBT (7,8) + MT (7,8) 8. PNE (13) + CBT (9) + MT (9) 9. PNE (14) + CBT (10) + MT (10) 10. Family Session (PNE 1-16) 11. PNE (15) + CBT (11) + MT (11) 12. PNE (16) + CBT (12) + MT (12)
<p>Physical Phase (40’)^b. The same steps (1-8) for the 12 sessions:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Warm-up (5’) activation and mobility exercises. ● Therapeutic exercise (25’): moderate aerobic-cardiovascular and muscle strengthening exercises combined with some balance and coordination exercises performed in a playful manner with cognitive and emotional targets (multitask works) where the level of difficulty and dedication time gradually increases. ● Cooling-down (10’): flexibility and relaxation exercises.
<p>Homework (5’) (first month once per week, second month twice per week, and third month three times per week):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cognitive (related to CBT and MT) and physical task to do at home to increase the patient’s resistance involving a constant challenge for them.

^a The numbers in parentheses (from 1 to 12) of the Conceptual Phase of PNE, CBT and MT and the numbers (from 1 to 8) on Physical Phase are explained on Table 2.

^b The Physical Phase was designed following the recommendations of the American College of Sports Medicine (ACSM).⁶¹

Table 2.

Steps of the multicomponent treatment: PNE, therapeutic exercise, CBT, and mindfulness.

Pain Neuroscience Education (PNE)

1. Disassembling beliefs.
2. Danger signals: modulation and modification.
3. Concept of pain, fatigue, and pain system.
4. Concept of central nervous system and central sensitization. The role of the brain.
5. Acute vs. Chronic Pain: The purpose of acute pain and how it originates in the nervous central system (CNS).
6. Pain vs. damage.
7. Pain neuromatrix theory and representation of the virtual body.
8. Nociception, nociceptors, action potential, peripheral sensitization, and synapses.
9. Ascending and descending inhibitory pathways, spinal cord.
10. Relationship with attention, perception, pain cognitions, and pain behaviours.
11. Allodynia and hyperalgesia, hypersensitivity of nervous central system.
12. Pain memory, pain perception, and autoimmune evaluation error.
13. Relationship with stress. Etiology.
14. Neuroplasticity and how the pain becomes chronic.
15. Relationship with emotions.
16. Re-education, gradual activity, and therapeutic exercise.

Therapeutic Exercise (TE)

1. Essential and necessary movement.
2. Set basal minimum.
3. Individualised gradual program.
4. Small increases, patterns.
5. Activities contingent on the task, not over time.
6. Activities with cognitive and emotional targets.
7. Involvement in the tasks of daily life.
8. Lifestyle change.

Cognitive Behavioural Therapy (CBT)

1. Relaxation and breathing.
2. Modulating factors of pain.
3. Catastrophizing and fear of movement (fear avoidance model)⁵⁴
4. Painful experiences: confrontation (fear avoidance model)⁵⁴
5. Vital values and setting goals.
6. Organization of time.
7. Sleep patterns.
8. Sexual issues.
9. Handling of attention.
10. Cognitive restructuring.
11. Emotional regulation and assertiveness.
12. Troubleshooting.

Mindfulness Training (MT)

1. An Introduction to Body Scanning.
-

-
2. Elementary Awareness.
 3. Sitting Practice and introduction to Yoga.
 4. Mindfulness and the Brain.
 5. Mindfulness and communication: guilt, empathy, and conflict management.
 6. Responding vs. reacting.
 7. Dig deeper into personal practice.
 8. Mindfulness and Compassion: Strength vs. Cooperation.
 9. Stress Management.
 10. Thoughts Management.
 11. Management of difficult emotions or feelings.
 12. Dig deeper into personal practice.
-

Figure 1.

Flowchart of participants in the Fibrowalk study following the CONSORT statement.

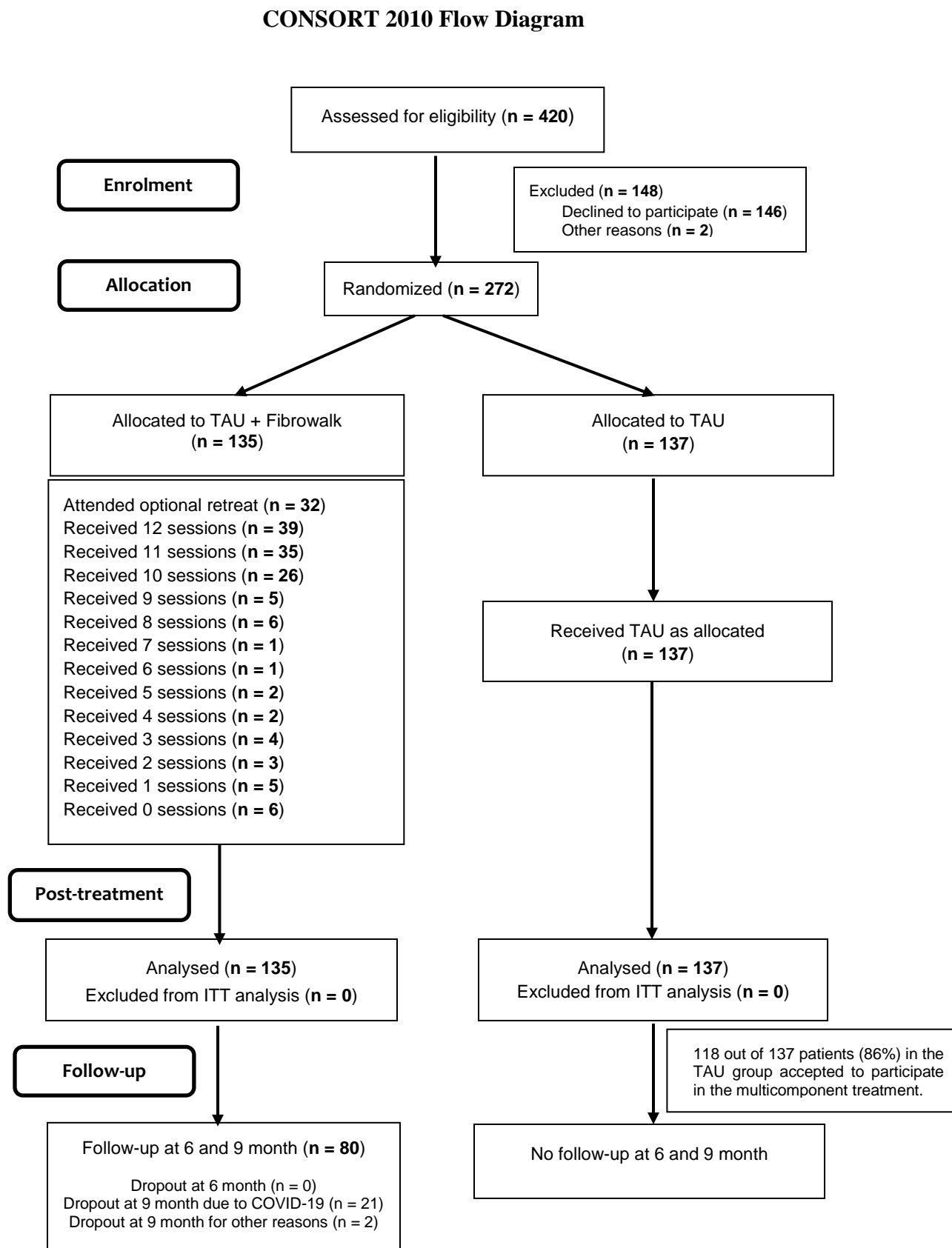


Table 3.Baseline differences between participants allocated to TAU+Fibrowalk and TAU.^a

	TAU + Fibrowalk (n = 135)	TAU (n = 137)	<i>t/x2</i>	<i>p^b</i>
General measures				
Women, n (%)	131 (97)	137 (100)	4.12	.05
Age, M (SD)	53.98 (8.65)	53.24 (9.26)	.68	.50
BMI (kg/m ²), M (SD)	27.95 (5.92)	26.08 (4.99)	2.82	.01
Years of illness, M (SD)	17.47 (11.79)	15.84 (9.37)	1.26	.21
Married or in couple, n (%)	92 (68.1)	82 (59.9)	5.94	.11
Cohabiting, n (%)	119 (88.1)	119 (86.9)	.10	.75
Secondary studies, n (%)	59 (43.7)	65 (47.4)	9.53	.09
Labour assets, n (%)	21 (15.6)	40 (29.2)	13.69	.09
Disability in process, n (%)	39 (28.9)	42 (30.7)	.10	.75
Comorbidity, n (%)				
Chronic fatigue	113 (83.7)	118 (86.1)	.31	.58
Multiple chemical sensitivity	47 (34.8)	37 (27.0)	1.94	.16
Irritable bowel syndrome	63 (46.7)	76 (48.2)	.06	.80
Migraines	77 (57.0)	80 (58.4)	.05	.82
Medication, n (%)				
> 2 medications	23 (32.9)	31 (47.7)	4.81	.31
Primary outcome, M (SD)				
FIQR_Functional impairment (0-100)	75.43 (12.37)	73.9 (9.76)	1.13	.26
Secondary outcomes, M (SD)				
VAS Pain (0-10)	8.03 (1.04)	7.79 (1.12)	1.84	.07
VAS_Fatigue (0-10)	7.90 (1.44)	7.80 (1.41)	.58	.56
TSK-11 Kinesiophobia (11-44)	31.43 (7.07)	30.42 (6.85)	1.20	.23
HADS Anxiety (0-21)	14.14 (4.37)	13.35 (3.93)	1.57	.12
HADS_Depression (0-21)	12.64 (4.58)	11.94 (4.11)	1.33	.18
SF-36 Physical function (0-100)	22.26 (14.81)	26.61 (14.02)	2.49	.01

^a The values represent means (M) and standard deviation (SD) or frequency (f) and percentages (%), in their respective order of presentation. BMI = Body mass index. FIQR: Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire; VAS: Visual Analogue Scale; TSK-11: Tampa Scale for Kinesiophobia; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; SF-36: SF-36 Health Survey.

^b Bold type indicates statistically significant group differences.

Table 4.Between-group differences from an ITT approach.^a

	TAU + Fibrowalk (<i>n</i> = 135)		TAU (<i>n</i> = 137)		Phase x Group interaction				
	Pre	Post	Pre	Post	<i>f</i>	<i>p</i> ^b	η_p^2	<i>d</i> ^c	
Primary outcome, M (SD)									
FIQR Functional impairment (0-100)	75.43 (12.37)	58.58 (19.91)	73.9 (9.76)	79.77 (9.72)	190.93	.01	.42	1.36	
Secondary outcomes, M (SD)									
VAS Pain (0-10)	8.03 (1.04)	6.33 (1.98)	7.79 (1.12)	8.09 (.98)	128.73	.01	.32	1.13	
VAS Fatigue (0-10)	7.90 (1.44)	6.75 (1.86)	7.80 (1.41)	7.69 (1.68)	20.79	.01	.07	.56	
TSK-11 Kinesiophobia (11-44)	31.43 (7.07)	20.08 (9.43)	30.42 (6.85)	31.76 (6.25)	172.01	.01	.39	1.47	
HADS Anxiety (0-21)	14.14 (4.37)	11.09 (4.72)	13.35 (3.93)	14.23 (3.83)	77.19	.01	.22	.73	
HADS Depression (0-21)	12.64 (4.58)	9.70 (4.96)	11.94 (4.11)	13.01 (3.62)	85.14	.01	.24	.77	
SF-36 Physical function (0-100)	22.26 (14.81)	41.19(20.54)	26.61 (14.02)	19.56 (13.69)	190.35	.01	.42	1.25	

^a Effect considering covariate SF-36 baseline scores. η_p^2 = partial η_p^2 as effect size. *d* = Cohen's *d*.^b Bold type indicates statistically significant group differences.^c Bold type indicates large size effect (Cohen's *d* > .80).

Table 5.Baseline differences between responders and non-responders.^a

	Responders (n = 70)	Non-responders (n = 65)	<i>t/χ²</i>	<i>p^b</i>
General measures				
Women, n (%)	69 (98.6)	62 (95.4)	1.19	.27
Age, M (SD)	53.19 (8.86)	54.82 (8.40)	1.10	.27
BMI (kg/m ²), M (SD)	27.15 (5.46)	28.81 (6.32)	1.63	.11
Years of illness, M (SD)	17.97 (12.64)	16.94 (10.89)	-.51	.61
Married or in couple, n (%)	52 (74.3)	40 (61.5)	6.11	.11
They live accompanied, n (%)	64 (91.4)	55 (84.6)	1.50	.22
Secondary studies, n (%)	31 (44.3)	28 (43.1)	3.53	.47
Labour assets, n (%)	15 (21.4)	15 (23.1)	5.51	.70
Disability in process, n (%)	17 (24.3)	22 (33.8)	1.50	.22
Comorbidity, n (%)				
Chronic fatigue	60 (85.7)	53 (81.5)	.43	.51
Multiple chemical sensitivity	24 (34.3)	23 (35.4)	.02	.89
Irritable bowel syndrome	32 (45.7)	31 (47.7)	.05	.82
Migraines	38 (54.3)	39 (60.0)	.45	.50
Medication, n (%)				
> 2 medications	23 (32.9)	31 (47.7)	4.81	.31
Secondary outcome, M (SD)				
VAS Pain (0-10)	7.87 (.98)	8.20 (1.09)	1.85	.07
VAS Fatigue (0-10)	7.69 (1.53)	8.14 (1.31)	1.84	.07
TSK-11 Kinesiophobia (11-44)	30.57 (7.26)	32.35 (6.80)	1.47	.14
HADS Anxiety (0-21)	13.79 (4.11)	14.52 (4.64)	.98	.33
HADS Depression (0-21)	11.67 (4.08)	13.69 (4.88)	2.61	.01
SF-36 Physical function (0-100)	20.00 (10.60)	24.69 (18.07)	1.82	.07

^a The values represent means (M) and standard deviation (SD) or frequency (f) and percentages (%), in their respective order of presentation. The ranges of measurements corresponding to each instrument are presented in parentheses. BMI = Body mass index. FIQR: Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire; VAS: Visual Analogue Scale; TSK-11: Tampa Scale for Kinesiophobia; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; SF-36: SF-36 Health Survey.

^b Bold type indicates statistically significant group differences.

Table 6.

Comparison between primary and secondary outcomes at pre-, post-, follow-up + 6, and follow-up + 9 in TAU + Fibrowalk.^a

	TAU + Fibrowalk (n = 48)				Comparison Post vs. Pre			
	Pre	Post	Follow-Up +6	Follow-Up +9	F	p ^b	η_p^2	d ^c
Primary outcome, M (SD)								
FIQR Functional impairment (0-100)	74.58 (13.84)	51.35 (19.21)	58.76 (20.51)	61.01 (18.19)	84.66	.001	.64	1.4
Secondary outcomes, M (SD)								
VAS Pain (0-10)	8.04 (.94)	5.75 (2.13)	6.29 (2.05)	6.65 (1.86)	65.13	.001	.58	1.41
VAS Fatigue (0-10)	8.06 (1.16)	6.56 (1.86)	6.48 (2.10)	6.81 (1.78)	33.40	.001	.42	1.15
TSK-11 Kinesiophobia (11-44)	31.04 (6.86)	17.27 (6.80)	20.85 (7.24)	20.98 (6.15)	155.32	.001	.77	2.04
HADS Anxiety (0-21)	14.38 (4.46)	10.38 (4.60)	11.23 (4.04)	11.79 (3.89)	31.49	.001	.40	.89
HADS Depression (0-21)	13.02 (4.56)	8.85 (4.89)	10.31 (4.42)	10.50 (4.31)	40.77	.001	.47	.89
SF-36 Physical function (0-100)	20.73 (13.01)	45.31 (18.11)	41.46 (20.49)	39.06 (18.81)	100.31	.001	.68	1.58

^a Due to ethical reasons was not possible to follow-up the control group. η_p^2 = partial η_p^2 as effect size. d = Cohen's d .

^b Bold type indicates statistically significant group differences.

^c Bold type indicates large size effect (Cohen's $d > .80$).

	Comparison Follow-Up+6 vs. Pre				Comparison Follow-Up+9 vs. Pre			
	F	p ^b	η_p^2	d ^c	F	p ^b	η_p^2	d ^c
Primary outcome, M (SD)								
FIQR Functional impairment (0-100)	35.43	.001	.43	.91	45.32	.001	.49	.85
Secondary outcomes, M (SD)								
VAS Pain (0-10)	35.80	.001	.43	1.11	27.22	.001	.37	.95
VAS Fatigue (0-10)	20.67	.001	.31	1.07	21.36	.001	.31	1
TSK-11 Kinesiophobia (11-44)	88.31	.001	.65	1.46	132.28	.001	.74	1.56
HAD Anxiety (0-21)	23.80	.001	.34	.75	29.08	.001	.38	.63
HAD Depression (0-21)	23.78	.001	.34	.61	28.33	.001	.38	.57
SF-36 Physical function (0-100)	63.99	.001	.58	1.22	79.26	.001	.63	1.15

^a Due to ethical reasons was not possible to follow-up the control group. η_p^2 = partial η_p^2 as effect size. d = Cohen's d .

^b Bold type indicates statistically significant group differences.

^c Bold type indicates large size effect (Cohen's $d > .80$).

Supplementary Table 1.

Between-group differences from a completers approach.^a

	TAU + Fibrowalk (<i>n</i> = 103)		TAU (<i>n</i> = 137)		Phase x Group interaction			
	Pre	Post	Pre	Post	<i>F</i>	<i>p</i> ^b	η_p^2	<i>d</i> ^c
Primary outcomes, M (SD)								
FIQR functional impairment (0-100)	75.24 (11.79)	53.13 (18.24)	73.9 (9.76)	79.77 (9.72)	285.39	.01	.55	1.44
Secondary outcome, M (SD)								
VAS Pain (0-10)	8.0 (1.0)	5.78 (1.85)	7.79 (1.12)	8.09 (.98)	198.65	.01	.46	1.49
VAS Fatigue (0-10)	7.9 (1.40)	6.39 (1.81)	7.80 (1.41)	7.69 (1.68)	29.42	.01	.11	.93
TSK-11 Kinesiophobia (11-44)	31.05 (7.12)	16.17 (6.12)	30.42 (6.85)	31.76 (6.26)	316.32	.01	.57	2.24
HADS Anxiety (0-21)	14.14 (4.28)	10.14 (4.32)	13.35 (3.93)	14.23 (3.83)	99.23	.01	.29	.93
HADS Depression (0-21)	12.61 (4.41)	8.76 (4.52)	11.94 (4.11)	13.01 (3.62)	106.75	.01	.31	.86
SF-36 Physical function (0-100)	20.34 (12.03)	45.15 (18.97)	26.61 (14.02)	19.56 (13.69)	283.76	.01	.54	1.56

^a Effect considering covariate SF-36 baseline scores. η_p^2 = partial η_p^2 as effect size. *d* = Cohen's *d*.

^b Bold type indicates statistically significant group differences.

^c Bold type indicates large size effect (Cohen's *d* > .80).

Estudi 2

Serrat, M., Sanabria-Mazo, J. P., García-Troiteiro, E., Fontcuberta, A., Mateo-Canedo, C., Almirall, M., Feliu-Soler, A., Méndez-Ulrich, J. L., Sanz, A., & Luciano, J. V. (2020). Efficacy of a multicomponent intervention for fibromyalgia based on pain neuroscience education, exercise therapy, psychological support, and nature exposure (NAT-FM): Study protocol of a randomized controlled trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(2), 634. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020634> IF= 2.468 (Q1).

- **Consideracions prèvies**

Com a pas previ a la presentació de l'article del protocol, es fa necessari explicar, de forma resumida, el treball experimental que es va fer per a l'elaboració d'aquest protocol que integra els components de l'estudi previ FIBROWALK (PNE, ET, TCC i MT) amb l'exposició a la natura.

Els diferents programes sota el paraigua TA tenen l'aprenentatge experiencial com a base teòrica en comú, on el participant ha de tenir un rol actiu, una motivació per a participar, les activitats proposades han de ser significatives, rellevants per a la persona i ha d'existir un procés de reflexió facilitat pel terapeuta per a aconseguir un canvi de conducta que pugui transferir a la seva vida quotidiana. Els programes que es plantegen dins la TA requereixen l'establiment de reptes que impliquin superació, confrontació de situacions difícils, resolució de problemes, reflexions personals i grupals que ajudin a aconseguir aquests canvis. Així doncs, utilitza una base existencial humanista per a aconseguir provocar un canvi a través de l'experiència directa amb l'enfrontament a diferents reptes i tasques.

En el tercer estudi NAT-FM, ens plantejarem adaptar l'ET del FIBROWALK a la base teòrica de la TA (paper actiu dels participants realitzant activitats significatives i que suposin un repte amb reflexions, eines i pautes finals per a fer una extrapolació a la vida diària), però dins un enfocament cognitiu-conductual. Un abordatge que pretén utilitzar diferents activitats per a

treballar determinats *targets* terapèutics nuclears de l'FM i fer una aproximació preliminar per a saber si hi ha activitats millors que altres per a treballar aquests *targets* terapèutics. Per la seva implementabilitat i viabilitat a l'Hospital Vall d'Hebron, es varen limitar les activitats a incloure dins el protocol i van quedar circumscrites a realitzar-les als espais verds del voltant de l'hospital (varen ser analitzats en quant a facilitat d'accés, de soroll i d'idoneïtat de l'entorn per a realitzar la teràpia), descartant altres zones d'on també es va fer una introspecció per a valorar la seva viabilitat.

Per tal d'adaptar la part d'ET del FIBROWALK al concepte de TA, calia un treball empíric previ de consens entre investigadors: (a) identificar els *targets* terapèutics a treballar amb les activitats a la natura a partir de la caracterització psicològica de les persones amb FM i (b) determinar les possibles activitats de natura a incloure dins el protocol NAT-FM i fer una aproximació preliminar del seu potencial terapèutic.

(a) Identificar els *targets* terapèutics a treballar amb les activitats a la natura a partir de la caracterització psicològica de les persones amb FM.

Per a determinar els *targets* terapèutics es varen realitzar un total de quatre revisions sistemàtiques (material no publicat) del perfil de personalitat, afectiu, cognitiu i metacognitiu de les persones amb FM. La cerca bibliogràfica es va fer en: PsycINFO, PubMed i Web of Science. La selecció de les paraules clau es va fer seguint el protocol PICOS: pregunta, intervenció, comparació d'intervencions i resultats (o *outcome*). Es varen seguir les directrius PRISMA per a determinar la selecció dels estudis. Dels estudis seleccionats, es varen treure, entre altres variables rellevants, les variables dependents, independents, mediadores i de confusió, els instruments utilitzats, els resultats i les conclusions, així com la mida de la mostra i la mida de l'efecte reportat. La qualitat metodològica dels estudis es va aplicar en funció del disseny de l'estudi, majoritàriament articles de casos i controls avaluats amb el protocol del

National Institute for Health and Care Excellence: NICE (menys l'apartat 1.2., que no era pertinent per a l'anàlisi).

Dels 671 estudis que varen ser identificats en la cerca inicial de la revisió sobre les característiques afectives, 66 varen complir criteris de selecció; dels 218 de les característiques cognitives, en varen passar 21; dels 250 en metacognició, en varen quedar 18; i dels 79 de personalitat, 13. En total, de 1218 estudis inicials, 118 complien criteris de selecció i es va fer l'extracció de dades per tal d'identificar *targets* terapèutics específics de les persones amb FM. Aquestes dades es varen comparar dins de cada caracterització i de les 21 categories inicials, per acord entre investigadors, es van determinar els següents 7 *targets* terapèutics específics per a l'FM: afectivitat positiva, afectivitat negativa, catastrofisme, regulació emocional, autoeficàcia, dolor i fatiga.

(b) Determinar les possibles activitats de natura a incloure dins el protocol NAT-FM i fer una aproximació preliminar del seu potencial terapèutic.

Per a determinar les possibles activitats de natura, es va fer una aproximació a la caracterització i comparació dels diferents perfils psicològics a través d'una cerca bibliogràfica, un panell d'experts (psicòlegs del mateix equip investigador), un panell d'especialistes (tècnics esportius de muntanya) i un panell de practicants regulars.

Primer es va fer un llistat exhaustiu de 90 possibles activitats i es varen aplicar uns criteris d'exclusió en funció de la temporalitat (si la pràctica d'aquella activitat era estacionària), la distància (més de 20 quilòmetres), els costos econòmics (del material necessari) i si es requeria tenir formació prèvia. Els criteris de selecció varen ser aplicats per 5 membres de l'equip investigador i es varen seleccionar aquelles activitats que eren coincidents amb 3 o més membres de l'equip. De les 90 possibles activitats a incloure al protocol, 12 varen aconseguir consens per a incloure dins la bateria de possibles activitats a incorporar al protocol NAT-FM: senderisme, muntanyisme, espeleologia, barranquisme, via ferrada, escalada, geocaching,

fotografia, slackline, ioga, marxa nòrdica i banys de bosc (*Shinrin Yoku*, entès com a *mindfulness* realitzat al bosc).

De les activitats resultants, es va realitzar una cerca bibliogràfica a les bases de dades PsycINFO, PubMed i Web of Science per si hi havia algun estudi previ, però, com era d'esperar, no es va trobar cap resultat. Així doncs, les 12 activitats determinades per consens entre investigadors es van sotmetre a avaluació a través de: (a) panell d'experts (n= 7, compost per psicòlegs membres del mateix equip investigador); (b) un panell d'especialistes (n= 22 tècnics esportius de muntanya i altres especialistes mitjançant grups focals i qüestionari online); i (c) un panell de practicants regulars (n= 500) mitjançant difusió en grups especialitzats de cada activitat per xarxes socials. Es varen confeccionar qüestionaris específics per a cada panell per a recollir els resultats en una escala amb puntuació del 0 al 10 (com més puntuació més potencial reporta l'activitat per a poder treballar un determinat *target* terapèutic). Per al panell d'experts i el panell d'especialistes, es va implementar una metodologia de resolució de discrepàncies.

Pel que fa al panell d'experts, per a determinar i puntuar cada una de les activitats seleccionades segons el seu possible potencial terapèutic en els *targets* prèviament determinats, un cop estaven al lloc indicat per a dur a terme una determinada activitat, es va fer el següent procés: (a) explicació de l'activitat a realitzar (*briefing*); (b) execució de l'activitat; (c) contestar un qüestionari indicant si es considerava que era més o menys factible utilitzar aquella activitat per a treballar un *target* cognitiu; i (d) posada en comú (*debriefing*). És a dir, el que valoràvem primer de forma individual i després arribant a un consens en les puntuacions atorgades entre tot l'equip d'investigadors era si, per exemple, realitzant ioga es podria treballar millor l'afectivitat positiva que realitzant marxa nòrdica. Quines opcions dona una activitat en concret perquè el psicòleg pugui treballar un *target* terapèutic determinat utilitzant eines i recursos propis de la TCC.

Per a una major explicació del que es va valorar com a panell d'experts, a continuació, es posa un breu exemple de com es va treballar aquest aspecte amb els pacients. Realitzant ioga es pot donar indicacions de buscar a l'entorn sensacions agradables com, per exemple, si fa bon dia: l'acaronament de l'aire, si la temperatura és agradable, el soroll dels arbres o d'un ocell, etc. Després de fer l'activitat, es posen en comú aquestes sensacions, ajudant als pacients a adonar-se que és possible focalitzar l'atenció en sensacions agradables, tant externes com internes. S'ajuda i es donen eines per a no prestar tota l'atenció en processos desagradables i per a executar-ho a qualsevol entorn com a la feina, a casa o a la ciutat. Havent explicat i donades les eines per al canvi de pensaments a través de la reestructuració cognitiva, s'ajuda al pacient a identificar aquells aspectes menys positius i com poder-los reconceptualitzar. La finalitat última sempre és poder treballar aquell target cognitiu fent una activitat a la natura i donar eines dins d'un context cognitiu-conductual perquè el pacient pugui fer la transferència a la seva vida diària i així aconseguir un canvi real en el seu estil de vida, motivant-lo a seguir amb les activitats apreses que més li hagi agradat dins la seva rutina del dia a dia i més enllà de la teràpia multicomponent.

Els resultats obtinguts pel panell d'experts es varen completar amb la realització de grups focals i panell de practicants especialistes. Es varen realitzar 8 grups focals d'entre 4 i 7 tècnics esportius de muntanya en què se'ls va demanar fer el mateix raonament que en el panell d'experts, però de forma teòrica intentant arribar a un consens entre ells. Més de 500 persones varen contestar per xarxes socials (facebook) el qüestionari de practicants dels diferents esports seleccionats. Es varen buscar grups de facebook especialitzats en les diferents activitats i es va passar un qüestionari perquè valoressin el seu grau d'expertesa en aquella activitat. Varen puntuar de 0 a 10 en funció del grau que consideraven que aquella activitat es podia treballar o experimentar els *targets* terapèutics especificats (es va fer una definició operacional de cada *target* per una major comprensió).

Els resultats dels tres panells (d'experts, focals i d'usuaris especialistes) varen permetre una aproximació preliminar del potencial terapèutic que podria arribar a tenir cada activitat. Cada activitat va treure la màxima puntuació en almenys una categoria i cada categoria va puntuar màxim en almenys una activitat, sent les activitats catalogades com a “activitats de risc” (escalada, barranquisme i via ferrada) les de major potencial terapèutic en la majoria dels *target*s d'intervenció.

Per al disseny del protocol NAT-FM, es varen tenir en compte les puntuacions obtingudes per cada activitat, assignant a cada *target* terapèutic les dues o tres activitats de major puntuació. De les 12 activitats amb el perfil psicològic del seu potencial terapèutic, 5 varen ser les incloses finalment al protocol NAT-FM per la seva factibilitat d'implementació als espais naturals circumdants a l'Hospital Vall d'Hebron: senderisme, marxa nòrdica, banys de bosc, ioga i fotografia (**Figura 8** Puntuacions dels diferents *target*s cognitius en FM en cada una de les activitats del protocol NAT-FM). El senderisme va obtenir les puntuacions més elevades en més *target*s cognitius. Es va utilitzar com a activitat transversal per a treballar tots els *target*s terapèutics de manera autònoma a casa.

Figura 8

Puntuacions dels Diferents Targetes Cognitius en FM en Cada Una de les Activitats del Protocol NAT-FM

	Marxa nòrdica	Ioga	Senderisme	Fotografia	Bany de bosc	Nombre activitats
Afectivitat negativa	5	4,5	7,2	5,8	5	3
Afectivitat positiva	6	8,5	7,8	8,2	7,6	3
Dolor	8,5	5,1	6,1	4,8	3,4	2
Fatiga	9,5	4,5	9,6	3,2	3	2
Regulació emocional	6	7,2	8,4	9,6	6	2
Autoeficàcia	7,3	7,7	7,8	7,8	2,4	3
Catastrofisme	8,6	3,1	7,4	3,6	1,5	1

Nota: Totes les puntuacions són sobre 10 punts

*Protocol*

Efficacy of a Multicomponent Intervention for Fibromyalgia Based on Pain Neuroscience Education, Exercise Therapy, Psychological Support, and Nature Exposure (NAT-FM): Study Protocol of a Randomized Controlled Trial

Mayte Serrat ^{1,2,3,†} , Juan P. Sanabria-Mazo ^{2,4,5,†} , Elna García-Troiteiro ², Anna Fontcuberta ², Corel Mateo-Canedo ², Míriam Almirall ¹, Albert Feliu-Soler ^{2,4,5} , Jorge Luis Méndez-Ulrich ^{2,*} , Antoni Sanz ^{2,*} and Juan V. Luciano ^{4,5,*}

¹ Unitat d'Expertesa en Síndromes de Sensibilització Central, Hospital de la Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain; mserrat@vhebron.net (M.S.); malmirall@vhebron.net (M.A.)

² Research Group on Stress and Health, Faculty of Psychology, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Cerdanyola del Vallès, Spain; juanpablo.sanabria@e-campus.uab.cat (J.P.S.-M.); elna.garcia@e-campus.uab.cat (E.G.-T.); anna.fontcu@gmail.com (A.F.); corel.mateo@e-campus.uab.cat (C.M.-C.); a.feliu@pssjd.org (A.F.-S.)

³ Escoles Universitàries Gimbernat, Universitat Autònoma de Barcelona, Sant Cugat del Vallès, 08174 Barcelona, Spain

⁴ Institut de Recerca Sant Joan de Déu, 08950 Esplugues de Llobregat, Spain

⁵ Teaching, Research, & Innovation Unit - Parc Sanitari Sant Joan de Déu, 08830 St. Boi de Llobregat, Spain

* Correspondence: jorgeluis.mendez@uab.cat (J.L.M.-U.); antonio.sanz@uab.cat (A.S.); jvluciano@pssjd.org (J.V.L.);

Tel.: +34-93-581-44-98 (J.L.M.-U.); +34-93-581-31-36 (A.S.); +34-93-640-6350 (ext. 1-2540) (J.V.L.)

† These authors have contributed equally to this work and are co-first authors.

Received: 30 December 2019; Accepted: 14 January 2020; Published: 19 January 2020



Abstract: The study protocol of a prospective and randomized controlled trial for the assessment of the efficacy of nature activity therapy for people with Fibromyalgia (NAT-FM) is described. The primary outcome is the mean change from baseline in the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR) score at post-treatment (12 weeks) and at 9 months of follow-up, and secondary outcomes are changes in the positive affect, negative affect, pain, fatigue, self-efficacy, catastrophising, and emotional regulation. A total of 160 patients with fibromyalgia will be divided into two arms: treatment-as-usual (TAU) and NAT-FM+TAU. Pre, during, post, +6, and +9 months assessments will be carried out, as well as an ecological momentary assessment (EMA) of intrasession and intersessions. Results will be subjected to a mixed group (NAT-FM+TAU vs. TAU) × phase (pre, post, +6 months, +9 months) general linear model. EMA intrasession measurements will be subjected to a 2 (pre vs. post) × 5 (type of activity) mixed-effects ANOVA. EMA between-session measurements obtained from both arms of the study will be analysed on both a time-domain and frequency-domain basis. Effect sizes and number needed to treat (NNT) will be computed. A mediation/moderation analysis will be conducted.

Keywords: fibromyalgia; multicomponent treatment; pain neuroscience education; exercise therapy; cognitive behavioural therapy; nature exposure; randomized controlled trial; ecological momentary assessment; study protocol

1. Introduction

According to the American College of Rheumatology (ACR), Fibromyalgia (FM) is a chronic disease of unknown etiology, characterised by the presence of generalized musculoskeletal pain and other symptoms, such as fatigue, waking unrefreshed, and cognitive problems [1]. The etiopathogenesis of FM involves several mechanisms, the most notable of these being the sensitization of the central nervous system (CNS). Abnormalities in the ascending and descending pathways associated with pain processing have been observed in FM [2]. The chronic nature of pain, wide range of symptoms, and comorbidity with mental disorders (mainly anxiety and depression) strongly impact on the well-being and quality of life of patients with FM [1,3,4].

Currently, the prevalence of FM among the general population is estimated to be around 2% worldwide and 2.6% in Europe [5]. In Spain, a prevalence of 2.4% is reported in the general population over 20 years of age, corresponding to 4.2% for women and 0.2% for men [6]. The direct costs (medical care, prescription of medicines, etc.) and indirect costs (absenteeism from work, loss of work, etc.) of FM are close to 11 billion € per year [7]. Due to the variety of complex factors involved in FM, recent years have seen the development and testing of various pharmacological [8] and non-pharmacological [9,10] treatments for management of the condition. The side effects associated with pharmacological treatments, along with their suboptimal clinical effects, have recently prompted the European League against Rheumatism (EULAR) to recommend that these treatments should only be used to control pain and sleep disturbances caused by FM [11].

Multicomponent treatments integrating exercise therapy (ET), cognitive behavioural therapy (CBT), and pharmacological treatment have generally been one of the most beneficial alternatives for improving quality of life, increasing functional capacity, and decreasing chronic pain in FM patients [12]. Randomized controlled trials (RCTs), testing for the simultaneous combination of ET and CBT, have been shown to be the most effective non-pharmacological treatments for FM [13]. Treatments based exclusively on ET have contributed to the reduction of symptoms of pain, fatigue, and depression, as well as to the improvement of mental health, psychological well-being, and physical function [14,15]. CBT-based treatments have favoured the acceptance of FM, strengthening of self-efficacy, development of coping strategies, and the reduction in depressive moods [16]. Pain neuroscience education (PNE) has been shown to be more effective than biomedical education [17] for FM and it is proving to be a key strategic piece in both the physical and cognitive approach of FM patients [18–20].

The strengths of such treatments, coupled with the identified benefits of exposure to natural contexts for people's mental health, justify the need to explore new interventions for FM patients conducted in nature. Considering the moderate benefits that have been reported for the four therapeutic components mentioned above, it seems necessary to test empirically, for the first time, the synergistic effects of its combination. There is some evidence that nature can exert a synergistic effect when added to other therapeutic ingredients [21–26]. In this context, the Nature, Activity Therapy for people with Fibromyalgia (NAT-FM) project has emerged as a new generation of therapeutic treatments for intervention of health problems, which integrates CBT, PNE [27], ET, and nature exposure. Although activity-based interventions in nature have demonstrated positive effects for treating emotional, cognitive, and behavioural functioning in both the general population [28–30] and clinical population [31,32], as far as we know there is only one clinical trial that provides empirical evidence of their efficacy in FM patients [33].

This paper describes the design characteristics of the NAT-FM treatment in comparison with a treatment-as-usual (TAU). The objectives of the RCT are the following: (a) to analyse the efficacy of the NAT-FM program as an add-on to TAU in improving the functional status (primary outcome) of FM patients; (b) to compare the efficacy of NAT-FM treatment with respect to TAU in improving affectivity, emotional regulation, perceived competence, self-esteem, self-efficacy, anxiety, depression, and other secondary outcomes; and (c) to identify factors that may act as mediators or moderators of the efficacy of NAT-FM treatment (age, years of evolution, psychological inflexibility, etc.).

2. Materials and Methods

2.1. Research Design

The RCT protocol was developed following the Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) [34] and has been registered with ClinicalTrials.gov (Trial registration: NCT04190771). This study will employ a 9-month, randomized controlled trial (RCT) design, with two treatment arms. For the reporting of the RCT, we will follow the guidelines of the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) [35]. The two arms of the treatment will be: (a) TAU (control group) and (b) TAU+NAT-FM (intervention group). Patients in both arms received TAU, since NAT-FM will, in principle, be a complementary treatment to that which is usually provided by the Spanish National Health System [36].

2.2. Participants

A total of 160 patients with FM will be recruited from the Central Sensitivity Syndromes Unit (CSSU) at the Vall d'Hebron University Hospital (Barcelona, Spain). The sample size was established using IBM SPSS SamplePower 3.0 (IBM, Chicago, IL, USA), considering the results of a meta-analysis of therapies in nature [21], which reported an average effect size of $g = 0.50$, regarding clinical variables. With the anticipation of a 20% dropout and setting $\alpha = 0.05$ and power $1 - \beta = 0.80$, the estimated sample size is $n = 80$ participants per condition. The sample size in each of the arms and the treatment follow-up period were estimated in such a way that they will be sufficiently representative to capture important results.

Patients visited consecutively by the physical therapist of the CSSU from November to December 2020 who met the selection criteria will be recruited. The inclusion criteria will be: (a) adults ≥ 18 years old, (b) to meet the 2010–2011 ACR diagnostic criteria for FM [1,37,38], and (c) to be able to understand and agree to participate in the study. The exclusion criteria will be: (a) participating in concurrent or past RCTs (previous year) and (b) exhibiting comorbidity with severe mental disorders (e.g., psychosis) or neurodegenerative diseases (e.g., Alzheimer's) that would limit the ability of the patient to participate in the RCT.

2.3. Procedure

The main researcher (M.S.) will, through an initial interview, provide an overview of the study to FM patients interested in participating who met inclusion and exclusion criteria. Prior to being randomly allocated to treatments (TAU or TAU+NAT-FM), informed consent forms will be collected, which will include a detailed description of the characteristics of the interventions. Patients will also be informed that their participation will be voluntary and that they will be able to withdraw at any time, with the guarantee that they will continue to receive their usual treatment. This research will be conducted in accordance with the ethical standards set forth in the 1964 Declaration of Helsinki and was approved by the hospital's Ethics Committee (PR(AG)120/2018). Patient data will be treated confidentially, ensuring that only the research team can access this information after recoding the name and personal identity number. Only the principal investigator will have access to the patient code key, which, according to current data protection legislation in Spain, will be stored separately in a safe place. The participants will be assigned to the intervention group (TAU+NAT-FM) or control group (TAU), employing a SPSS v25 randomization list.

The pharmacological treatment will not be modified during the RCT. Only rescue paracetamol (maximum 1 gram every 8 hours) will be allowed if there is worsening of pain. Patients will be evaluated before (pre), after the 6th session of treatment (during), and after (post) treatment, as well as 6 and 9 months after baseline assessment (follow-up). Measurements shall be made according to the time established for their administration: (a) Classical structural assessment (CSA): pre, during, post, and follow-up; and (b) ecological momentary assessment (EMA): intrasession (session log) and intersessions (day log between sessions). The flow chart of the RCT is presented in Figure 1.

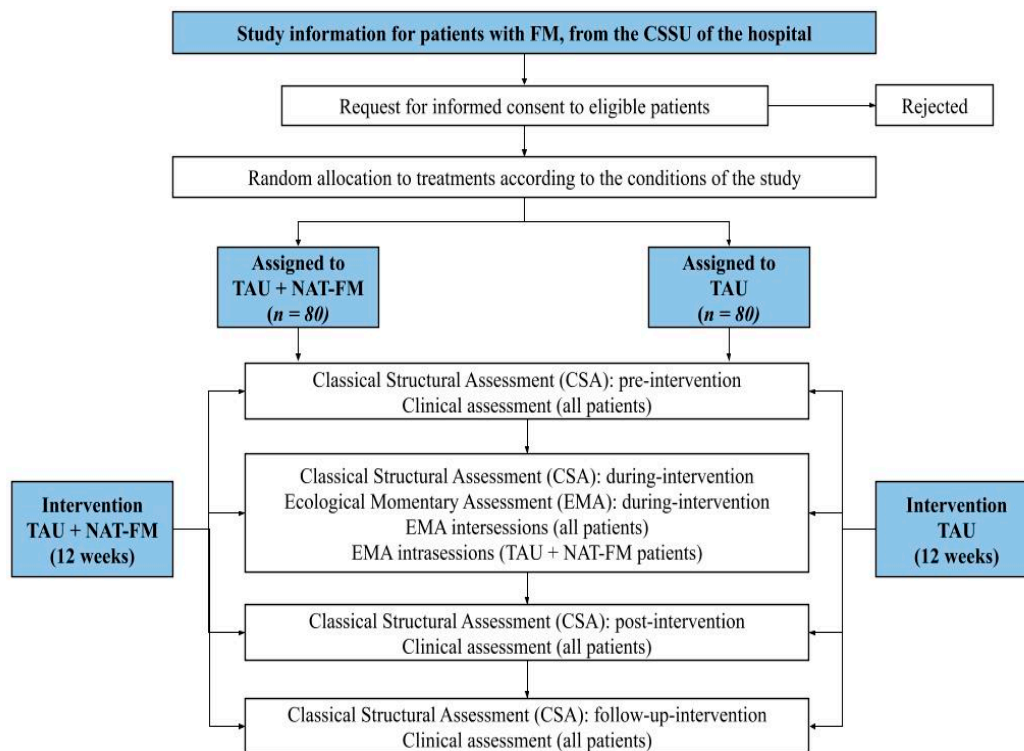


Figure 1. Flow chart of the randomized controlled trial (RCT).

Forecast Execution Dates

- Recruitment of patients: November 2019
- Finalisation of patient monitoring period: July 2020
- Publication of results: June 2021

2.4. Treatments

2.4.1. Intervention Group (TAU + NAT-FM)

NAT treatments are a new generation of therapeutic programs for health intervention, in which CBT, PNE [27], ET, and nature exposure are integrated. NAT-FM is conceived as an add-on therapy and, in particular, has the primary therapeutic objective of helping patients to improve their functional status. The secondary objectives are to contribute to improving their affectivity, emotional regulation, and self-efficacy, as well as to reduce their perception of pain, fatigue, and catastrophising. Other variables that are usually improved by these treatments are perceived competence, self-esteem, stress, sleep quality, anxiety, depression, psychological inflexibility, kinesiophobia, physical function, and functionality. Tables 1 and 2 show an outline of the NAT-FM.

The NAT-FM design process was guided by the procedures established in the protocol and the proof of concept study. The therapeutic objectives were selected by taking into account the results of a systematic review of the psychological characteristics of people with FM (affective, cognitive, metacognitive, and personality profiles) [39] and the validation of a panel of experts made up of researchers and psychologists (M.S., J.P.S.-M., A.F.-S., J.L.M.-U., J.V.L, and A.S.), who evaluated the existing scientific evidence and the clinical and investigative relevance of each objective. The panel concluded that the processes to be included in the treatment are self-efficacy, negative affect, positive affect, emotional regulation, and catastrophising. The activities indicated in Table 1 were selected considering the results of an empirical study on the therapeutic potential of 10 activities in nature [40]. The number of activities practiced in each session was adapted according to the established targets, taking into account the progression of the patients and the evolution of the treatment. The

activities addressing each target were selected considering the therapeutic potential identified by the expert panel.

The sectors (natural spaces) in which the outdoor sessions will be conducted have been validated by experts to guarantee their suitability for the treatment activities [40]. The geographical areas are Sant Genís Forest (coordinates N 41° 25.930 E 2° 8.237) and Les Escletxes del Papiol (coordinates N 41° 26.319 E 2° 1.101). The researchers conducted a proof of concept study (J.P.S.-M., E.G.-T., C.M.-C., and A.S) in these sectors to test the manualisation of procedures and to evaluate the suitability of the NAT-FM structure based on the testing of a series of representative sessions [41].

The protocol of the NAT-FM is the result of the consensus of the proposed instruments, of the moments of assessments corresponding to each phase of the treatment, and of the administration platforms used. The decision to combine different assessments (CSA+EMA) is motivated by the need for a strategy that could obtain more precise information about the dynamics of the variables to be evaluated and, in particular, could record the affective and cognitive impact of each activity, as well as its transfer to everyday life. The frequency of administration of the EMA has been established from analysing the results of a systematic review on the characteristics of its use in studies with patients with chronic pain [42].

The NAT-FM treatment will be carried out in a group-based format in groups made up of a maximum of 20 patients per session with a total of 12 weekly 2 h sessions (1 session per week). The sessions will be directed by the M.S., who is a physiotherapist of the CSSU of Vall d'Hebron University Hospital and also a psychologist and sports technician with the required legal qualifications for conducting this activity.

2.4.2. Control Group (TAU)

The TAU provided to patients in the control group of this study is based primarily on the prescription of drugs adjusted to the symptomatic profile of each patient, with complementary advice on aerobic exercise and pain neuroscience education adapted to the physical capacities of the patients. Patients of the control group will be placed on a waiting list so that at the end of the RCT they can benefit from the NAT-FM treatment.

Table 1. Structure of the Nature Activity Therapy for people with Fibromyalgia (NAT-FM), indicating the activities to be performed and the psychological targets to be addressed in each of the sessions.

Session	Activities					Targets					
	NW	YO	HK *	PH	SY **	Negative Affect	Positive Affect	Pain/Fatigue	Emotional Regulation	Self-Efficacy	Catastrophising
1			X					1–16			
2		X	X				1–6	1–2			
3		X	X	X				3–4		1–6	
4	X		X					5–6		7–10	
5	X		X	X				7–8			
6	X	X	X			1–6		9–10			
7	X		X		X			11–12			1–6
8	X		X	X				13–14	1–5		
9		X	X					15–16	6–8		
10			X	X					Family session		
11	X		X		X	1–6			1–8		1–6
12	X		X				1–6			1–10	

Note. The “X” expresses the sessions in which each activity is planned. The numbers of the targets’ columns are referred to the steps described on Table 2. Cognitive behavioural intervention on primary and secondary outcomes is distributed along the sessions. * Hiking is a homework assignment to do as a therapeutic exercise with cognitive targets. ** Shinrin Yoku is understood as mindfulness in a natural context. Nordic walking (NW); yoga (YO); hiking (HK); photography (PH); Shinrin Yoku (SY).

Table 2. Steps in pain neuroscience education and in the cognitive-behavioural treatment for each outcome.

Pain/Fatigue (Pain Neuroscience Education)	
1	Disassembling beliefs.
2	Concept of central nervous system and centre sensitization.
3	Concept of pain, fatigue, and pain system.
4	Acute pain vs chronic pain: Purpose of acute pain and how it originates in the nervous system.
5	Pain and damage.
6	Pain neuromatrix theory and virtual body representation.
7	Nociception, nociceptors, action potential, peripheral sensitization, synapses.
8	Descending/ascending pain pathways, spinal cord.
9	Danger signs: modulation and modification.
10	Hyperalgesia and allodynia, hypersensitivity of nervous central system.
11	The role of the brain, pain memory, pain perception, autoimmune evaluation error.
12	Etiology.
13	Relationship with stress and emotions.
14	Relationship with attention, perceptions, pain cognitions, and pain behaviour.
15	Neuroplasticity and how pain becomes chronic.
16	Re-education, graded activity, and exercise therapy
Self-Efficacy	
1	Understand the concept of self-efficacy.
2	Recognize the relationship between self-efficacy, pain, and fatigue.
3	Recognize the importance of adapting self-efficacy to real capacity.
4	Become aware of the process of self-efficacy elaboration.
5	Recognize the dynamics of self-efficacy.
6	Identify the sources of self-efficacy.
7	Identify the biases in the creation of self-efficacy.
8	Learn how to stop and replace the biases in the creation of self-efficacy.
9	Relationship between self-efficacy and self-esteem.
10	Transfer: How to work self-efficacy in day life.
Positive Affect	
1	Understand the concept of positive emotions.
2	Recognize the relationship between positive emotions, pain, and fatigue.
3	Recognize the importance of actively searching for sources of positive emotions.
4	Identify sources of positive emotions in the context of the sessions.
5	Learn to pay attention to stimuli/conditions that generate positive emotions.
6	Transfer: How to work positive affect in everyday life.
Negative Affect	
1	Understand the concept of negative emotions.
2	Recognize the relationship between negative emotions, pain, and fatigue.
3	Recognize the adaptive function of negative emotions.
4	Assess the importance of emotional regulation to reduce negative emotions.
5	Learn to pay attention to the stimuli/conditions that generate negative emotions.
6	Transfer: How to reduce negative affect to everyday life.
Emotional Regulation	
1	Understand the concept of emotional regulation.
2	Recognize the relationship between emotional regulation, pain, and fatigue.
3	Identify the 9 types of cognitive regulation of emotions.
4	Identify the relationship between emotional regulation, pain, and fatigue.
5	Learn to pay attention to emotional regulation.
6	Learn to identify the type of emotional regulation usually employed in everyday life.
7	Learn to stop and subtract inappropriate emotional regulation for a proper one.
8	Transfer: How to work emotional regulation in everyday life.
Catastrophising	
1	Understand the concept of catastrophism.
2	Recognize the relationship between catastrophism, pain, and fatigue.
3	Learn to recognize the catastrophic thoughts.
4	Learn to pay attention to the catastrophic thoughts.
5	Learn to stop and replace the catastrophic thoughts.
6	Transfer: How to work catastrophising on an everyday basis.

Note. To present in a most understandable way this information to patients, a power point has been used with pictures, examples, and metaphors, according to the recommendations [18]. All these aspects have been reinforced point by point in each session with the book *Explain Pain* in Spanish [27].

2.5. Study Measures

The participants of the intervention group (TAU+NAT-FM) and the control group (TAU) will complete the instruments described below. Assessment will be organized considering the timings (CSA+EMA) that were established from the results of the proof of concept study [41]. Table 3 shows the measurement scheme and timings for the NAT-FM treatment protocol.

Table 3. Measurement scheme and timings for the NAT-FM treatment protocol.

	Pre	During (Session 6)	Post	Follow-Up (6 Months)	Follow-Up (9 Months)
Classical Structural Assessment (CSA)					
General information measures					
Sociodemographic information (age, education level, etc.)	X				
Clinical information (medical history, FM history, etc.)	X				
Measures of clinical features and screening					
SCID-I (depression module)	X				
Measures of primary outcome					
FIQR (functional status)	X	X	X	X	X
Measures of secondary outcomes					
PANAS (negative and positive affect)	X	X	X	X	X
CERQ (emotional regulation)	X	X	X	X	X
PPCS (perceived competence)	X	X	X	X	X
RSES (self-esteem)	X	X	X	X	X
PCS (catastrophizing)	X	X	X	X	X
PSS-4 (stress)	X	X	X	X	X
Measures of additional secondary outcomes					
HADS (anxiety and depression)	X	X	X	X	X
PIPS (psychological inflexibility)	X	X	X	X	X
TSK-11 (kinesiophobia)	X	X	X	X	X
SF-36 (physical function)	X	X	X	X	X
UKK (functionality)	X	X	X	X	X
AEAC (adverse effects) *			X		
PGIC/PSIC (impression of change) *			X		
Ecological Momentary Assessment (EMA)					
Measures of other secondary outcomes					
SAM (emotional state)		X			
VAS (fatigue, pain, and sleep quality)		X			
VAS (self-efficacy and stress)		X			

Note: "X" expresses the moment when each assessment instrument is planned to be administered. Structured Clinical Interview for DSM Axis I Disorders (SCID-I); Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR); Positive and Negative Affect Schedule (PANAS); Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ); Personal Perceived Competence Scale (PPCS); Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES); Pain Catastrophizing Scale (PCS); Perceived Stress Scale (PSS); Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); Psychological Inflexibility in Pain Scale (PIPS); Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK-11); 36-Item Short Form Survey (SF-36); UKK Walk Test (UKK); Adverse Effects Assessment Checklist (AEAC); Patient Global Impression of Change (PGIC); Pain Specific Impression of Change (PSIC); Self-Assessment Manikin (SAM); Visual Analog Scale (VAS). * Only for NAT-FM arm.

2.5.1. Classical Structural Assessment (CSA)

The CSA will measure general information, clinical characteristics and screening, primary outcomes, secondary outcomes, and additional secondary outcomes. These instruments will be applied to patients in both the control group (TAU) and intervention group (TAU+NAT-FM).

General Information Measures

The Socio-demographic and clinical questionnaire will be used to obtain general and clinical patient data (age, educational level, socioeconomic status, marital status, ethnic group, personal medical history, years of FM diagnosis, comorbid medical conditions, etc.).

Measures of Clinical Features and Screening

The Structured Clinical Interview for DSM Axis I Disorders (SCID-I) [43] will be used for the diagnosis of mood disorders. It is based on the research version of SCID-I and the DSM-IV criteria.

Primary Outcome Measure

The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR) comprises three dimensions: physical dysfunction (scores from 0 to 30), overall impact (scores from 0 to 20), and intensity of the symptoms (scores from 0 to 50), which are used to measure the impact generated by FM during the last week. It consists of 21 items, which are answered on a numerical rating scale of 11 points (from 0 to 10). Total scores can range from 0 to 100, with higher scores reflecting greater deterioration. The Spanish version has an adequate internal consistency ($\alpha = 0.93$) and acceptable test-retest reliability ($r = 0.84$) [44].

Secondary Outcome Measures

The Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) is used to evaluate positive and negative affects. It consists of two dimensions (positive affect and negative affect) of 10 items, each answered on a 5-point Likert scale. Total scores of each scale range from 10 to 50, where higher scores indicate a greater presence of the specific affectivity. The Spanish version has an adequate internal consistency for the positive affect ($\alpha = 0.92$) and for the negative affect ($\alpha = 0.88$) [45].

The Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ) is used to assess individual differences in the cognitive regulation of emotions. The instrument measures nine 2-item dimensions (self-blame, blaming others, acceptance, refocusing on planning, positive refocusing, rumination, positive reappraisal, putting into perspective, and catastrophising). This study will use the short 18-item version. Responses are given on a 5-point Likert scale ranging from 1 (almost never) to 5 (almost always). Total scores for each dimension range from 2 to 10, with the highest scores indicating the specific cognitive strategy most used. The Spanish version has an adequate internal consistency ($\alpha = 0.77$ to 0.93) and acceptable test-retest reliability ($r = 0.60$ to 0.85) for the subscales [46].

The Personal Perceived Competence Scale (PPCS) is used to measure perceived competence. It consists of eight items that are answered on a 6-point Likert scale. Total scores of each scale range from 8 to 48, with higher scores indicating greater perceived competence. The Spanish version has an adequate internal consistency ($\alpha = 0.83$) [47].

The Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES) is used to measure self-esteem. It consists of 10 items that are answered on a 4-point Likert scale. Total scores of each scale range from 10 to 40, where higher scores indicate higher self-esteem. The Spanish version has an adequate internal consistency ($\alpha = 0.87$) and acceptable test-retest reliability ($r = 0.72$ to 0.74) [48].

The Pain Catastrophizing Scale (PCS) is used to evaluate catastrophic thoughts associated with pain. It consists of three dimensions (rumination, magnification, and helplessness) of 13 items in total, which are answered on a 5-point Likert scale. Total scores on each scale range from 0 to 52, with higher scores indicating more catastrophising. The Spanish version has an adequate internal consistency ($\alpha = 0.79$) and acceptable test-retest reliability ($r = 0.84$) [49].

The Perceived Stress Scale (PSS) is used to evaluate the stress perceived by people during the previous month. This study will use a 4-item version with a 5-point Likert type response format. Total scores range from 0 to 16, with higher scores indicating greater perceived stress. The Spanish version has an acceptable internal consistency ($\alpha = 0.77$) [50].

Additional Secondary Outcomes Measures

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) is used to quantify the severity of anxiety and depression symptoms. It consists of two dimensions (anxiety and depression) of seven items, each responding on a 4-point Likert scale. Total scores of each scale (HADS-A and HADS-D) range from 0

to 21, where higher scores indicate greater severity of symptoms. The Spanish version has an adequate internal consistency for anxiety ($\alpha = 0.83$) and for depression ($\alpha = 0.87$) [51,52].

The Psychological Inflexibility in Pain Scale (PIPS) is used to assess psychological inflexibility in patients with pain. It consists of two dimensions (avoidance and cognitive fusion with pain) of 12 items, which are answered on a 7-point Likert scale. Total scores of each scale range from 12 to 84, with higher scores indicating greater psychological inflexibility. The Spanish version has an adequate internal consistency ($\alpha = 0.90$) and test-retest reliability ($r = 0.97$) [53].

The Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK-11) is used to assess fear of pain and movement. It consists of 11 items, which are answered on a 4-point Likert scale. Total scores of each scale range from 11 to 44, where higher scores indicate a greater fear of pain and movement. The Spanish version has an adequate internal consistency ($\alpha = 0.79$) [54].

The physical function of the 36-Item Short Form Survey (SF-36) will be used to assess the physical function typically affected in patients with chronic pain. This dimension comprises a total of 10 items, which are answered on a Likert scale of 3 points. Total scores on each scale range from 0 to 100, with higher scores indicating better physical function. The dimensions have shown optimal internal consistency ($\alpha = 0.94$) [55].

The UKK Walk Test (UKK) [56] is used to assess people's physical fitness, endurance, and cardio-respiratory capacity (maximum VO_2). The test is performed in a straight line with no difference in height between the two extremes. In this study, the distance from the beginning to the end of the route will be adapted from 2 km (original version) to 1 km, given the specific characteristics of the population of this study. In addition, we will use Polar Advantage heart rate monitors with their respective software to mark the times and obtain the average heart rate of the patients during the route.

The Adverse effects Assessment Checklist [57] is an ad hoc measure to check for potential adverse events (e.g., headaches, dizziness, physical injuries) across the interventions and follow-up.

The Patient Global Impression of Change (PGIC) [58] and Pain Specific Impression of Change (PSIC) [57] are self-reported measures frequently used as indicators of meaningful change in treatments for chronic pain. Responses are given on a 7-point Likert scale ranging from 1 (much better) to 5 (much worse). The PGIC is one item that refers to the perception of global improvement, whereas the PSIC asks about the impression of change in more specific domains (physical and social functioning, work-related activities, mood, and pain). These scales will be completed by the participants assigned to the treatment (NAT-FM+TAU) group.

2.5.2. Ecological Momentary Assessment (EMA)

EMA is used to assess: (a) the specific short-term impact of each activity and (b) the transfer of the treatment effects to everyday life. Measurements during the sessions (intrasession assessment) will be taken before and after each activity in nature using an online form. Measurements of the daily records between sessions (intersession assessment) will be carried out through an app, in which patients will have to respond six times a day (twice in the morning, twice in the afternoon, and twice at night). Intersession instruments will be applied to patients in both the control group (TAU) and intervention group (TAU+NAT-FM). However, intrasession instruments will only be applied to patients in the intervention group (TAU+NAT-FM).

Other Secondary Outcome Measurements

The Self-Assessment Manikin (SAM) [59] is used to assess the affective state of people. It consists of three blocks of diagrammed pictograms in a continuous line, representing the following three dimensions of the affective response: valence, arousal, and dominance. Each scale has a 9-point Likert response format. The total scores on each scale range from 1 to 9. Higher scores on valence indicate greater positive mood; higher scores on arousal indicate greater activation and alertness; whilst for dominance a higher score indicates greater perception of control and personal confidence. These

three dimensions of the affective response were evaluated both in intrasession assessment and in intersession assessment.

Single-item questionnaires: For the assessments of the variables fatigue, pain, and sleep quality, the three items of the Visual Analog Scale (VAS) of the FIQR were selected. For stress and self-efficacy, ad hoc questions were designed with a single item, rated on a scale from 0 to 10, in a VAS format. Higher scores indicate greater perceived fatigue, pain, sleep quality, stress, and self-efficacy. The variables fatigue, pain, and sleep quality were evaluated by intersession assessment, whereas the variables energy, pain, stress, and self-efficacy were evaluated by intrasession assessment.

2.6. Statistical Analysis

Data analyses will be conducted by means of the statistical program SPSS v25 and MPlus 7.0. Initially, descriptive statistics will be calculated for all measures of the study (general, clinical characteristics/screening, and primary/secondary/additional secondary outcomes). Subsequently, multivariate analyses will be conducted to define the effect size of the intervention at the different assessment periods: CSA (pre, during, post, and follow-up) and EMA (during). Continuous variables will be analysed using the Kolmogorov–Smirnov test to assess normal distribution and the Levene test for equal variances. First, we will use the Student's *t*-test to examine the baseline between-group differences in sociodemographic and clinical characteristics. The primary between-group analysis to assess the effect of treatment will be conducted on an intention-to-treat (ITT) basis with the FIQR total score as a continuous variable and assuming data missing at random. This involves using 2×4 mixed-effects ANOVA with the group (TAU+NAT-FM vs. TAU) as the between-groups factor and phase (pre, post, follow-up+6, follow-up+9) as the within-subjects factor. Corrected η^2 (partial eta-square) will be estimated for the full model (group and phase main effects and group \times phase interaction). We will also report the effect size (Cohen's *d*) for each pairwise comparison, using the pooled baseline SD to weight the differences in the pre-post means and to correct for the population estimate. Separate models will be estimated for each of the secondary outcomes using the same analytical strategy.

In addition, to assess the clinical significance of the improvement in the primary outcome (FIQR), we will classify participants into two categories (responders vs. non-responders to treatment), using the following criterion: $\geq 20\%$ reduction in the pre-post FIQR total scores [60]. This classification will be used to compute the number needed to treat (NNT) in NAT-FM compared with TAU. Finally, we will examine whether the effect of NAT-FM on the primary outcome at post and at the 6 and 9-month follow-ups is mediated/moderated through pre-post changes in secondary measures and personal factor variables (age, years from diagnosis, severity), using a structural equation model. According to the proposal of Luciano et al. [60], change scores before and after NAT-FM treatment will be calculated for these variables, as well as change scores before follow-up for the outcome variables. The analysis of temporality will increase the possibility of drawing conclusions about causality relationships. In this process, the data of the patients of the treatment with the greatest participation in the intervention will be analysed, defining participation as a minimum of 75% attendance of the sessions (per protocol analysis). The Benjamini–Hochberg correction for multiple comparisons will be applied; a procedure to detect false findings designed to overcome the limitations of other common procedures [61].

Complementary analyses will be conducted. Firstly, EMA intrasession measurements obtained from the NAT-FM treatment group will be subjected to a 2 (pre vs. post) $\times 6$ (type of activity) mixed-effects ANOVA for pain, fatigue, self-efficacy, stress, and affect in order to assess the short-term impact of the planned activities. Secondly, EMA between-session measurements obtained from both arms of the study will be analysed both on a time-domain (single regression linear model for each dependent variable) and a frequency-domain basis (spectral analysis for each dependent variable) in order to assess transfer of the treatment effects to daily life.

3. Discussion

The main objective of this article is to report the design characteristics of the NAT-FM treatment in comparison with TAU. The protocol for this RCT was designed using SPIRIT recommendations and recorded in a clinical studies database (ClinicalTrials.gov) in accordance with CONSORT guidelines. If the findings of the RCT are sufficiently robust, NAT-FM treatment could be offered as an add-on intervention to the usual treatment (TAU), with a coherent strategic approach that is adjustable to the health resources allocated to FM patients. In this RCT, in addition to evaluating the clinical effects of NAT-FM treatment in the mid- and long-term, we will seek to recognize relevant moderators and mediators of clinical change.

The possible withdrawal of patients from the trial will be one of the risk components that will be considered. In this regard, two strategies will be developed: (a) conduct a sensitivity analysis to determine the impact of adherence to the NAT-FM protocol on the observed effects and (b) combine this RCT to the MOTI-NAT programme (Motivational intervention for Nature Activity Therapy) [62], which will have as its main objective the development of specific therapeutic adherence strategies for patients linked to the different protocols of the NAT Project based on the increased motivation to participate in these therapies.

NAT-FM treatment is presented as the first intervention that integrates CBT, PNE [27], ET, and nature exposure. The integrative commitment of this RCT is based on the recognition of the scientific evidence identified in different studies in the components of treatment. The results obtained in the proof of concept study [41], designed as a preparation for this protocol, suggest moderate to strong size effects of the therapy, which constitutes an empirical basis for the rationale underlying the intervention.

The results derived from the planned full trial are expected to constitute a preliminary step towards the development of this new generation of therapeutic treatments for intervention in various health problems based on CBT combined with PNE and ET in natural contexts. A deeper understanding of the specific therapeutic effects of NAT-FM could be very informative when considering the relevance of this approach as a complementary model of health intervention, specifically in the domain of chronic pain. With regards to FM, it is worth remembering that there are currently no curative treatments and that developing new approaches that improve the functionality of patients would be of great benefit both at a social and personal level (due to the high impact and prevalence of this condition), particularly given the healthcare (high use of public resources) and economic (high consumption of health resources/job losses) consequences of this illness.

4. Conclusions

This study represents the first attempt for combining pain neuroscience education, exercise therapy, psychological therapy, and exposure to nature in the treatment of fibromyalgia.

- A randomized controlled two-arm trial is planned to address safety and potential efficacy of NAT-FM (Nature Activity Therapy for Fibromyalgia) in comparison with traditional care (TAU).
- NAT-FM combines the classical structural assessment (CSA) and ecological momentary assessment (EMA) to obtain more precise information about the dynamics of the variables to be evaluated, to record the affective and cognitive impact of each activity, and to identify its transfer to everyday life.
- As indicated in previous studies, there is scientific evidence that the improvement in functional status of the people diagnosed with fibromyalgia can be attained by the direct intervention in processes such as the positive and negative affect, self-efficacy, pain, fatigue, emotional regulation, and catastrophising.
- Some issues arise from the complexity of combining the components of the intervention, particularly those related to logistics and the diversity of activities to be completed by the participants, and the determining the 'effective' treatment components.

Author Contributions: Systematic revision of the literature and conceptualization, M.S., J.P.S.-M., J.L.M.-U. and A.S.; panel of experts for the analysis of the therapeutic potential, M.S., J.L.M.-U. and A.S.; MOTI-NAT-FM study for the analysis of the determinants for initiation and adherence to the programme, M.S., J.P.S.-M., C.M.-C., J.L.M.-U. and A.S.; treatment design, M.S., J.P.S.-M., M.A., A.F.-S., J.L.M.-U., J.V.L. and A.S.; protocol design, M.S., J.P.S.-M., E.G.-T., A.F., M.A., A.F.-S., J.V.L. and A.S.; instruments selection, M.S., J.P.S.-M., M.A., A.F.-S., J.V.L. and A.S.; proof-of-concept, J.P.S.-M., E.G.-T., C.M.-C. and A.S.; paper writing, reviewing, and editing, M.S., J.P.S.-M. and A.S.; paper revision, M.S., J.P.S.-M., C.M.-C., M.A., A.F.-S., J.L.M.-U., J.V.L. and A.S.; original draft preparation, J.P.S.-M.; ethical approval and trial registration, M.S., M.A. and J.V.L. All authors have read and agree to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Vall d’Hebron Institute of Research Funding, Autonomous University of Barcelona (Ideas Generation Program, Price 2018), and Parc Sanitari Sant Joan de Déu. A.F.-S. has a Sara Borrell contract and J.V.L. has a Miguel Servet contract, awarded both by the Institute of Health Carlos III (ISCIII; CD16/00147 and CPII19/00003, respectively). The funding bodies did not have any role in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Wolfe, F.; Clauw, D.J.; FitzCharles, M.; Goldenberg, D.L.; Häuser, W.; Katz, R.L.; Mease, P.J.; Russell, A.S.; Russell, I.J.; Walitt, B. Revisions to the 2010/2011 Fibromyalgia diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* **2016**, *46*, 319–329. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Häuser, W.; Ablin, J.; Fitzcharles, M.A.; Littlejohn, G.; Luciano, J.V.; Usui, C.; Walitt, B. Fibromyalgia. *Nat. Rev. Dis.* **2015**, *1*, 15022. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Sluka, K.A.; Clauw, D.J. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience* **2016**, *3*, 114–129. [[CrossRef](#)]
4. Sanabria-Mazo, J.P.; Gers-Estrada, M. Implications of chronic pain on the quality of life of women with fibromyalgia. *Psicol. Estud.* **2018**, *23*, 81–89. [[CrossRef](#)]
5. Heidari, F.; Afshari, M.; Moosazadeh, M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol. Int.* **2017**, *37*, 1527–1539. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Mas, A.J.; Carmona, L.; Valverde, M.; Ribas, B.; EPISER Study Group. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: Results from a nationwide study in Spain. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2008**, *26*, 519–526.
7. Rivera, J.; Rejas, J.; Esteve, J.; Vallejo, M. *Costes Económicos Asociados al Diagnóstico de Fibromialgia en Spain*; Congreso EULAR: Copenhagen, Dinamarca, 2009.
8. Häuser, W.; Ablin, J.; Perrot, S.; Fitzcharles, M.A. Management of fibromyalgia: Practical guides from recent evidence-based guidelines. *Pol. Arch. Med. Wewn.* **2017**, *127*, 47–56. [[CrossRef](#)]
9. Feliu-Soler, A.; Borràs, X.; Peñarribia-María, M.T.; Rozadilla-Sacanell, A.; D’Amico, F.; Moss-Morris, R.; Howard, M.A.; Fayed, N.; Soriano-Mas, C.; Puebla-Guedea, M.; et al. Cost-utility and biological underpinnings of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) versus a psychoeducational programme (FibroQoL) for fibromyalgia: A 12-month randomised controlled trial (EUDAIMON study). *BMC Complement. Altern. Med.* **2016**, *16*, 81. [[CrossRef](#)]
10. Haugmark, T.; Hagen, K.B.; Provan, S.A.; Bærheim, E.; Zangi, H.A. Effects of a community based Multicomponent rehabilitation programme for patients with fibromyalgia: Protocol for a randomized controlled trial. *BMJ Open* **2018**, *8*, e021004. [[CrossRef](#)]
11. Macfarlane, G.J.; Kronisch, C.; Dean, L.E.; Atzeni, F.; Häuser, W.; Fluß, E.; Choy, E.; Kosek, E.; Amris, K.; Branco, J.; et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann. Rheum. Dis.* **2017**, *76*, 318–328. [[CrossRef](#)]
12. Häuser, W.; Bernardy, K.; Arnold, B.; Offenbächer, M.; Schiltenswolf, M. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum.* **2009**, *61*, 216–224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Nishishinya, M.B.; Rivera, J.; Alegre, C.; Pereda, C.A. Non-pharmacologic and alternative treatments in fibromyalgia. *Med. Clin.* **2016**, *127*, 295–299. [[CrossRef](#)]
14. Nelson, N.L. Muscle strengthening activities and fibromyalgia: A review of pain and strength outcomes. *J. Bodyw. Mov. Ther.* **2015**, *19*, 370–376. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

15. Sosa, M.D.; Núñez, S.; Gallego, T.; Pecos, D.; Monserrat, J.; Álvarez, M. Effectiveness of therapeutic exercise in fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Biomed. Res. Int.* **2017**. [[CrossRef](#)]
16. Bernardy, K.; Klose, P.; Welsch, P.; Häuser, W. Efficacy, acceptability, and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Pain* **2018**, *22*, 242–260. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Amer-Cuenca, J.J.A.; Pecos-Martín, D.; Martínez-Meriner, P.; Lluch, E.; Nijs, J.; Meeus, M.; Peña, R.F.; Fernández-Carnero, J. How much is needed? Comparison of the effectiveness of different pain education dosages in patients with fibromyalgia. *Pain Med.* **2019**, 1–12. [[CrossRef](#)]
18. Nijs, J.; Paul van Wilgen, C.; Van Oosterwijck, J.; van Ittersum, M.; Meeus, M. How to explain central sensitization to patients with ‘unexplained’ chronic musculoskeletal pain: Practice guidelines. *Man. Ther.* **2011**, *16*, 413–418. [[CrossRef](#)]
19. Moseley, G.L. Evidence for a direct relationship between cognitive and physical change during an education intervention in people with chronic low back pain. *Eur. J. Pain* **2004**, *8*, 39–45. [[CrossRef](#)]
20. Van Oosterwijck, J.; Meeus, M.; Paul, L.; De Schryver, M.; Pascal, A.; Lambrecht, L.; Nijs, J. Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: A double-blind randomized controlled trial. *Clin. J. Pain* **2013**, *29*, 873–882. [[CrossRef](#)]
21. Bowen, D.J.; Neill, J.T. A meta-analysis of adventure therapy outcomes and moderators. *Open Psychol. J.* **2013**, *6*, 28–53. [[CrossRef](#)]
22. Bowen, D.J.; Neill, J.T.; Crisp, S.J. Wilderness adventure therapy effects on the mental health of youth participants. *Eval. Program. Plann.* **2016**, *58*, 49–59. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Cole, H.; Triguero, M.; Connolly, J.; Anguelovski, I. Determining the health benefits of green space: Does gentrification matter? *Health Place* **2019**, *57*, 1–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Preuß, M.; Nieuwenhuijsen, M.; Márquez, S.; Cirach, M.; Dadvand, P.; Triguero-Mas, M.; Gidlow, C.; Grazuleviciene, R.; Kruize, H.; Zijlema, W. Low childhood nature exposure is associated with worse mental health in adulthood. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2019**, *16*, 1809. [[CrossRef](#)]
25. Zijlema, W.; Ávila, I.; Triguero, M.; Gidlow, C.; Maase, J.; Kruize, H.; Andrusaityte, S.; Grazuleviciene, R.; Nieuwenhuijsen, M.J. Active commuting through natural environments is associated with better mental health: Results from the PHENOTYPE project. *Environ. Int.* **2018**, *121*, 721–727. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Trøstrup, C.H.; Christiansen, A.B.; Stølen, K.S.; Nielsen, P.K.; Stelter, R. The effect of nature exposure on the mental health of patients: A systematic review. *Qual. Life Res.* **2019**, *28*, 1695. [[CrossRef](#)]
27. Butler, D.; Moseley, L.; Sunyata, A. *Explain Pain*; Noigroup Publications: Adelaide, Australia, 2016.
28. Bowler, D.E.; Buyung, L.M.; Knight, T.M.; Pullin, A.S. A systematic review of evidence for the added benefits to health of exposure to natural environments. *BMC Public Health* **2010**, *10*, 456. [[CrossRef](#)]
29. Bratman, G.N.; Hamilton, J.P.; Hahn, K.S.; Daily, G.C.; Gross, J.J. Nature experience reduces rumination and subgenual prefrontal cortex activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2015**, *112*, 8567–8572. [[CrossRef](#)]
30. Thompson, J.; Boddy, K.; Stein, K.; Whar, R.; Barton, J.; Depledge, M.H. Does participating in physical activity in outdoor natural environments have a greater effect on physical and mental wellbeing than physical activity indoors? A systematic review. *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 1761–1772. [[CrossRef](#)]
31. Berman, M.G.; Kross, E.; Krpan, K.M.; Askren, M.K.; Burson, A.; Deldin, P.J.; Kaplan, S.; Sherdell, L.; Gotlib, I.H.; Jonides, J. Interacting with nature improves cognition and affect for individuals with depression. *J. Affect. Disord.* **2012**, *140*, 300–305. [[CrossRef](#)]
32. Luttenberger, K.; Stelzer, E.M.; Först, S.; Schopper, M.; Kornhuber, J.; Book, S. Indoor rock climbing (bouldering) as a new treatment for depression: Study design of a waitlist-controlled randomized group pilot study and the first results. *BMC Psychiatry* **2015**, *15*, 201. [[CrossRef](#)]
33. López-Pousa, S.; Bassets, G.; Monserrat, S.; Blanco, M.; Colomé, J.H.; Garre-Olmo, J. Sense of well-being in patients with fibromyalgia: Aerobic exercise program in a mature forest—A pilot study. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2015**, 1–9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Chan, A.W.; Tetzlaff, J.M.; Altman, D.G.; Laupacis, A.; Gøtzsche, P.C.; Krleža-Jerić, K.; Hróbjartsson, A.; Mann, H.; Dickersin, K.; Berlin, J.A.; et al. SPIRIT 2013 statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Ann. Intern. Med.* **2013**, *158*, 200–207. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Schulz, K.F.; Altman, D.G.; Moher, D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ Med.* **2010**, *8*, 18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

36. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Fibromialgia. Available online: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/fibromialgia.pdf> (accessed on 18 January 2020).
37. Wolfe, F.; Clauw, D.J.; FitzCharles, M.; Goldenberg, D.L.; Häuser, W.; Katz, R.S.; Mease, P.; Russell, A.S.; Russell, I.J.; Winfield, J.B. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J. Rheumatol.* **2011**, *38*, 1113–1122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Segura-Jiménez, V.; Aparicio, V.A.; Álvarez-Gallardo, I.C.; Soriano-Maldonado, A.; Estévez-López, F.; Delgado-Fernández, M.; Carbonell-Baeza, A. Validation of the modified 2010 American College of Rheumatology diagnostic criteria for fibromyalgia in a Spanish population. *Rheumatology* **2014**, *53*, 1803–1811. [[CrossRef](#)]
39. Serrat, M.; Méndez-Ulrich, J.; Mateo-Canedo, C.; Jiménez-Titos, D.; Fontcuberta, A.; Sanz, A. Psychological Aspects of Fibromyalgia: Is There an Affective and Personality Profile of People Affected by Fibromyalgia? In Proceedings of the XII International Congress of the Spanish Society of Anxiety and Stress (SEAS), Barcelona, Spain, 8 September 2018.
40. Serrat, M.; Casimiro, J.; Jiménez, D.; Romeu, A.; Alonso, S.; Méndez-Ulrich, J.L.; Sanz, A. Panel of Experts for the Characterization of the Therapeutic Potential for the Psychological Intervention of Activities at Wilderness. In Proceedings of the III Congreso de Psicología Sanitaria y Salud Mental, Barcelona, Spain, 7–8 June 2018.
41. Sanabria-Mazo, J.P.; Serrat, M.; Mateo-Canedo, C.; Feliu-Solera, A.; Almirall, M.; Méndez-Ulrich, J.L.; Luciano, J.V.; Sanz, A. Proof of concept of a multicomponent intervention for fibromyalgia based on physical activity, psychological support, and exposure to nature (NAT-FM). *J. Comp. Eff. Res.* Under review.
42. May, M.; Junghaenel, D.U.; Ono, M.; Stone, A.A.; Schneider, S. Ecological momentary assessment methodology in chronic pain research: A systematic review. *J. Pain* **2018**, *19*, 699–716. [[CrossRef](#)]
43. First, M.B.; Spitzer, R.L.; Gibbon, M. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Clinician Version*; American Psychiatric Association: Washington, DC, USA, 1997.
44. Luciano, J.V.; Aguado, J.; Serrano, A.; Calandre, E.P.; Rodríguez-Lopez, C.M. Dimensionality, reliability, and validity of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire in two Spanish samples. *Arthritis Care Res.* **2013**, *65*, 1682–1689. [[CrossRef](#)]
45. López, I.; Hervás, G.; Vázquez, C. Adaptación de la “Escala de afecto positivo y negativo” (PANAS) en una muestra general española. *Behav. Psychol.* **2015**, *23*, 529–548.
46. Feliu-Soler, A.; Reche, E.; Borràs, X.; Pérez-Aranda, A.; Andrés-Rodríguez, L.; Peñarrubia-María, M.; Navarro-Gil, M.; García-Campayo, J.; Bellón, J.; Luciano, J.V. Psychometric properties of the Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ) in patients with fibromyalgia syndrome. *Front. Psychol.* **2017**, *8*, 2075. [[CrossRef](#)]
47. Fernández, J.; Doval, E.; Blasco, T.; Sanz-Ruiz, A.; Álvarez, M. Validación de la Escala de Competencia Personal de Wallston: Implicaciones para el estudio del estrés. *Ans. Est.* **1998**, *4*, 31–41.
48. Vázquez, A.J.; Vázquez, R. Escala de Autoestima de Rosenberg: Fiabilidad y validez en población clínica española. *Apunt. Psicol.* **2004**, *22*, 247–255.
49. García, J.; Rodero, B.; Alda, M.; Sobradíel, 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. Clín.* **2008**, *131*, 487–492. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Pedrero, E.J.; Ruiz, J.M.; Lozoya, P.; Rojo-Mota, G.; Llanero-Luque, M.; Puerta-García, C. La “Escala de Estrés Percibido”: Estudio psicométrico sin restricciones en población no clínica y adictos a sustancias en tratamiento. *Behav. Psychol.* **2015**, *23*, 305–324.
51. Vallejo, M.A.; Rivera, J.; Esteve, J.; Rodríguez-Muñoz, M.F.; Grupo ICAF. Uso del cuestionario Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) para evaluar la ansiedad y la depresión en pacientes con fibromialgia. *Rev. Psiquiatr. Salud.* **2012**, *5*, 107–114. [[CrossRef](#)]
52. Luciano, J.V.; Barranda, J.R.; Aguado, J.; Osma, J.; García-Campayo, J. Bifactor analysis and construct validity of the HADS: A cross-sectional and longitudinal study in fibromyalgia patients. *Psychol. Assess.* **2014**, *26*, 395–406. [[CrossRef](#)]

53. Rodero, B.; Pereira, J.B.; Pérez, M.C.; Casanueva, B.; Serrano-Blanco, A.; Rodrigues-Da-Cunha-Ribeiro, M.J.; Luciano, J.V.; Garcia-Campayo, J. Validation of a Spanish version of the Psychological Inflexibility in Pain Scale (PIPS) and an evaluation of its relation with acceptance of pain and mindfulness in sample of persons with fibromyalgia. *Health Qual. Life Outcomes* **2013**, *11*, 62. [[CrossRef](#)]
54. Gómez, L.; López, A.E.; Ruiz, G.T. Psychometric properties of the Spanish version of the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK). *J. Pain* **2011**, *12*, 425–435. [[CrossRef](#)]
55. Vilagut, G.; Ferrer, M.; Rajmil, L.; Rebollo, P.; Permanyer-Miralda, G.; Quintana, J.M.; Santed, R.; Valderas, J.M.; Ribera, A.; Domingo-Salvany, A.; et al. The Spanish version of the Short Form 36 Health Survey: A decade of experience and new developments. *Gac. Sanit.* **2005**, *19*, 135–150. [[CrossRef](#)]
56. Oja, P.; Laukkanen, R.; Pasanen, M.; Tyry, T.; Vuori, I. A 2-km walking test for assessing the cardiorespiratory fitness of healthy adults. *Int. J. Sports Med.* **1991**, *12*, 356–362. [[CrossRef](#)]
57. Guy, W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*; US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration: Rockville, MD, USA, 1976.
58. Scott, W.; McCracken, L.M. Patient's impression of change following treatment for chronic pain: Global Specific, a single dimension, or many? *J. Pain* **2015**, *16*, 518–526. [[CrossRef](#)]
59. Bradley, M.M.; Lang, P.J. Measuring emotion: The Self-Assessment manikin and the semantic differential. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* **1994**, *25*, 49–59. [[CrossRef](#)]
60. Luciano, J.V.; Guallar, J.A.; Aguado, J.; López-Del-Hoyo, Y.; Oliván, B.; Magallón, R.; Alda, M.; Serrano-Blanco, A.; Gili, M.; Garcia-Campayo, J. Effectiveness of group acceptance and commitment therapy for fibromyalgia: A 6-month randomized controlled trial (EFFIGACT study). *Pain* **2014**, *155*, 693–702. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Thissen, D.; Steinberg, L.; Kuan, D. Quick and Easy Implementation of the Benjamini Hochberg Procedure for Controlling the False Positive Rate in Multiple Comparisons. *J. Edu. Behav. Stat. Spring* **2002**, *27*, 77–83. [[CrossRef](#)]
62. Romeu, A.; Alonso, S.; Serrat, M.; Mateo-Canedo, C.; Sanabria-Mazo, J.P.; Méndez-Ulrich, J.L.; Sanz, A. MOTI-NAT-FM: Determinants of Adherence to Therapies Based on Physical Activity in Nature for the Treatment of Fibromyalgia. In Proceedings of the IV Congreso de Psicología Sanitaria y Salud Mental, Barcelona, Spain, 6 June 2019.



© 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/>).

Estudi 3

Serrat, M., Almirall, M., Musté, M., Sanabria-Mazo, J.P., Feliu-Soler, A., Méndez-Ulrich, J. L., Luciano, J. V., & Sanz, A. (2020). Effectiveness of a multicomponent treatment for fibromyalgia based on pain neuroscience education, therapeutic exercise, psychological support, and nature exposure (NAT-FM): A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, 9(10), 3348. <https://doi:10.3390/jcm9103348> IF= 3.303 (Q1).

Article

Effectiveness of a Multicomponent Treatment for Fibromyalgia Based on Pain Neuroscience Education, Exercise Therapy, Psychological Support, and Nature Exposure (NAT-FM): A Pragmatic Randomized Controlled Trial

Mayte Serrat ^{1,2,3} , Míriam Almirall ¹ , Marta Musté ¹, Juan P. Sanabria-Mazo ^{2,4,5,6} , Albert Feliu-Soler ^{2,4,5} , Jorge L. Méndez-Ulrich ^{7,*} , Juan V. Luciano ^{4,5,*}  and Antoni Sanz ^{2,8,*} 

- ¹ Unitat d'Expertesa en Síndromes de Sensibilització Central, Servei de Reumatologia, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain; mserrat@vhebron.net (M.S.); miriamalmirall1974@gmail.com (M.A.); mmuste@vhebron.net (M.M.)
- ² Stress and Health Research Group, Departament de Psicologia Bàsica, Evolutiva i de l'Educació, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain; jp.sanabria@pssjd.org (J.P.S.-M.); a.feliu@pssjd.org (A.F.-S.)
- ³ Escola Universitària de Fisioteràpia, Escoles Universitàries Gimbernat, Universitat Autònoma de Barcelona, Sant Cugat del Vallès, 08174 Barcelona, Spain
- ⁴ Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, 08950 Catalonia, Spain
- ⁵ Teaching, Research, & Innovation Unit—Parc Sanitari Sant Joan de Déu, St. Boi de Llobregat, 08830 Catalonia, Spain
- ⁶ Department of Medicine, International University of Catalonia, C/Josep Trueta s/n, Sant Cugat del Vallès, 08195 Barcelona, Spain
- ⁷ Research Group on Socioeducative Interventions in Childhood and Youth (GRISIJ), Department of Methods of Research and Diagnosis in Education, Faculty on Education, University of Barcelona, 08007 Barcelona, Spain
- ⁸ Sport Research Institute UAB, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain
- * Correspondence: jordi.mendez@ub.edu (J.L.M.-U.); jvluciano@pssjd.org (J.V.L.); antonio.sanz@uab.cat (A.S.); Tel.: +34-93-581-44-98 (J.L.M.-U.); +34-93-640-6350 (ext. 1-2540) (J.V.L.); +34-93-581-31-36 (A.S.)

Received: 4 September 2020; Accepted: 16 October 2020; Published: 18 October 2020



Abstract: A recent study (FIBROWALK) has supported the effectiveness of a multicomponent treatment based on pain neuroscience education (PNE), exercise therapy (TE), cognitive behavioral therapy (CBT), and mindfulness in patients with fibromyalgia. The aim of the present RCT was: (a) to analyze the effectiveness of a 12-week multicomponent treatment (nature activity therapy for fibromyalgia, NAT-FM) based on the same therapeutic components described above plus nature exposure to maximize improvements in functional impairment (primary outcome), as well as pain, fatigue, anxiety-depression, physical functioning, positive and negative affect, self-esteem, and perceived stress (secondary outcomes), and kinesiophobia, pain catastrophizing thoughts, personal perceived competence, and cognitive emotion regulation (process variables) compared with treatment as usual (TAU); (b) to preliminarily assess the effects of the nature-based activities included (yoga, Nordic walking, nature photography, and Shinrin Yoku); and (c) to examine whether the positive effects of TAU + NAT-FM on primary and secondary outcomes at post-treatment were mediated through baseline to six-week changes in process variables. A total of 169 FM patients were randomized into two study arms: TAU + NAT-FM vs. TAU alone. Data were collected at baseline, at six-week of treatment, at post-treatment, and throughout treatment by ecological momentary assessment (EMA). Using an intention to treat (ITT) approach, linear mixed-effects models and mediational models through path analyses were computed. Overall, TAU + NAT-FM was significantly more effective than TAU at posttreatment for the primary and secondary outcomes evaluated, as well as for the process

variables. Moderate-to-large effect sizes were achieved at six-weeks for functional impairment, anxiety, kinesiophobia, perceived competence, and positive reappraisal. The number needed to treat (NNT) was 3 (95%CI = 1.6–3.2). The nature activities yielded an improvement in affective valence, arousal, dominance, fatigue, pain, stress, and self-efficacy. Kinesiophobia and perceived competence were the mediators that could explain a significant part of the improvements obtained with TAU + NAT-FM treatment. TAU + NAT-FM is an effective co-adjuvant multicomponent treatment for improving FM-related symptoms.

Keywords: fibromyalgia; multicomponent treatment; pain neuroscience education; exercise therapy; cognitive behavioral therapy; mindfulness; nature exposure; randomized controlled trial

1. Introduction

Fibromyalgia (FM) is a syndrome that affects around 2% of the general population [1] and has a strong impact on activities of daily living [2]. It usually affects women [3], but some recent studies have reported a prevalence of up to 40% in men due to the use of the 2016 American College of Rheumatology (ACR) diagnostic criteria [4,5]. High direct medical costs and indirect costs of this condition represent a great burden for the healthcare system of developed countries [6].

The etiopathogenesis of FM remains poorly understood, but the sensitization of the central nervous system (CNS) (i.e., central sensitization or CS) involving an imbalance between pain descending inhibitory and facilitatory pathways [3] appears to be involved in both the development and chronification of pain [7]. In the pathogenesis of central sensitization syndromes (SSC) such as FM, the phenomenon of CS is considered to be more relevant than that of peripheral sensitization, although it has been accepted that both can be involved [8]. CS is a broad concept involving a large variety of complex pathophysiological mechanisms [9,10] that represents a challenge for researchers and clinicians in the field of SSC.

The main clinical characteristics of FM include chronic widespread musculoskeletal pain, increased pain sensitivity incorporating allodynia and hyperalgesia, but without a known structural pathology in muscles, tendons, ligaments, or joints. It is usually accompanied by fatigue, sleep problems, paresthesia, joint stiffness, headache, cognitive problems, depression, and/or anxiety disorders [4,11].

Given that FM is a complex multidimensional disease that involves a variety of predisposing factors, a multicomponent approach is usually recommended, combining pharmacological and non-pharmacological treatments [12–15]. Empirical evidence supports the use of multicomponent treatments as the most beneficial interventions for FM patients and it has been claimed that they should be considered as the gold standard [16–18]. Regarding pharmacological treatment, the European League against Rheumatism (EULAR) recommendation for FM patients is to only use medication to control pain and sleep disturbances [19].

Use of the following therapeutic components have received empirical support and are considered to be optimal elements in multicomponent interventional packages: pain neuroscience education (PNE), exercise therapy (ET), cognitive behavioral therapy (CBT), and mindfulness training (MT) [20–27]. A recent randomized controlled trial (RCT) [27], which integrated, for the first time, the aforementioned four therapeutic approaches, PNE, ET, CBT and MT, found moderate to large effect sizes in the improvement of the core FM symptoms.

At the same time, therapeutic programs based on activities in nature have shown promise for improving mental health [28–31] in various clinical populations [32,33]. A growing number of studies suggest that exposure to nature directly produces effects in the affective (positive and negative emotions, and stress) and cognitive (attention, memory, etc.) domains, as well as can upward modulate the beneficial effects of physical activity. Likewise, it has been proposed that practice in a natural context could increase adherence to therapies based on the practice of physical activity (which has been called

“green exercise”). These effects have been also tested in chronic pain patients [34] and those with FM [35]. However, to our knowledge, the synergistic effects of the therapeutic components mentioned above, and nature-based activities have not yet been tested in patients with FM.

Taking this gap in the literature as our starting point, the NAT-FM (acronym for nature activity therapy for FM) study aims to empirically test, for the first time, the impact of combining all the approaches described above, that is, integrating PNE, TE, CBT, MT, and exposure to natural contexts. NAT-FM is rooted on the body of scientific evidence reported in various studies [27,36], assumes a process-based therapy approach [37] and is expected to constitute an add-on therapy conceived as a new generation of therapeutic programs for FM, chronic pain in general, and various health problems, by combining different approaches in natural contexts.

The objective of this RCT was three-fold: (a) to analyze the effectiveness of a 12-week multicomponent treatment based on PNE, TE, CBT, MT, and nature exposure, as an add-on to treatment as usual (TAU) to improve functional impairment (primary outcome), as well as pain, fatigue, anxiety-depression, physical functioning, positive and negative affect, self-esteem, and perceived stress (secondary outcomes), kinesiophobia, pain catastrophizing thoughts, personal perceived competence, and cognitive emotion regulation (process variables) compared with TAU; (b) to preliminarily assess the specific effects of the nature activities included in TAU + NAT-FM; and (c) to examine whether the positive effects of TAU + NAT-FM on primary and secondary outcomes (post-treatment) were mediated through baseline to six-week changes in process variables.

2. Materials and Methods

2.1. Design

A detailed description of the study protocol is provided elsewhere [28]. A 12-week RCT was conducted in which the study participants were randomly allocated to 2 arms (using computer generated numbers): (a) TAU (control group) and (b) TAU + NAT-FM (active group). Data collection was conducted at baseline (pre), after week six of treatment (during), and after (post) treatment completion. Clinical assessments were conducted at pre-established time points: (a) classical structural assessment (CSA): pre, during and post-treatment; and (b) EMA: intrasession (nature activity log). Therefore, this study combines different types of assessments (CSA + EMA) to obtain more precise information about the temporal dynamics of the variables to be evaluated and, specifically, to record the affective and cognitive impact of each nature activity. Before the RCT, a proof of concept [38] of a simplified version of the study protocol was performed in order to assess its feasibility.

This study was conducted in accordance with the ethical standards set forth in the 1964 Declaration of Helsinki and its subsequent amendments. The hospital's Ethics Committee of the University Hospital Vall d'Hebron (UHVH) evaluated and approved the study protocol (PR(AG)120/2018). This RCT was registered at [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov) (NCT04190771) and we have followed the guidelines issued by the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) [39].

2.2. Participants

A total of 169 out of 280 patients with FM who met the selection criteria were recruited by a physical therapist (M.S.) of the Central Sensitivity Syndromes Specialized Unit (CSSSU) at the UHVH from September to November 2019 and the patients participated in the TAU + NAT-FM study between November 2019 and February 2020. As shown in Figure 1, these patients were randomly allocated into two study arms, active group ($n = 84$), and a control group that received only TAU ($n = 85$). The active study arm included four waves of group-based therapy (approximately $n = 21$ per group), that is, all the groups did not receive the interventions and evaluations in the same period due to logistical reasons.

The inclusion criteria were: (a) being adults ≥ 18 years old, (b) meeting the 2010/2011 ACR diagnostic criteria for FM [4,40–42], and (c) agreeing to voluntarily participate in the study. Participants were excluded if: (a) they were already participants in concurrent or past (last year) RCTs and (b)

they reported comorbidity with severe mental disorders or neurodegenerative diseases that would limit their capacity to participate in the study. Patients having a severe mental or neurodegenerative disorder that could make it difficult to follow up any type of group clinical session or physical activity, were not included in the list of candidates to be recruited. Once the list was defined according to this exclusion criterion, a second filtering was carried out excluding patients with a diagnosis of mental health disorder, who may have difficulties in participating in clinical sessions in a natural/outdoor context. This essentially includes patients diagnosed with agoraphobia. In this RCT, no participant was excluded due to this criterion. The CONSORT 2010 flow chart is shown in Figure 1.

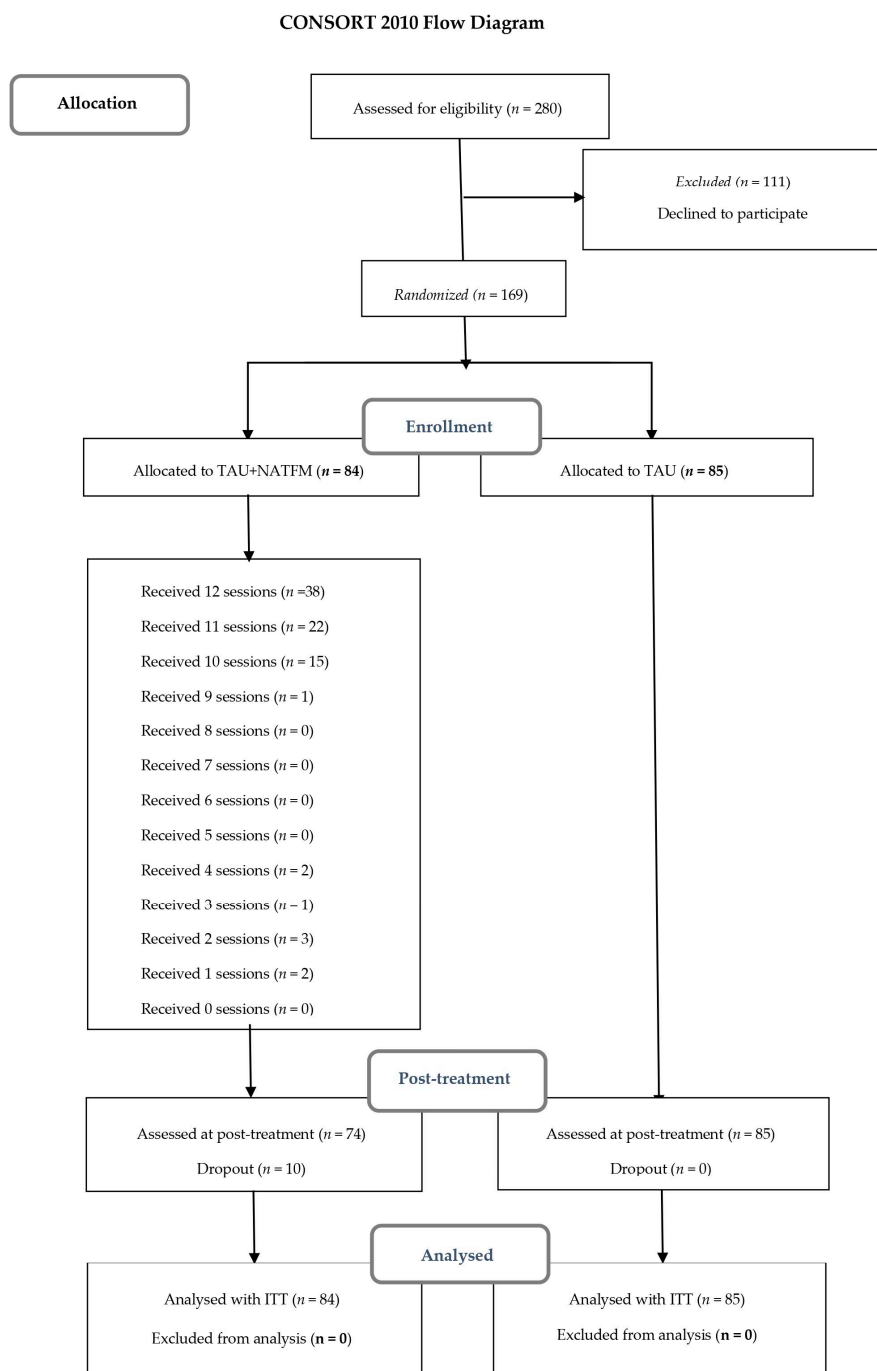


Figure 1. Flowchart of the nature activity therapy for fibromyalgia (NAT-FM) study following the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) statement. ITT, intention-to-treat; $n = 0$ indicates that none of the participants attended the specified number of sessions.

2.3. Procedure

The procedure for recruiting the participants can be found in the study protocol [28]. In brief, all patients were consecutively screened by the physical therapist (M.S.) in the Central Sensitivity Syndromes Specialized Unit (CSSSU) at the UHVH in the context of clinical practice. Those participants who met the inclusion/exclusion criteria were scheduled for a face-to face interview with the principal researcher (M.S.) to provide an overview of the study. Those participants who were interested and agreed to participate signed a written informed consent. Each participant was then assigned to an alphanumeric code list using the Statistical Package for Social Sciences (IBM-SPSS v26, (Armonk, NY, USA) for random allocation to either TAU + NAT-FM or TAU.

2.4. Study Arms

2.4.1. TAU + NAT-FM

The active group received PNE, TE, CBT, MT, and nature exposure. All the sessions were conducted outdoors. The TAU + NAT-FM protocol integrates the FIBROWALK protocol [27], replacing the exercise therapy described there for activities carried out in nature such as Yoga, Nordic walking, photography, and Shinrin Yoku. Tables 1 and 2 provide an updated outline of the TAU + NAT-FM program described elsewhere [27,28].

Table 1. Outline of active group sessions in NAT-FM treatment.

Review Phase (15 min)
<ul style="list-style-type: none"> • Comment on the duties of the previous session. • Review of contents of the previous session.
Main Phase (1 h 40 min)
<ul style="list-style-type: none"> • 20 min Pain Neuroscience Education (PNE). • 40 min Exercise therapy (TE) or Nature Activity (NA) or both (20 min each). • 20 min Cognitive Behavioral Therapy (CBT). • 20 min Mindfulness training (MT)
Sessions:
1. PNE (1,2) + CBT (1) + MT (1)
2. PNE (3,4) + TE (2) + CBT (2, 13–18) + MT (2)
3. PNE (5,6) + TE (2) + CBT (3, 19–23) + MT (3) + NA (3)
4. PNE (7,8) + TE (4) + CBT (4, 24–28) + MT (4)
5. PNE (9,10) + TE (4) + CBT (5, 15–28) + MT (5) + NA (3)
6. PNE (11) + TE (2) + CBT (6, 29–34) + MT (6) + TE (4)
7. PNE (12) + TE (4) + CBT (7,8, 35–40) + MT (7,8) + NA (5)
8. PNE (13) + TE (4) + CBT (9, 41–44) + MT (9) + NA (3)
9. PNE (14) + TE (2) + CBT (10, 45–48) + MT (10)
10. Family Session (PNE 1–16) + NA (3)
11. PNE (15) + TE (4) + CBT (11, 47–48) + MT (11) + NA (5)
12. PNE (16) + TE (4) + CBT (12, 18, 28, 34, 40, 48) + MT (12)
Homework (5 min)
<ul style="list-style-type: none"> • TE (1): first month once per week, second month twice per week, and third month three times per week. • Cognitive (related to CBT and MT) and physical tasks to do at home to increase the patient's resistance involving a constant challenge for them.

Note: The numbers in parentheses from 1 to 16 of pain neuroscience education (PNE), from 1 to 48 of CBT, from 1 to 5 of TE/NA and from 1 to 12 of mindfulness training (MT) are explained on Table 2. The exercise therapy was designed following the recommendations of the American College of Sports Medicine (ACSM) and was performed following the same procedures described elsewhere (Serrat 2020). TE/NA, therapeutic exercise with nature exposition.

The TAU + NAT-FM sessions were carried out once per week (2 h) for 12 consecutive weeks and were run in four groups arranged in a series. The sessions were directed by M.S., who is the physiotherapist of the CSSU of Vall d'Hebron University Hospital, and also a psychologist and sports technician with the required legal qualifications and extensive training for conducting the correct execution of this treatment. M.S. also had the help of a FM patient who had previously successfully completed the FIBROWALK program and joined the groups to explain her experience and to motivate them to maintain adherence to the therapy.

Patients of this intervention arm were requested for maintaining the prescribed drugs adjusted to their own symptomatic profile, and therefore to not change their medication regimen throughout the three-month period.

Table 2. Steps of the multicomponent treatment: PNE, exercise therapy, cognitive behavioral therapy (CBT), mindfulness and nature exposure.

Pain Neuroscience Education (PNE)	
1.	Disassembling beliefs.
2.	Danger signals: modulation and modification.
3.	Concept of pain, fatigue, and pain system.
4.	Concept of central nervous system and central sensitization. The role of the brain.
5.	Acute vs. Chronic Pain: The purpose of acute pain and how it originates in the nervous central system (CNS).
6.	Pain vs. damage.
7.	Pain neuromatrix theory and representation of the virtual body.
8.	Nociception, nociceptors, action potential, peripheral sensitization, and synapses.
9.	Ascending and descending inhibitory pathways, spinal cord.
10.	Relationship with attention, perception, pain cognitions, and pain behaviors.
11.	Allodynia and hyperalgesia, hypersensitivity of nervous central system.
12.	Pain memory, pain perception, and autoimmune evaluation error.
13.	Relationship with stress. Etiology.
14.	Neuroplasticity and how the pain becomes chronic.
15.	Relationship with emotions.
16.	Re-education, gradual activity, and exercise therapy.
Exercise Therapy (TE)/Nature Activities (NA) Used to Work the Cognitive Targets	
1.	TE: Hiking *
2.	TE: Yoga **
3.	NA: Photography
4.	TE: Nordic Walking **
5.	NA: Shinrin Yoku ***

Table 2. Cont.

Cognitive Behavioral Therapy (CBT)	
General Issues:	
1.	Relaxation and breathing.
2.	Modulating factors of pain.
3.	Catastrophizing and fear of movement.
4.	Painful experiences: confrontation.
5.	Vital values and setting goals.
6.	Organization of time.
7.	Sleep patterns.
8.	Sexual issues.
9.	Handling of attention.
10.	Cognitive restructuring.
11.	Emotional regulation and assertiveness.
12.	Troubleshooting.
Cognitive Targets:	
Positive affect	
13.	Understand the concept of positive emotions.
14.	Recognize the relationship between positive emotions, pain, and fatigue.
15.	Recognize the importance of actively searching for sources of positive emotions.
16.	Identify sources of positive emotions in the context of the sessions.
17.	Learn to pay attention to stimuli/conditions that generate positive emotions.
18.	Transfer: How to work positive affect in day life.
Self-efficacy	
19.	Understand the concept of self-efficacy.
20.	Recognize the relationship between self-efficacy, pain, and fatigue.
21.	Recognize the importance of adapting self-efficacy to real capacity.
22.	Become aware of the process of self-efficacy elaboration.
23.	Recognize the dynamics of self-efficacy.
24.	Identify the sources of self-efficacy.
25.	Identify the biases in the creation of self-efficacy.
26.	Learn how to stop and replace the biases in the creation of self-efficacy.
27.	Relationship between self-efficacy and self-esteem.
28.	Transfer: How to work self-efficacy in day life.
Negative affect	
29.	Understand the concept of negative emotions.
30.	Recognize the relationship between negative emotions, pain, and fatigue.
31.	Recognize the adaptive function of negative emotions
32.	Assess the importance of emotional regulation to reduce negative emotions
33.	Learn to pay attention to the stimuli/conditions that generate negative emotions
34.	Transfer: How to reduce negative affect to everyday life.
Catastrophic thinking	
35.	Understand the concept of catastrophism.
36.	Recognize the relationship between catastrophism, pain, and fatigue.
37.	Learn to recognize the catastrophic thoughts.
38.	Learn to pay attention to the catastrophic thoughts
39.	Learn to stop and replace the catastrophic thoughts.
40.	Transfer: How to work catastrophism on an everyday basis.
Emotional regulation	
41.	Understand the concept of emotional regulation.
42.	Recognize the relationship between emotional regulation, pain, and fatigue.
43.	Identify the 9 types of cognitive regulation of emotions.
44.	Identify the relationship between emotional regulation, pain, and fatigue.
45.	Learn to pay attention to emotional regulation.
46.	Learn to identify the type of emotional regulation usually employed in day life.
47.	Learn to stop and subtract inappropriate emotional regulation for a proper one.
48.	Transfer: How to work emotional regulation in everyday life.

Table 2. Cont.

Mindfulness Training (MT)	
1.	An Introduction to Body Scanning.
2.	Elementary Awareness.
3.	Sitting Practice and introduction to Yoga.
4.	Mindfulness and the Brain.
5.	Mindfulness and communication: guilt, empathy, and conflict management.
6.	Responding vs. reacting.
7.	Dig deeper into personal practice.
8.	Mindfulness and Compassion: Strength vs. Cooperation.
9.	Stress Management.
10.	Thoughts Management.
11.	Management of difficult emotions or feelings.
12.	Dig deeper into personal practice.

Note: * Hiking is a homework assignment to do as an exercise therapy with cognitive targets; ** hiking, yoga and Nordic walking has been done as an exercise therapy following the same procedures described elsewhere [27]; *** Shinrin Yoku is understood as mindfulness in a natural context.

2.4.2. TAU

In the present study usual care was based on basic education of the disease, advice on aerobic exercise and pharmacological treatment adjusted to the personal picture of each patient that basically consisted of duloxetine (30–60 mg/day) or amitriptyline (25 mg/day), pregabalin (150–300 mg/day) or tramadol at low doses, in monotherapy or combination... In the present study, we asked the patients to not change their medication regimen throughout the three-month period. For ethical reasons, we provided some complementary unstructured advice on PNE and aerobic exercise adapted to the physical capacities of the patients at the beginning of the study. Therefore, this might be regarded as slightly “enriched” usual care. Patients in the control group were placed on a waiting list to be recruited for the next TAU + NAT-FM treatment at the end of the present RCT (three months).

2.5. Outcome Measures

2.5.1. Classical Structural Assessment (CSA) at Specific Time Points

Primary Outcome

The fibromyalgia impact questionnaire revised (FIQR) [43] was used to measure functional impairment during the last week. This instrument consists of three dimensions: physical dysfunction (scores from 0 to 30), overall impact (scores from 0 to 20), and intensity of the symptoms (scores from 0 to 50). Higher scores indicate greater impairment. The Spanish version shows adequate internal consistency (Cronbach’s $\alpha = 0.93$) [44–46].

Secondary Outcomes

The visual analog scale (VAS) [43] was used to measure fatigue and pain, with scores ranging from 0 to 10. Higher scores are taken to indicate greater impairments due to fatigue and pain, respectively.

The hospital anxiety and depression scale (HADS) [47] was used to quantify the severity of anxiety and depression symptoms. It consists of two dimensions (anxiety and depression) of 7 items each, with a four-point Likert scale. Total scores of each scale, HADS-A and HADS-D, range from 0 to 21. Higher scores indicate greater symptom severity. The Spanish version shows adequate internal consistency for HADS-A (Cronbach’s $\alpha = 0.83$) and for HADS-D ($\alpha = 0.87$) [48].

The physical functioning component of the 36-item short form survey (SF-36) [49] was used to assess physical function. This dimension comprises a total of 10 items, with a three-point Likert scale. Total scores are transformed in order to range from 0 to 100. Higher scores indicate better physical functioning. The Spanish version shows adequate internal consistency (Cronbach’s $\alpha = 0.94$) [50].

The positive affect and negative affect schedule (PANAS) [51] was used to evaluate affect. It has two dimensions (positive affect and negative affect) of 10 items each, answered on a 5-point Likert scale. Higher scores indicate a greater presence of specific affectivity. The Spanish version presents adequate internal consistency for PANAS-PA (Cronbach's $\alpha = 0.92$) and for PANAS-NA (Cronbach's $\alpha = 0.88$) [52].

The Rosenberg self-esteem scale (RSES) [53] was used to measure self-esteem. This instrument consists of 10 items that are answered on a four-point Likert scale. The total scores of each scale range from 10 to 40. Higher scores indicate higher self-esteem. The Spanish version has adequate internal consistency (Cronbach's $\alpha = 0.87$) and acceptable test-retest reliability ($r = 0.72$ to 0.74) [54].

The perceived stress scale (PSS-4) [55] was used to evaluate the perceived stress during the last month. In this study the short four-item version was employed, which is answered on a five-point Likert scale; therefore, total scores can vary from 0 to 16. Higher scores indicate higher perceived stress. The Spanish version shows acceptable internal consistency (Cronbach's $\alpha = 0.77$) [56].

Process Variables

The Tampa scale for kinesiophobia (TSK) [57] was used to measure fear of pain and movement. This scale consists of 11 items, which are answered on a four-point Likert scale. Total scores of each scale range from 11 to 44. Higher scores are taken to indicate greater fear of pain and movement. The Spanish version has adequate internal consistency (Cronbach's $\alpha = 0.79$) [58].

The pain catastrophizing scale (PCS) [59] was used to evaluate pain catastrophizing thoughts. This scale consists of three dimensions (rumination, magnification, and helplessness), with 13 items that are answered on a five-point Likert scale, and total scores ranging from 0 to 52. Higher scores indicate greater catastrophic thinking. The Spanish version shows adequate internal consistency (Cronbach's $\alpha = 0.79$) and acceptable test-retest reliability ($r = 0.84$) [60].

The personal perceived competence scale (PPCS) [61] was used to measure perceived competence. This scale consists of 8 items that are answered on a six-point Likert scale. Total scores of each scale range from 8 to 48. Higher scores indicate greater perceived competence. The Spanish version shows adequate internal consistency (Cronbach's $\alpha = 0.83$) [62].

The cognitive emotion regulation questionnaire (CERQ) [63] was used to assess individual differences in the cognitive regulation of emotions. This study used the short 18-item version. Responses were given on a five-point Likert scale (from 1 = almost never to 5 = almost always). Higher scores indicate higher frequency of use of each cognitive strategy. The Spanish version shows adequate internal consistency (Cronbach's α s ranging from 0.77 to 0.93) and acceptable test-retest reliability (r ranging from 0.60 to 0.85) [64].

2.5.2. Ecological Momentary Assessment (EMA)

The ecological momentary assessment (EMA) is a longitudinal, prospective research methodology that evaluates daily the variables of interest in real time and in a real context [65]. This methodology shows high reliability and validity [66], and in clinical research it is of special interest for the continuous assessment of the processes moderating the effectiveness of the interventions. It is also employed to evaluate the dynamics of the transfer and generalization of the effect of therapeutic sessions to the daily life of patients [67]. Its use as a complementary evaluation of psychological processes in clinical studies has recently increased thanks to the universalization of smartphones and apps. EMA was used to explore the effect of the different activities included in the TAU + NAT-FM treatment, assessing the specific short-term impact of each activity in terms of transferring the treatment effects to daily life. The intra-session assessments were conducted before and after each of the treatment sessions.

2.6. Statistical Analysis

In order to detect potential differences in sociodemographic and baseline clinical characteristics, we applied the χ^2 test with continuity correction (or the two-sided Fisher exact test when appropriate) for categorical data and the student-Fisher *t*-test for continuous variables.

The main between-group analysis to assess the treatment effect was conducted on an intention-to-treat (ITT) basis, assuming data were missing at random. Linear mixed models were applied with maximum likelihood regression to account for the correlation between repeated measures for each individual. Multiple imputation has been reported to be unnecessary when computing linear mixed models [65]. Regression coefficients were calculated along with the respective 95% confidence intervals (95% CIs) for each group \times time interaction. Effect sizes were reported using Cohen's *d* for each pair comparison, using the pooled baseline SD to weight the differences in the pre-post mean values and to correct for the population estimate [66]. Separate models were estimated for each secondary outcome using the same strategy. The Benjamini–Hochberg correction test was applied to detect false discovery when performing multiple comparisons, since this test has been reported to overcome some limitations of other similar tests [66].

To further assess the clinical significance of improvements in the primary outcome (i.e., FIQR), we classified the sample into two categories: responders vs. non-responders to treatment. A responder is a patient that had decreased their FIQR posttreatment score by at least 20% in comparison with their baseline assessment [43]. This classification was later used to compute the number needed to treat (NNT), which refers to the estimated number of patients that should be treated with the new proposed intervention (i.e., TAU + NAT-FM) compared with the control group for obtaining 1 additional responder. The NNT was calculated along with a 95% CI.

To preliminarily assess the effect of the various activities included in TAU + NAT-FM (i.e., yoga, Nordic walking, nature photography, and Shinrin Yoku), paired-sample student-Fisher's *t*-tests were conducted for each activity, analyzing the change produced in affective valence, arousal, dominance, fatigue, pain, stress and self-efficacy after practicing the activity.

Finally, we also examined whether the effects of TAU + NAT-FM on primary and secondary outcomes (post-treatment) were mediated through baseline to six-week changes in process variables (i.e., TSK, PCS, PPCS, and CERQ). We computed bivariate Pearson correlations between the baseline to six-week change in the process variables and the pretreatment to posttreatment change in the outcomes in order to detect potential significant relationships. In those cases in which more than two changes in process variables presented significant correlations with changes in clinical outcomes, only the two highest correlations were selected to ensure sufficient statistical power. We explored the direct and indirect associations between the treatment condition (TAU + NAT-FM vs. TAU as independent variable), TSK, PCS, PPCS, and CERQ subscales (mediators), and primary and secondary outcomes (dependent variables) using path analyses. Only data from participants with no missing data were used for this analysis (sample of completers). Regression coefficients (*B*) of bias-corrected bootstrapped indirect effects were calculated, as well as the corresponding SEs and 95% CIs [68].

Data analyses were computed using IBM-SPSS v26 and MPlus v7 (<https://www.statmodel.com/>). A 5% significance level was adopted in all two-tailed tests.

3. Results

3.1. Baseline Sociodemographic and Clinical Characteristics of the Groups

As can be seen in Table 3, no significant between-group differences were found in terms of sociodemographic variables (all $p \geq 0.08$). The patients were female (99%), middle-aged (mean \pm SD, 54 ± 9), and slightly overweight (body mass index, BMI: mean \pm SD, 27 ± 6) and they were able to recall being ill for approximately 18 years. Most patients 59% were married or living with a partner, 63% lived accompanied, 50% had completed secondary studies, 50% were in paid employment, and 50% were processing some kind of disability certification at baseline. In relation to comorbidity, 85% had

chronic fatigue, 32% multiple chemical sensitivity, 46% irritable bowel syndrome, and 58% migraines. Finally, 40% of the participants were taking more than two medications.

Table 3. Demographic characteristics of treatment as usual (TAU) + NAT-FM and TAU participants.

	TAU + NAT-FM (n = 84)	TAU (n = 85)	t/ χ^2	p
General measures				
Gender, n of women (%)	82 (97.60)	85 (100)	0.74	0.39
Age, M (SD)	54.12 (8.62)	53.15 (9.06)	0.32	0.57
BMI (kg/m ²), M (SD)	27.65 (5.49)	26.75 (5.75)	0.48	0.62
Years of illness, M (SD)	19.61 (11.99)	16.75 (9.74)	2.92	0.08
Married or in couple, n (%)	57 (67.8)	43 (50.6)	10.41	0.34
Cohabiting, n (%)	38 (44.2)	69 (81.2)	1.84	0.39
Secondary studies, n (%)	38 (45.3)	46 (54.7)	7.45	0.15
Labor assets, n (%)	43 (52.0)	40 (48.0)	18.52	0.09
Accreditation of disability in process, n (%)	30 (36.0)	54 (64.0)	1.13	0.29
Comorbidity with CSS, f (%)				
Chronic fatigue	71 (84.6)	72 (85.3)	0.32	0.59
Multiple chemical sensitivity	30 (35.8)	25 (29)	1.72	0.17
Irritable bowel syndrome	38 (45.9)	39 (46.3)	0.08	0.70
Migraines	50 (59)	49 (57.8)	0.07	0.92
Medication, f (%)				
Mix of more than two medications	27 (32.9)	41 (47.7)	4.71	0.41

Note: The values represent means (M) and standard deviation (SD) or frequency (n) and percentages (%), in their respective order of presentation. BMI = body mass index. Significant values ($p < 0.05$) should be shown in bold. There are no statistically significant group differences. CSS, central sensitization syndromes.

In the control intervention group (TAU + NAT-FM), there were 10 dropouts (11.7%), whilst in the control group (TAU) there were none. Therefore, only 5.9% of the total sample withdrawn from the study. When comparing baseline differences between dropouts and non-dropouts in terms of sociodemographic and clinical variables, non-statistical differences were found.

3.2. Effects on Functional Impairment (Primary Outcome)

Descriptive statistics and between-group analyses for the FIQR data as the primary outcome of this study are displayed in Table 4. In comparison with TAU, patients assigned to TAU + NAT-FM achieved a significantly greater reduction in functional impact, showing considerable effects after six weeks of treatment ($d = 1.13$) and at posttreatment ($d = 1.83$). These effects remained statistically significant after the Benjamini–Hochberg correction test was applied.

Table 4. Descriptive statistics and between-group analyses for primary and secondary outcomes (intention to treat (ITT) approach).

	TAU M (SD)	TAU + NAT-FM M (SD)	TAU vs. NAT-FM		
			d	t (p)	B (95% CI)
Primary outcome					
FIQR (0–100) *					
Baseline	73.21 (14.72)	73.07 (13.79)			
6 weeks	69.68 (13.36)	58.78 (18.70)	1.13	−5.29 (<0.001)	−10.96 (−15.04 to −6.88)
Post-treatment	69.18 (17.88)	50.69 (18.05)	1.83	−8.16 (<0.001)	−18.07 (−22.43 to −13.72)
Secondary outcomes					
VAS PAIN (0–10) *					
Baseline	7.80 (1.61)	7.74 (1.52)			
6 weeks	7.52 (1.59)	6.78 (1.99)	0.66	−3.02 (0.003)	−0.77 (−1.28 to −0.27)
Post-treatment	7.47 (1.79)	5.60 (1.98)	5.62	−6.53 (<0.001)	−1.79 (−2.33 to −1.25)
VAS FATIGUE (0–10) *					
Baseline	7.76 (1.91)	7.61 (1.89)			
6 weeks	7.32 (2.09)	5.98 (2.10)	0.77	−3.10 (0.002)	−1.26 (−2.06 to −0.46)
Post-treatment	7.08 (2.34)	5.58 (2.00)	0.93	−3.87 (<0.001)	−1.53 (−2.31 to −0.75)
HADS-A (0–21) *					
Baseline	13.13 (4.22)	13.95 (3.80)			
6 weeks	12.35 (4.07)	11.03 (4.25)	0.99	−4.52 (<0.001)	−2.20 (−3.16 to −1.24)
Post-treatment	12.68 (4.63)	10.16 (4.19)	1.59	−7.08 (<0.001)	−3.51 (−4.48 to −2.53)
HADS-D (0–21) *					
Baseline	11.49 (4.64)	11.27 (3.71)			
6 weeks	11.22 (5.02)	9.66 (4.47)	0.49	−2.23 (0.027)	−1.10 (−2.07 to −0.13)
Post-treatment	11.67 (5.18)	8.18 (4.42)	1.45	−6.40 (<0.001)	−3.37 (−4.41 to −2.34)
SF-36 (0–100) *					
Baseline	26.04 (18.11)	27.03 (18.85)			
6 weeks	28.24 (17.38)	35.09 (20.47)	0.53	2.41 (0.017)	5.51 (1.00 to 10.02)
Post-treatment	25.07 (15.86)	43.42 (20.92)	1.59	7.01 (<0.001)	17.15 (12.34 to 21.96)
PANAS-PA (0–50) *					
Baseline	12.26 (4.38)	11.95 (5.79)			
6 weeks	12.20 (4.30)	12.81 (5.39)	0.19	1.00 (0.319)	0.79 (−0.77 to 2.35)
Post-treatment	13.01 (4.03)	14.11 (4.28)	0.40	2.07 (0.039)	1.68 (0.08 to 3.27)
PANAS-NA (0–50) *					
Baseline	14.34 (5.81)	13.84 (6.08)			
6 weeks	13.94 (5.13)	13.22 (4.83)	0.13	−0.37 (0.714)	−0.29 (−1.87 to 1.28)
Post-treatment	14.95 (4.50)	13.12 (4.24)	0.28	−1.38 (0.167)	−1.14 (−2.75 to 0.48)
RSES (10–40) *					
Baseline	15.41 (3.57)	16.03 (3.36)			
6 weeks	15.48 (2.57)	16.60 (2.70)	0.37	1.23 (0.219)	0.68 (−0.40 to 1.75)
Post-treatment	16.25 (3.45)	16.53 (2.25)	0.03	−0.24 (0.809)	−0.13 (−1.20 to 0.94)
PSS (0–16) *					
Baseline	8.88 (2.15)	8.93 (2.31)			
6 weeks	8.81 (1.90)	7.91 (1.87)	0.43	−1.88 (0.062)	−0.77 (−1.57 to 0.04)
Post-treatment	8.88 (2.20)	8 (1.87)	0.37	−1.66 (0.098)	−0.67 (−1.47 to 0.12)

Note: Mean and SD are not adjusted. When the Benjamini–Hochberg correction was applied to correct for multiple comparisons, the following effects were not statistically significant: positive affect and negative affect schedule (PANAS) positive ($p = 0.059$). The number of participants varied across assessment periods due to dropouts (see flow chart). Significant values ($p < 0.05$) are shown in bold. * The baseline level of the variable is a significant covariate in the model. B, regression coefficients; CI, confidence interval; d, Cohen's d as an effect size measure; ITT, intention-to-treat; NAT-FM; TAU, treatment-as-usual.

3.3. Effects on Pain, Fatigue, Anxiety-Depression, Physical Functioning, Positive and Negative Affect, Self-Esteem, and Perceived Stress (Secondary Outcomes)

Patients that received TAU + NAT-FM showed a significant reduction in self-reported pain compared with TAU. Moderate effects were found at 6 weeks ($d = 0.66$) and large effects at posttreatment

($d = 5.62$). Similar patterns were observed in depressive symptomatology after 6 weeks of treatment ($d = 0.49$) and at posttreatment ($d = 1.45$) and in physical functioning at 6 weeks ($d = 0.53$) and at posttreatment ($d = 1.45$). For the other secondary outcomes, a large effect of TAU + NAT-FM was found in comparison with TAU for fatigue at 6 weeks ($d = 0.77$) and at posttreatment ($d = 0.93$) and for anxiety at 6 weeks ($d = 0.99$) and at posttreatment ($d = 1.59$). The effects of all of these secondary outcomes remained statistically significant after the Benjamini–Hochberg correction test was applied. We found a small significant effect of TAU + NAT-FM compared with TAU for positive affect at posttreatment ($d = 0.40$). This effect became marginally significant after computing the Benjamini–Hochberg correction test. There were no statistically significant differences for the other variables or measurement times.

3.4. Effects on Kinesiophobia, Pain Catastrophizing, Personal Perceived Competence, and Cognitive Emotion Regulation (Process Variables)

Descriptive statistics and between-group analyses for the process variables are displayed in Table 5. TAU + NAT-FM achieved a significantly greater reduction than TAU for kinesiophobia, with large effects at both 6 weeks of treatment ($d = 1.18$) and at posttreatment ($d = 2.20$). The same patterns were observed in pain catastrophizing at 6 weeks ($d = 1.21$) and at posttreatment ($d = 2.03$), in personal perceived competence at 6 weeks ($d = 0.72$) and posttreatment ($d = 1.20$) and in positive reappraisal (CERQ) at 6 weeks ($d = 0.72$) and posttreatment ($d = 1.42$). Moderate effects of TAU + NAT-FM compared with TAU were found after 6 weeks of treatment for refocusing (CERQ) ($d = 0.52$) and planning (CERQ) ($d = 0.58$), finding large effects at posttreatment for the same outcomes, i.e., refocusing (CERQ) ($d = 0.99$) and planning (CERQ) ($d = 0.83$). For the other process variables, a small effect of TAU + NAT-FM was observed in comparison with NAT for acceptance (CERQ) at 6 weeks ($d = 0.47$) and moderate effects were found at posttreatment for both acceptance (CERQ) ($d = 0.53$) and perspective taking (CERQ) ($d = 0.71$). The effects of all of these secondary outcomes remained statistically significant after the Benjamini–Hochberg correction test was applied. A small effect of TAU + NAT-FM in comparison with TAU was found in catastrophizing (CERQ) at 6 weeks ($d = 0.47$) and at posttreatment ($d = 0.85$), although these latter effects became only marginally significant after applying the Benjamini–Hochberg correction test.

3.5. Number Needed to Treat

Thirty-eight patients in the TAU + NAT-FM group (66.7%) reached the status of responder (i.e., showed a decrease in their FIQR total score by at least 20% in comparison with baseline assessment), whilst only 15 patients in the TAU condition (20%) achieved this status. One patient (1.3%) from the active group showed a reduction of more than 70% in the FIQR scale and a total of 6 patients (8.1%) from this group showed a reduction of more than 60%.

The absolute risk reduction (ARR) in TAU + NAT-FM in comparison with TAU was 46.7% (95% CI = 31.4 to 61.9), with NNT = 3 (95% CI = 1.6–3.2), meaning that 3 patients would need to be treated with TAU + NAT-FM for one of them to become a responder, which would otherwise have not been possible in the TAU group.

The responder group showed significantly higher scores with a small effect size (Cohen's $d \leq 0.49$) in BMI (non-responders: 26.22 ± 5.91 ; responders: 28.25 ± 5.31), age (non-responders: 51.11 ± 9.31 ; responders: 55.87 ± 6.81), years of illness (non-responders: 16.30 ± 8.98 ; responders: 21.66 ± 12.49), and in perspective taking (CERQ) (non-responders: 4.91 ± 2.05 ; responders: 5.94 ± 2.34). The non-responder group reported significantly higher scores with a small effect size (Cohen's $d \leq 0.43$) in anxiety (non-responders: 14.16 ± 3.88 ; responders: 12.45 ± 4.06), depression (non-responders: 12.38 ± 4.21 ; responders: 10.66 ± 4.36), and pain catastrophizing thoughts (non-responders: 30.54 ± 11.34 ; responders: 25.50 ± 12.66). There were no significant differences between groups in terms of any other sociodemographic or clinical variables.

Table 5. Descriptive statistics and between-group analyses for process variables (ITT approach).

	TAU M (SD)	TAU+NAT-FM M (SD)	TAU vs. TAU+NAT-FM		
			d	t (p)	B (95% CI)
TSK (11–44) *					
Baseline	29.92 (7.58)	29.23 (7.40)			
6 weeks	25.59 (6.46)	21.36 (6.83)	1.18	−5.35 (<0.001)	−4.73 (−6.47 to −2.98)
Post-treatment	28 (7.44)	17.95 (4.97)	2.2	−9.65 (<0.001)	−9.15 (−11.01 to −7.28)
PCS (0–52) *					
Baseline	27.72 (12.65)	27.04 (11.33)			
6 weeks	26.72 (13.25)	17.83 (9.56)	1.21	−5.53 (<0.001)	−7.30 (−9.90 to −4.70)
Post-treatment	27.49 (13.35)	13.53 (8.87)	2.03	−8.93 (<0.001)	−12.56 (−15.33 to −9.80)
PPCS					
Baseline	25.05 (7.84)	23.77 (7.98)			
6 weeks	25.35 (8.22)	27.50 (8.08)	0.72	3.44 (0.001)	3.73 (1.59 to 5.86)
Post-treatment	24.57 (8.50)	28.67 (8.62)	1.2	5.47 (<0.001)	6.17 (3.95 to 8.38)
CERQ Acceptance (0–20) *					
Baseline	6.46 (2.33)	6.19 (2.27)			
6 weeks	6.28 (2.37)	7.02 (2.12)	0.47	2.28 (0.023)	0.93 (0.13 to 1.73)
Post-treatment	6.77 (2.28)	7.47 (2.15)	0.53	2.52 (0.012)	1.04 (0.23 to 1.84)
CERQ Self-blame (0–20) *					
Baseline	5.14 (2.39)	4.47 (2.26)			
6 weeks	4.63 (2.01)	4.24 (2.09)	0.12	1.14 (0.256)	0.40 (−0.29 to 1.08)
Post-treatment	4.43 (2.13)	3.74 (1.96)	0.14	0.03 (0.980)	0.01 (−0.68 to 0.70)
CERQ Rumination (0–20) *					
Baseline	6.45 (2.33)	5.89 (2.11)			
6 weeks	5.80 (2.21)	5.36 (2.06)	0.03	0.30 (0.763)	0.11 (−0.60 to 0.82)
Post-treatment	5.84 (2.48)	4.70 (2.10)	0.47	−1.60 (0.110)	−0.59 (−1.32 to 0.13)
CERQ Refocusing (0–20) *					
Baseline	4.48 (1.94)	4.26 (1.92)			
6 weeks	4.70 (1.99)	5.19 (2.11)	0.52	2.50 (0.013)	0.80 (0.17 to 1.42)
Post-treatment	4.77 (2.13)	5.82 (2.20)	0.99	4.49 (<0.001)	1.47 (0.83 to 2.11)
CERQ Planning (0–20) *					
Baseline	5.58 (2.11)	5.41 (2.20)			
6 weeks	5.63 (2.17)	6.38 (2)	0.58	2.71 (0.007)	0.98 (0.27 to 1.70)
Post-treatment	5.28 (2.23)	6.40 (2.11)	0.83	3.76 (<0.001)	1.38 (0.65 to 2.11)
CERQ Positive reappraisal (0–20) *					
Baseline	5.12 (2.11)	4.96 (2.42)			
6 weeks	4.80 (1.77)	6.07 (2.26)	0.92	4.17 (<0.001)	1.44 (0.76 to 2.11)
Post-treatment	4.67 (2.23)	6.42 (2.28)	1.42	6.27 (<0.001)	2.19 (1.50 to 2.87)
CERQ Perspective (0–20) *					
Baseline	5.45 (2.25)	5.45 (2.23)			
6 weeks	5.52 (2.08)	6.03 (2.14)	0.17	0.79 (0.431)	0.27 (−0.40 to 0.93)
Post-treatment	5.23 (1.95)	6.46 (2.51)	0.71	3.15 (0.002)	1.12 (0.42 to 1.81)
CERQ Catastrophizing (0–20) *					
Baseline	5.34 (2.37)	5.27 (2.17)			
6 weeks	4.87 (2.07)	4.09 (1.83)	0.47	−2.04 (0.043)	−0.65 (−1.27 to −0.02)
Post-treatment	5.04 (2.21)	3.70 (1.72)	0.85	−3.64 (<0.001)	−1.18 (−1.82 to −0.54)
CERQ Blame others (0–20) *					
Baseline	3.45 (2.16)	3.42 (2.20)			
6 weeks	3.20 (1.65)	2.97 (1.62)	0.14	−1.23 (0.219)	−0.34 (−0.88 to 0.20)
Post-treatment	3.20 (1.70)	3.02 (1.72)	0.11	−0.50 (0.620)	−0.14 (−0.69 to 0.41)

Note: Mean and SD are not adjusted. When the Benjamini–Hochberg correction was applied to correct for multiple comparisons, the following effects were not statistically significant: CERQ catastrophizing ($p = 0.063$). The number of participants varied across assessment periods due to dropouts (see flow chart). Significant values ($p < 0.05$) are shown in bold. * The baseline level of the variable is a significant covariate in the model. B, regression coefficients; CI, confidence interval; d, Cohen's d as an effect size measure; ITT, intention-to-treat; NAT-FM; TAU, treatment-as-usual; TSK, Tampa scale for kinesiophobia; PCS, pain catastrophizing scale; PPCS personal perceived competence scale; CERQ, cognitive emotion regulation questionnaire.

3.6. Effects of the Different Activities Included in TAU + NAT-FM Treatment: Intra-Session Assessments (EMA)

To explore the effect of the different activities included in the TAU + NAT-FM treatment (i.e., yoga, Nordic walking, nature photography, and Shinrin Yoku), we analyzed, for each activity, the change produced in affective valence, arousal, dominance, fatigue, pain, stress, and self-efficacy after practicing the activity. The results are displayed in Figure 2.

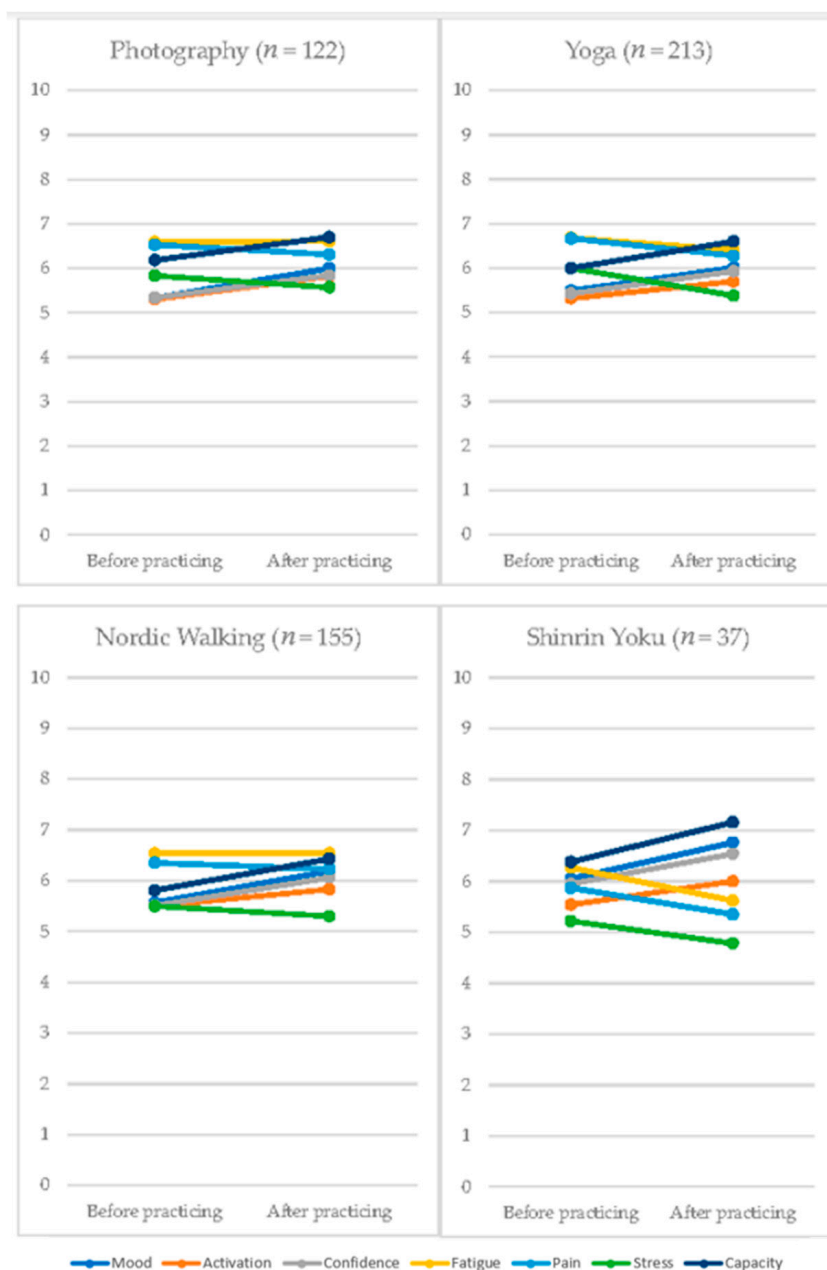


Figure 2. Effect of the different activities included in NAT-FM treatment: intra-session assessments (EMA). Note: all p values < 0.05 except for fatigue in photography ($p = 0.92$), and fatigue ($p = 0.95$) and pain ($p = 0.15$) in Nordic walking. NAT-FM, nature activity therapy for fibromyalgia.

After practicing Nordic walking, the patients reported an improvement in affective valence, arousal, dominance, stress and self-efficacy (all p values < 0.05), except for pain and fatigue. After yoga, the patients showed an improvement in all variables analyzed (all p values < 0.05). Photography was associated with improvements in all variables (all p values < 0.05), except fatigue. And Shinrin Yoku, like yoga, produced an improvement in all variables analyzed.

3.7. The Role of Kinesiophobia, Pain Catastrophism, Perceived Competence, and Cognitive Emotion Regulation Strategies as Treatment Mediators

We computed bivariate correlational analyses between pre–posttreatment differences in the primary and secondary outcomes and baseline to 6-week changes in the process variables within the TAU + NAT-FM group (Supplementary Table S1) following the model drawn in the Figure 3. The path analysis results are detailed in Table 6 and illustrated in Figure 2.

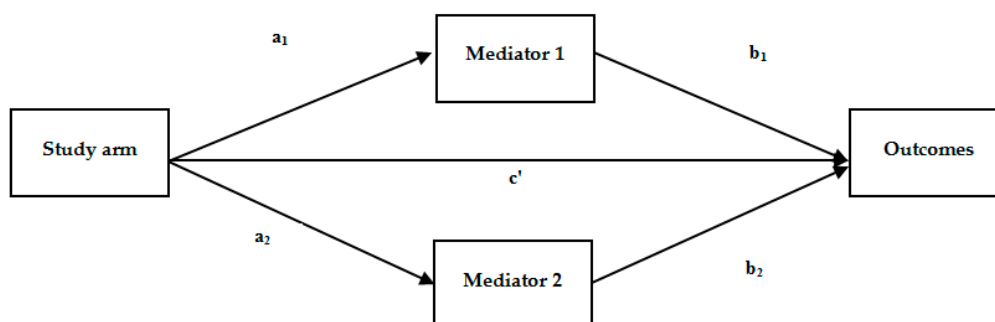


Figure 3. Multiple mediational model with two mediators (generic example). When the relationship between study arm and outcome is explained by the mediators (Mediator 1 and Mediator 2), it is called full mediational model. Furthermore, the model is consistent with partial mediation when the study arm still has a direct effect on outcome after including the mediators.

Two of the 10 tested path models did not show a partial or total mediation effect. Some of the 8 models with significant mediational effects (i.e., Fatigue, HADS-D, PANAS-NA, and RSES) did not yield significant direct paths between the treatment arm and clinical outcomes, meaning that there was a total mediation; in the remaining cases, the mediation was partial.

In the mediational model for the FIQR, the two significant mediators were TSK and PPCS (partial mediation), and the same was observed for HADS-A, HADS-D, and SF-36. In the case of VAS Pain, the treatment arm predicted the change in TSK and in PPCS at 6-week assessment, which in turn predicted the change in VAS pain scores at posttreatment (partial mediation). For VAS Fatigue, the treatment arm predicted the change in TSK, which in turn predicted the posttreatment change in this clinical outcome (total mediation). The mediational model for PANAS-NA resulted in only one mediator (PPCS), which was also the case for RSES (CERQ-positive reappraisal). No significant mediators were found for PSS and PANAS-PA.

Table 6. Direct and bootstrap indirect effects in the multiple mediational models of TAU+NAT-FM vs. TAU (effects of pre- to mid-treatment changes in process variables on pre-to-post changes in primary and secondary outcomes).

Outcome and Mediators (R ²)	Direct Effects				Indirect Effects			
	Path	Coeff.	SE	p	Path	Boot.	SE	95% CI
FIQR (0.48)								
M1 = TSK (0.17)	a ₁	−5.39	1.21	<0.001	a ₁ × b ₁	−4.10	1.29	−7.22 to −2.06
	a ₂	7.50	1.46	<0.001				
M2 = PPCS (0.21)	b ₁	0.76	0.19	<0.001	a ₂ × b ₂	−4.23	1.83	−8.39 to −1.25
	b ₂	−0.56	0.19	0.002				
	c'	−9.76	2.79	<0.001				
VAS Pain (0.30)								
M1 = TSK (0.17)	a ₁	−5.39	1.19	<0.001	a ₁ × b ₁	−0.44	0.19	−0.89 to −0.13
	a ₂	7.50	1.46	<0.001				
M2 = PPCS (0.21)	b ₁	0.08	0.03	0.008	a ₂ × b ₂	−0.38	0.19	−0.82 to −0.07
	b ₂	−0.05	0.02	0.010				
	c'	−1.00	0.39	0.010				
VAS Fatigue (0.20)								
M1 = TSK (0.17)	a ₁	−5.39	1.18	<0.001	a ₁ × b ₁	−0.64	0.22	−1.16 to −0.29
	b ₁	0.12	0.04	0.004				
	c'	−0.76	0.49	0.120				
HADS Anxiety (0.41)								
M1 = TSK (0.17)	a ₁	−5.39	1.19	<0.001	a ₁ × b ₁	−0.56	0.29	−1.28 to −0.11
	a ₂	7.50	1.46	<0.001				
M2 = PPCS (0.21)	b ₁	0.10	0.05	0.022	a ₂ × b ₂	−1.31	0.50	−2.54 to −0.54
	b ₂	−0.17	0.05	<0.001				
	c'	−1.39	0.58	0.017				
HADS Depression (0.37)								
M1 = TSK (0.17)	a ₁	−5.39	1.21	<0.001	a ₁ × b ₁	−0.70	0.29	−1.40 to −0.23
	a ₂	5.40	1.45	<0.001				
M2 = PPCS (0.21)	b ₁	0.13	0.05	0.008	a ₂ × b ₂	−1.17	0.57	−2.47 to −0.28
	b ₂	−0.16	0.06	0.011				
	c'	−1.60	0.83	0.055				
SF36 (0.40)								
M1 = TSK (0.17)	a ₁	−5.39	1.19	<0.001	a ₁ × b ₁	3.06	1.63	0.48 to 7.09
	a ₂	7.50	1.46	<0.001				
M2 = PPCS (0.21)	b ₁	−0.57	0.27	0.036	a ₂ × b ₂	4.47	1.84	1.59 to 8.92
	b ₂	0.60	0.20	0.003				
	c'	10.57	3.07	0.001				
PANAS—(0.12)								
M1 = PPCS (0.21)	a ₁	7.50	1.47	<0.001	a ₁ × b ₁	−1.43	0.53	−2.60 to −0.49
	b ₁	−0.19	0.06	0.003				
	c'	0.98	1.06	0.355				
RSES (0.06)								
M1 = CERQ Positive Reappraisal (0.17)	a ₁	1.91	0.41	<0.001	a ₁ × b ₁	−0.66	0.34	−1.45 to −0.09
	b ₁	−0.35	0.17	0.040				
	c'	0.41	0.67	0.539				

Note: For clarity, a generic example of a multiple mediational model (with two mediators) is displayed in Figure 2. CERQ, cognitive emotion regulation questionnaire; HADS, hospital anxiety and depression scale; FIQR, fibromyalgia impact questionnaire—revised; PANAS, positive affect negative affect scale; PPCS, personal perceived competence scale; RSES, Rosenberg self-esteem scale; SF-36, 36 items short form survey; TSK, Tampa scale for kinesiophobia; VAS, visual analogue scale.

4. Discussion

To our knowledge, this is the first study to report the effectiveness of a multicomponent treatment that includes the combination of PNE, TE, CBT, MT and exposure to nature for the treatment of FM.

A recent RCT; the FIBROWALK study [27], has demonstrated the effectiveness of combining these components, but it did not integrate exposure to nature.

The primary aim of the present study was to analyze the effectiveness of a 12-week multicomponent treatment based on PNE, TE, NA, CBT, MT, and nature exposure, as an add-on to TAU to improve a wide range of FM-related outcomes. Data analyses revealed that TAU + NAT-FM (added to TAU) compared with TAU alone was an effective adjuvant therapy for patients with FM. TAU + NAT-FM achieved significant results with a large effect size at posttreatment on the primary outcome (i.e., functional impairment) and on the following secondary variables: pain, fatigue, anxiety, depression and physical function; and on the process variables of kinesiophobia, pain catastrophizing thoughts, personal perceived competence, cognitive emotion regulation subscales (refocusing, planning, positive reappraisal and catastrophizing). These large effect sizes had already been achieved at 6-weeks of treatment regarding functional impairment, anxiety, kinesiophobia, personal perceived competence, and positive reappraisal. In addition, significant results with moderate effect size were obtained at six-weeks for pain, fatigue, physical function, personal perceived competence, refocusing (CERQ), and planning (CERQ). Our results indicate that these beneficial outcomes are achieved as therapy progresses, but at six-weeks there is already a significant (but not yet complete) improvement in the main outcomes analyzed in these FM patients. Further studies should be conducted to investigate how extending the therapy to include more sessions could have an impact on (1) the therapeutic effect achieved and (2) maintenance of the effects achieved post-therapy.

In accordance with the findings reported in the previous literature [16,17,27] the TAU + NAT-FM intervention appears to be an effective multicomponent intervention for improving FM symptoms, at least in terms of functional impairment, pain, fatigue, anxiety, depression, physical function, and kinesiophobia. More recently [24], education, psychological support and exercise therapy have been shown to be the most effective combined strategies. To date, studies have reported effect sizes of small to moderate magnitude. Although there are yet no curative treatments for FM, when using the TAU + NAT-FM intervention, the active group not only showed that this intervention had a large effect on the main outcomes, but 66.7% achieved a decrease in their FIQR score by at least 20% when compared with baseline assessment, 1.3% achieved a decrease of at least 70%, 8.1% achieved a decrease of at least 60%, along with an NNT of 3. The responder group had higher BMI, age, years of illness and perspective, and lower baseline scores on anxiety, depression, and pain catastrophizing thoughts. The non-responder group, as shown in the TAU + NAT-FM and FIBROWALK intervention, had, at least, higher scores on depression according to previous literature [27,69,70].

The FIBROWALK study [27] also found significant differences with large effect size at posttreatment on the primary outcome: functional impairment, and on pain, physical function and kinesiophobia (secondary outcomes), along with significant differences of moderate effect size at posttreatment for fatigue, anxiety and depression (secondary outcomes). Further, 51.85% reached the criterion of $\geq 20\%$ FIQR reduction, a total of 7 patients (5.2%) showed a reduction in their FIQR score by more than 70%, with an NNT of 2. More studies are needed to confirm the other significant differences that have been reported with the TAU + NAT-FM intervention.

The improvements generated by the TAU + NAT-FM intervention on the effect sizes of certain outcomes could be due not only to the effect of combining these interventions but also to the exposure to nature. Our preliminary assessment of the effect of the various activities included in the TAU + NAT-FM intervention has revealed that these activities could be useful for improving certain emotional and cognitive targets. Yoga and Shinrin Yoku appear to be promising for the improvement of affective valence, arousal, dominance, fatigue, pain, stress and self-efficacy; nature photography appears to improve all variables except for fatigue; whilst Nordic walking could improve all variables apart from fatigue and pain. The results of EMA intrasession provided preliminary evidence of the positive effect of the psychical activities practiced in nature. Consistent with previous research, interventions based on physical activity in nature yielded a positive effect on emotional, cognitive and behavioral functioning [29–34,37].

Future studies on this type of multicomponent intervention should identify the elements that make the most significant contribution to the effects of the TAU + NAT-FM, and should also focus on long-term clinical outcomes compared with TAU, whilst providing more detailed information about the potential role played by the nature-based activities explored in this study.

Mediation analyses revealed that pre-post changes in kinesiophobia and personal perceived competence partially mediated the relationships between study condition and functional impact, anxiety, depression and physical function. A total mediation effect was found for kinesiophobia on the relationship between study condition and fatigue, for perceived competence in the link between study condition and negative affect, and for positive reappraisal (CERQ) in the study condition and self-esteem (RSES) relationship. Our results suggest that these mediators could explain a large part of the improvements, and we should focus our attention on these mediators for improving the TAU + NAT-FM therapeutic process. However, in this regard, it would be of interest for future research to evaluate whether other mediators could be involved in the main components of TAU + NAT-FM.

Limitations and Strengths of This Study

Due to the fact that this clinical research was conducted by the main researcher (M.S.) in the context of real-life clinical practice in a specialized unit of a tertiary referral hospital, and that it is currently not possible to change these conditions, the main limitations of this work are the same as those described in a previous study [27]. To sum up, these limitations were: (a) the impossibility of applying strict selection criteria, (b) no follow up of the sample beyond post treatment, (c) absence of blinding in the group assignment, (d) the intervention was conducted by only one therapist, although the therapist is also a physiotherapist, psychologist and mountain sports technician, which provides the knowledge required to apply this multicomponent therapy; (e) the high number of patients per group (20), and (f) the high chronic disease duration with high baseline values of the main core symptoms of FM of the patients recruited. Consideration of the relevance of this approach as a complementary model of health intervention and its evaluation in primary care patients could help to resolve the limitations described above.

With regard to the effect of the various activities included in TAU + NAT-FM, certain limitations are worth noting. First, not every activity was performed with the same frequency, with yoga being the one that was most often practiced and registered. The format of the sessions and the subsequent assessment of the effect of the activity (i.e., one activity began immediately after the other had finished) means that it is not possible to reliably compare the activities, as those which were performed second would quite possibly be affected by the previous activity. For these reasons, the results presented must be regarded as preliminary and, in order to assess the differential effect of each activity, further studies could try to adapt this methodology, assessing only the effect of the first activity in each session, and ensuring that a similar number of records is obtained for each activity.

Due to the lack of follow-up, the mediation analyses could only be performed with the changes observed in the process variables between the baseline evaluation and the six-week assessment. These results should be replicated considering, if possible, how the pre-post treatment changes in these variables could mediate the long-term changes in the main variables (i.e., pain, fatigue, and functional impact, among others). Moreover, some other relevant process variables could be included in further studies, such as, for instance, psychological inflexibility or the mindfulness facet “acting with awareness”, which have proved to be significant mediators of long-term changes produced by a mindfulness-based intervention for patients with FM [15].

To our knowledge, this is also the first study to demonstrate the effectiveness of a multicomponent treatment that specifically integrates nature exposure in patients with FM. There are a number of studies supporting the effectiveness of each or a combination of two or more components of the intervention that constitute this multicomponent approach [19–26,29–34,36]. Although integrating the different therapeutic interventions was a complex process, the TAU + NAT-FM approach was designed with a clear and replicable methodology [27,28,36] and it is based on an empirically validated

framework. The relatively low dropout rate was made possible due to the use of certain therapeutic adherence strategies whereby phone and mail contacts were established with FM patients [27].

5. Conclusions

In conclusion, the TAU + NAT-FM treatment is presented as the first intervention that integrates PNE, TE, CBT, MT, and exposure to the natural environment. It is based on recognized scientific evidence reported in various studies in the three central components of treatment (NAT: nature activity therapy). The results of this study suggest that the TAU + NAT-FM intervention (added to TAU) could emerge as an add-on therapy conceived as a new generation of therapeutic intervention that not only improves the core symptoms of this prevalent and costly disease in comparison with usual treatments, but also one that is of benefit both socially, due to the high use of public resources, and economically, due to the high consumption of health resources and job losses resulting from this illness. It also provides novel and useful information to promote a future paradigm shift in the management of FM, chronic pain in general, and various other health problems by combining different approaches in natural contexts.

This study highlights the need to consider the relevance of this approach as a complementary model of health intervention that could be applied and evaluated in primary care patients.

Supplementary Materials: The following are available online at <http://www.mdpi.com/2077-0383/9/10/3348/s1>, Table S1: correlation table between pre-six week changes in process variables (TSK, PCS, PPCS and CERQ) and pre-post changes in main variables.

Author Contributions: Conceptualization, M.S., J.L.M.-U., and A.S.; methodology, M.S., J.P.S.-M., J.L.M.-U., J.V.L., and A.S.; software, M.S. and A.S.; validation, A.S.; formal analysis M.S. and J.V.L.; investigation, M.S., M.A., and M.M.; resources, M.S. and M.A.; data curation, J.V.L.; writing—original draft preparation, M.S.; writing—review and editing, M.S., M.A., M.M., J.P.S.-M., A.F.-S., J.L.M.-U., J.V.L. and A.S.; visualization, M.S., M.A., M.M., J.P.S.-M., A.F.-S., J.L.M.-U., J.V.L. and A.S.; supervision, J.L.M.-U., J.V.L. and A.S.; project administration, M.S. and M.A.; funding acquisition, M.S., M.A., J.L.M.-U., and A.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the Vall d'Hebron Institute of Research Funding, Autonomous University of Barcelona (Ideas Generation Program, Price 2018). J.V.L. has a “Miguel Servet” research contract from the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII; CPII19/00003). J.P.S.-M. has a PFIS contract from the ISCIII (FI20/00034). The funding sources had no influence on the design of the study, data collection and analysis, or the writing of the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

1. Gayà, T.F.; Ferrer, C.B.; Mas, A.J.; Seoane-Mato, D.; Reyes, F.Á.; Sánchez, M.D.; Dubois, C.M.; Sánchez-Fernández, A.S.; Vargas, L.M.R.; Morales, P.V.G.; et al. Prevalence of fibromyalgia and associated factors in Spain. Proyecto EPISER2016. *Clin. Exp. Rheumatol* **2020**, *38*, 47–52.
2. Gormsen, L.; Rosenberg, R.; Bach, F.W.; Jensen, T.S. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *Eur. J. Pain* **2010**, *14*, e1–e8. [[CrossRef](#)]
3. Häuser, W.; Ablin, J.; Fitzcharles, M.-A.; Littlejohn, G.; Luciano, J.V.; Usui, C.; Walitt, B. Fibromyalgia. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **2015**, *1*, 15022. [[CrossRef](#)]
4. Wolfe, F.; Clauw, D.J.; Fitzcharles, M.-A.; Goldenberg, D.L.; Häuser, W.; Katz, R.L.; Mease, P.J.; Russell, A.S.; Russell, I.J.; Walitt, B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin. Arthritis Rheum.* **2016**, *46*, 319–329. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Wolfe, F.; Walitt, B.; Perrot, S.; Rasker, J.J.; Häuser, W. Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0203755. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Schaefer, C.; Chandran, A.; Hufstader, M.; Baik, R.; McNett, M.; Goldenberg, D.; Gerwin, R.; Zlateva, G. The comparative burden of mild, moderate and severe Fibromyalgia: Results from a cross-sectional survey in the United States. *Health Qual. Life Outcomes* **2011**, *9*, 71. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

7. Staud, R. The Role of Peripheral Input for Chronic Pain Syndromes like Fibromyalgia Syndrome. *J. Musculoskelet. Pain* **2008**, *16*, 67–74. [[CrossRef](#)]
8. Woolf, C.J. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* **2011**, *152*, S2–S15. [[CrossRef](#)]
9. Harte, S.E.; Harris, R.E.; Clauw, D.J. The neurobiology of central sensitization. *J. Appl. Biobehav. Res.* **2018**, *23*, e12137. [[CrossRef](#)]
10. Nijs, J.; Van Houdenhove, B.; Oostendorp, R.A. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man. Ther.* **2010**, *15*, 135–141. [[CrossRef](#)]
11. Wolfe, F.; Clauw, D.J.; Fitzcharles, M.-A.; Goldenberg, D.L.; Katz, R.S.; Mease, P.; Russell, A.S.; Russell, I.J.; Winfield, J.B.; Yunus, M.B. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* **2010**, *62*, 600–610. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Feliu-Soler, A.; Borràs, X.; Peñarrubia-María, M.; Rozadilla-Sacanell, A.; D'Amico, F.; Moss-Morris, R.; Howard, M.; Fayed, N.; Soriano-Mas, C.; Puebla-Guedea, M.; et al. Cost-utility and biological underpinnings of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) versus a psychoeducational programme (FibroQoL) for fibromyalgia: A 12-month randomised controlled trial (EUDAIMON study). *BMC Complement. Altern. Med.* **2016**, *16*, 81. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Haugmark, T.; Hagen, K.B.; Provan, S.A.; Bærheim, E.; Zangi, H.A. Effects of a community-based multicomponent rehabilitation programme for patients with fibromyalgia: Protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* **2018**, *8*, 021004.
14. Häuser, W.; Ablin, J.; Perrot, S.; Fitzcharles, M.-A. Management of fibromyalgia: Practical guides from recent evidence-based guidelines. *Pol. Arch. Intern. Med.* **2017**, *127*, 47–56. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Pérez-Aranda, A.; Feliu-Soler, A.; Montero-Marín, J.; García-Campayo, J.; Andrés-Rodríguez, L.; Borràs, X.; Rozadilla-Sacanell, M.; Peñarrubia-Mari, T.; Angarita-Osorio, N.; McCracken, L.M.; et al. A randomized controlled efficacy trial of Mindfulness-Based Stress Reduction compared to an active control group and usual care for fibromyalgia: The EUDAIMON study. *Pain* **2019**, *160*, 2508–2523. [[CrossRef](#)]
16. De Miquel, C.A.; Campayo, J.G.; Flórez, M.T.; Arguelles, J.M.G.; Tarrío, E.B.; Montoya, M.G.; Martín, Á.P.; Salio, A.M.; Fuentes, J.V.; Alberch, E.A.; et al. Interdisciplinary consensus document for the treatment of fibromyalgia. *Actas Esp. Psiquiatr.* **2011**, *38*, 108–120.
17. Häuser, W.; Bernardy, K.; Arnold, B.; Offenbächer, M.; Schiltenswolf, M. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum.* **2009**, *61*, 216–224. [[CrossRef](#)]
18. Macfarlane, G.J.; Kronisch, C.; Dean, L.E.; Atzeni, F.; Häuser, W.; Fluß, E.; Choy, E.; Kosek, E.; Amris, K.; Branco, J.; et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann. Rheum. Dis.* **2016**, *76*, 318–328. [[CrossRef](#)]
19. Bernardy, K.; Klose, P.; Welsch, P.; Häuser, W. Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome—A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. J. Pain* **2018**, *22*, 242–260. [[CrossRef](#)]
20. Galan-Martin, M.A.; Montero-Cuadrado, F.; Lluch-Girbes, E.; Coca-López, M.C.; Mayo-Iscar, A.; Cuesta-Vargas, A. Pain Neuroscience Education and Physical Exercise therapy for Patients with Chronic Spinal Pain in Spanish Physiotherapy Primary Care: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 1201. [[CrossRef](#)]
21. Malfliet, A.; Van Oosterwijck, J.; Meeus, M.; Cagnie, B.; Danneels, L.; Dolphens, M.; Buyl, R.; Nijs, J. Kinesiophobia and maladaptive coping strategies prevent improvements in pain catastrophizing following pain neuroscience education in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome: An explorative study. *Physiother. Theory Pract.* **2017**, *33*, 653–660. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. McDowell, C.P.; Cook, D.B.; Herring, M.P. The Effects of Exercise Training on Anxiety in Fibromyalgia Patients: A Meta-analysis. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2017**, *49*, 1868–1876. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Nishishinya, M.B.; Rivera, J.; Alegre, C.; Pereda, C.A. Non-pharmacologic and alternative treatments in fibromyalgia. *Med. Clin.* **2016**, *127*, 295–299. [[CrossRef](#)]

24. Sharpe, L.; Jones, E.; Ashton-James, C.E.; Nicholas, M.K.; Refshauge, K. Necessary components of psychological treatment in pain management programs: A Delphi study. *Eur. J. Pain* **2020**, *24*, 1160–1168. [[CrossRef](#)]
25. Sosa-Reina, M.D.; Núñez-Nagy, S.; Gallego-Izquierdo, T.; Pecos-Martín, D.; Monserrat, J.; Álvarez-Mon, M. Effectiveness of Exercise therapy in fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BioMed Res. Int.* **2017**, 2356346. [[CrossRef](#)]
26. Pérez-Aranda, A.; D'Amico, F.; Feliu-Soler, A.; McCracken, L.M.; Peñarrubia-María, M.T.; Andrés-Rodríguez, L.; Luciano, J.V. Cost–Utility of Mindfulness-Based Stress Reduction for Fibromyalgia versus a Multicomponent Intervention and Usual Care: A 12-Month Randomized Controlled Trial (EUDAIMON Study). *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 1068. [[CrossRef](#)]
27. Serrat, M.; Sanabria-Mazo, J.P.; Musté, M.; Soler, A.F.; Méndez-Ulrich, J.L.; Sanz, A.; Luciano, J.V.; Almirall, M. Effectiveness of a Multicomponent Treatment based on Pain Neuroscience Education, Therapeutic Exercise, Cognitive Behavioural Therapy, and Mindfulness in Patients with Fibromyalgia (FIBROWALK study): A Randomized Controlled Trial. *PsyArXiv* **2020**. [[CrossRef](#)]
28. Serrat, M.; Sanabria-Mazo, J.P.; García-Troiteiro, E.; Fontcuberta, A.; Mateo-Canedo, C.; Almirall, M.; Feliu-Soler, A.; Méndez-Ulrich, J.L.; Sanz, A.; Luciano, J.V. Efficacy of a Multicomponent Intervention for Fibromyalgia Based on Pain Neuroscience Education, Exercise Therapy, Psychological Support, and Nature Exposure (NAT-FM): Study Protocol of a Randomized Controlled Trial. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 634. [[CrossRef](#)]
29. Cole, H.; Triguero-Mas, M.; Connolly, J.J.; Anguelovski, I. Determining the health benefits of green space: Does gentrification matter? *Health Place* **2019**, *57*, 1–11. [[CrossRef](#)]
30. Preuß, M.; Nieuwenhuijsen, M.; Márquez, S.; Cirach, M.; Dadvand, P.; Triguero-Mas, M.; Gidlow, C.; Grazuleviciene, R.; Kruize, H.; Zijlema, W.L. Low Childhood Nature Exposure is Associated with Worse Mental Health in Adulthood. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2019**, *16*, 1809. [[CrossRef](#)]
31. Trøstrup, C.H.; Christiansen, A.B.; Stølen, K.S.; Nielsen, P.K.; Stelter, R. The effect of nature exposure on the mental health of patients: A systematic review. *Qual. Life Res.* **2019**, *28*, 1695–1703. [[CrossRef](#)]
32. Zijlema, W.L.; Avila-Palencia, I.; Triguero-Mas, M.; Gidlow, C.; Maas, J.; Kruize, H.; Andrusaityte, S.; Grazuleviciene, R.; Nieuwenhuijsen, M.J. Active commuting through natural environments is associated with better mental health: Results from the PHENOTYPE project. *Environ. Int.* **2018**, *121*, 721–727. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Berman, M.G.; Kross, E.; Krpan, K.M.; Askren, M.K.; Burson, A.; Deldin, P.J.; Kaplan, S.; Sherdell, L.; Gotlib, I.H.; Jonides, J. Interacting with nature improves cognition and affect for individuals with depression. *J. Affect. Disord.* **2012**, *140*, 300–305. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Luttenberger, K.; Stelzer, E.-M.; Först, S.; Schopper, M.; Kornhuber, J.; Book, S. Indoor rock climbing (bouldering) as a new treatment for depression: Study design of a waitlist-controlled randomized group pilot study and the first results. *BMC Psychiatry* **2015**, *15*, 201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Stanhope, J.; Breed, M.F.; Weinstein, P. Exposure to greenspaces could reduce the high global burden of pain. *Environ. Res.* **2020**, *187*, 109641. [[CrossRef](#)]
36. López-Pousa, S.; Bassets Pagès, G.; Monserrat-Vila, S.; Blanco, M.D.G.; Colomé, J.H.; Garre-Olmo, J. Sense of Well-Being in Patients with Fibromyalgia: Aerobic Exercise Program in a Mature Forest—A Pilot Study. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* **2015**, 2015, 1–9. [[CrossRef](#)]
37. Hofmann, S.G.; Hayes, S.C. The Future of Intervention Science: Process-Based Therapy. *Clin. Psychol. Sci.* **2019**, *7*, 37–59. [[CrossRef](#)]
38. Sanabria-Mazo, J.P.; Serrat, M.; Canedo, C.M.; Soler, A.F.; Almirall, M.; Méndez-Ulrich, J.L.; Luciano, J.V.; Sanz, A. Proof of Concept of a Treatment for Fibromyalgia Based on Physical Activity, Psychological Support, and Exposure to Nature (NAT-FM). *PsyArXiv*. **2020**. [[CrossRef](#)]
39. Moher, D.; Hopewell, S.; Schulz, K.F.; Montori, V.; Gøtzsche, P.C.; Devereaux, P.J.; Elbourne, D.; Egger, M.; Altman, D.G. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ* **2010**, *340*, c332. [[CrossRef](#)]
40. Wolfe, F.; Smythe, H.A.; Yunus, M.B.; Bennett, R.M.; Bombardier, C.; Goldenberg, D.L.; Tugwell, P.; Campbell, S.M.; Abeles, M.; Clark, P.; et al. The american college of rheumatology. Criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **1990**, *33*, 160–172. [[CrossRef](#)]

41. Wolfe, F.; Clauw, D.J.; Fitzcharles, M.-A.; Goldenberg, D.L.; Häuser, W.; Katz, R.S.; Mease, P.J.; Russell, A.S.; Russell, I.J.; Winfield, J.B. Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J. Rheumatol.* **2011**, *38*, 1113–1122. [[CrossRef](#)]
42. Segura-Jiménez, V.; Aparicio, V.A.; Álvarez-Gallardo, I.C.; Soriano-Maldonado, A.; Estévez-López, F.; Delgado-Fernández, M.; Carbonell-Baeza, A. Validation of the modified 2010 American College of Rheumatology diagnostic criteria for fibromyalgia in a Spanish population. *Rheumatology (Oxford)* **2014**, *53*, 1803–1811. [[CrossRef](#)]
43. Bennett, R.M.; Friend, R.; Jones, K.D.; Ward, R.; Han, B.K.; Ross, R.L. The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): Validation and psychometric properties. *Arthritis Res. Ther.* **2009**, *11*, R120. [[CrossRef](#)]
44. Luciano, J.V.; Aguado, J.; Serrano-Blanco, A.; Calandre, E.P.; Rodríguez-Lopez, C.M. Dimensionality, reliability, and validity of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire in two Spanish samples. *Arthritis Care Res.* **2013**, *65*, 1682–1689. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Esteve-Vives, J.; Redondo, J.R.; Salvat, M.I.S.; Blanco, M.D.G.; De Miquel, C.A. Propuesta de una versión de consenso del Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) para la población española. *Reumatol. Clin.* **2007**, *3*, 21–24. [[CrossRef](#)]
46. 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](#)] [[PubMed](#)]
47. Zigmond, A.S.; Snaith, R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.* **1983**, *67*, 361–370. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
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. Ware, J.E., Jr.; Sherbourne, C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) (I). Conceptual framework and item selection. *Med. Care* **1992**, *30*, 473–483. [[CrossRef](#)]
50. Alonso, J.; Prieto, L.; Antó, J.M. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): An instrument for measuring clinical results. *Med. Clin. (Barc.)* **1995**, *104*, 771–776.
51. Watson, D.; Clark, L.A.; Tellegen, A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS Scales. *J. Person. Soc. Psych.* **1998**, *54*, 1063–1070. [[CrossRef](#)]
52. López, I.; Hervás, G.; Vázquez, C. Adaptación de la “Escala de afecto positivo y negativo” (PANAS) en una muestra general española. *Behav. Psychol.* **2015**, *23*, 529–548.
53. Rosenberg, M. *Society and the Adolescent Self-Image*; Princeton University Press: Princeton, NJ, USA, 1965.
54. Vázquez, A.J.; Vázquez, R. Escala de autoestima de Rosenberg: Fiabilidad y validez en población clínica española. *Apuntes Psicol.* **2004**, *22*, 247–255.
55. Cohen, S.; Kamarck, T.; Mermelstein, R. A Global Measure of Perceived Stress. *J. Health Soc. Behav.* **1983**, *24*, 385. [[CrossRef](#)]
56. Pedrero, E.J.; Ruiz, J.M.; Lozoya, P.; Rojo, G.; Llanero, M.; Puerta, C. La “Escala de Estrés Percibido”: Estudio psicométrico sin restricciones en población no clínica y adictos a sustancias en tratamiento. *Behav. Psychol.* **2015**, *23*, 305–324.
57. Kori, S.H.; Miller, R.P.; Todd, D.D. Kinesiophobia: A new view of chronic pain behavior. *Pain Manag.* **1990**, *3*, 35–43.
58. Gómez-Pérez, L.; López-Martínez, A.E.; Ruíz-Párraga, G.T. Psychometric Properties of the Spanish Version of the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK). *J. Pain* **2011**, *12*, 425–435. [[CrossRef](#)]
59. Sullivan, M.J.L.; Bishop, S.; Pivik, J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol. Assess.* **1995**, *7*, 524–532. [[CrossRef](#)]
60. García, J.; Rodero, B.; Alda, M.; Sobradiela, 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*, 487–492.
61. Wallston, K.A. Hocus-pocus, the focus isn’t strictly on locus: Rotter’s social learning theory modified for health. *Cogn. Ther. Res.* **1992**, *16*, 183–199. [[CrossRef](#)]
62. Fernández, J.; Doval, E.; Blasco, T.; Álvarez, M.; Sanz, A. Validación de la Escala de Competencia Personal de Wallston: Implicaciones para el estudio del estrés. *Ans. Est.* **1998**, *4*, 31–41.

63. Garnefski, N.; Kraaij, V.; Spinhoven, P. Negative life events, cognitive emotion regulation and emotional problems. *Pers. Individ. Differ.* **2001**, *30*, 1311–1327. [[CrossRef](#)]
64. Feliu-Soler, A.; Reche-Camba, E.; Borràs, X.; Pérez-Aranda, A.; Andrés-Rodríguez, L.; Peñarrubia-María, M.T.; Navarro-Gil, M.; García-Campayo, J.; Bellón, J.A.; Luciano, J.V. Psychometric Properties of the Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ) in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Front. Psychol.* **2017**, *8*. [[CrossRef](#)]
65. Shiffman, S.; Stone, A.A.; Hufford, M.R. Ecological Momentary assessment. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **2008**, *4*, 1–32. [[CrossRef](#)]
66. Csikszentmihalyi, M. *Validity and Reliability of the Experience-Sampling Method*; Springer: New York, NY, USA, 2014; p. 322. ISBN 978-94-017-9087-1.
67. May, M.; Junghaenel, D.U.; Ono, M.; Stone, A.A.; Schneider, S. Ecological Momentary Assessment Methodology in Chronic Pain Research: A Systematic Review. *J. Pain* **2018**, *19*, 699–716. [[CrossRef](#)]
68. Twisk, J.; De Boer, M.; De Vente, W.; Heymans, M. Multiple imputation of missing values was not necessary before performing a longitudinal mixed-model analysis. *J. Clin. Epidemiol.* **2013**, *66*, 1022–1028. [[CrossRef](#)]
69. Morris, S.B. Estimating Effect Sizes From Pretest-Posttest-Control Group Designs. *Organ. Res. Methods* **2008**, *11*, 364–386. [[CrossRef](#)]
70. Ollevier, A.; Vanneuville, I.; Carron, P.; Baetens, T.; Goderis, T.; Gabriel, L.; Van De Velde, D. A 12-week multicomponent therapy in fibromyalgia improves health but not in concomitant moderate depression, an exploratory pilot study. *Disabil. Rehabil.* **2019**, *29*, 1–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 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/>).

CAPÍTOL VI.

DISCUSSIÓ GENERAL

VI. DISCUSSIÓ GENERAL

1. Impacte de les Intervencions FIBROWALK i NAT-FM en Pacients amb FM

Per tal de poder argumentar i donar resposta a l'impacte que han tingut les intervencions FIBROWALK i NAT-FM en pacients amb FM, s'aniran discutint els diferents objectius plantejats en aquesta tesi doctoral.

- *Analitzar l'efectivitat de la integració d'alguns dels abordatges no farmacològics que han demostrat major evidència empírica per al tractament de l'FM (FIBROWALK) en comparació amb el tractament habitual (Estudi 1).*

Els diferents abordatges multicomponents han demostrat ser més efectius que els tractaments farmacològics en la millora de la salut mental, el benestar psicològic i la funció física (Häuser et al., 2009). Els resultats obtinguts en aquest estudi FIBROWALK en relació al TH amb l'enfocament ITT a les 12 setmanes de la intervenció varen mostrar millores significatives amb una mida d'efecte gran (Cohen's $d > 0.80$) en impacte funcional, dolor, kinesiofòbia i funció física; i amb una mida d'efecte moderada (Cohen's $d > 0.50$ i < 0.80) en fatiga, ansietat i símptomes depressius.

Aquests resultats serien coherents amb la literatura prèvia (De Miquel et al., 2010; Häuser et al. 2009; Macfarlane et a. 2017; Rivera et al. 2006) sobre intervencions multicomponents, tan necessàries per la complexitat i diversitat de símptomes que presenten aquests pacients. Fins ara, s'han utilitzat diferents estratègies per a conformar aquestes teràpies multicomponents, unint l'exercici físic amb TCC (Häuser et al. 2009) o bé una part educativa o psicoeducativa amb exercici terapèutic (Louw et al. 2016a).

Amb aquestes diferents combinacions, en una publicació recent (Sharpe et al. 2020), un grup d'experts va acordar que la psicoeducació, els enfocaments cognitius i les estratègies per a augmentar l'activitat s'haurien d'incloure dins els enfocaments psicològics de gestió del dolor com a "*gold standard*". Així doncs, la teràpia multicomponent aquí presentada seguiria els

suggeriments de les últimes publicacions. Així i tot, és cert que una teràpia multicomponent amb aquestes característiques específiques no la trobem a la literatura científica.

La novetat d'aquesta intervenció recau en: (a) els components, ja que a la literatura no hi ha una teràpia multicomponent que inclogui els 4 ingredients aquí exposats (educació, exercici terapèutic, TCC i entrenament en *mindfulness*); i (b) el mateix contingut d'aquests. Si bé és cert que la psicoeducació és un component que gaudeix d'evidència quan es combina sobretot amb l'exercici físic (Elizagaray-Garcia, et al., 2016) i apareix a les guies de pràctica clínica (per la seva efectivitat per a la reducció del dolor, les millores en la funcionalitat i la qualitat de vida; Moix, 2006), per si mateixa, sense combinar-la amb altres estratègies terapèutiques, no ha mostrat millores en el dolor, la funcionalitat o la qualitat de vida (Elizagaray-García et al., 2016). És per això que, en aquesta tesi, s'ha intentat aportar millores, en quant a la combinació de diferents estratègies (fent una integració de totes les estratègies amb evidència de major efectivitat) i també en el contingut de les mateixes per tal d'intentar millorar algunes de les deficiències reportades en la literatura. Així doncs, s'ha fet la proposta de substituir l'educació més tradicional per la PNE amb una robusta evidència en el camp del dolor crònic (Louw et al. 2016). I aquesta mateixa visió de la PNE s'ha integrat a tota la intervenció, tant pel que fa a la TCC com a l'ET.

D'aquesta manera, per tal d'identificar el tractament multicomponent més eficaç per a l'FM en comparació amb el TH, l'estudi de FIBROWALK va quedar conformat per: (a) una estratègia de PNE (Malfliet et al., 2017; Van Oosterwijch et al. 2013) per l'FM (Amer-Cuenca et al., 2019; Van Ittersum et al., 2014)); (b) l'aplicació de l'ET amb objectius cognitius i afectius i seguint el model transteòric d'etapes de canvi (Marcus & Simkin, 1994; Prochaska et al., 1992); i (c) l'aplicació de la TCC a l'ET segons els principis de la PNE com a enfocament biopsicosocial. La TCC (que només ha estat eficaç en el tractament dels principals símptomes de l'FM; Bernardy et al., 2018) es combina amb un entrenament amb *mindfulness*, que ha

demonstrat efectes positius significatius en intensitat del dolor, l'ansietat, la depressió i la qualitat de vida per a l'FM (Pérez-Aranda et al., 2019b).

De fet, la recent publicació de Sharpe et al. (2020) recolza aquest plantejament, ja que la psicoeducació que planteja com a necessària en l'abordatge del dolor crònic és la que parla dels mecanismes del dolor i el paper dels pensaments en el seu manteniment. Pel que fa a la part cognitiva, Sharpe et al. (2020) no varen trobar un enfocament específic i pel que fa a l'activitat es va considerar que s'hauria de planificar en ritme, objectius i exposició graduada. I això és el que s'aborda des de la PNE, fent que el treball de la TCC estigui bàsicament enfocat aquest canvi de pensaments relacionats amb el dolor. A més a més, Sharpe et al. (2020) també consideren que l'entrenament en relaxació i la prevenció de recaigudes són factors importants i aquests també estan inclosos dins l'abordatge del FIRBROWALK com a part de la TCC proposada.

Cal un nou paradigma per al tractament del dolor que requereix canviar les cognicions del dolor, les creences negatives incorrectes i les estratègies d'autogestió per a facilitar un canvi de comportament dels pacients amb FM. Canviar cognicions i creences no garanteix un canvi de comportament i l'entrevista motivacional, incorporada en el marc de la intervenció de FIBROWALK, és un poderós estil de comunicació que pot ser útil per a aconseguir-ho (Amiri et al., 2018; Nijs et al., 2020). Aquest canvi de comportament s'hauria de reflectir en un canvi d'estil de vida (Alperstein & Sharpe, 2016) que, d'alguna manera, podria garantir el manteniment dels beneficis assolits.

Els tractaments del dolor crònic no només requereixen canvis en les cognicions del dolor i les creences negatives disfuncionals, sinó un canvi de comportament (Nijs et al., 2020). Aplicar la TCC a l'ET seguint els principis del PNE podria ajudar a canviar cognicions i creences relacionades amb el dolor (Nijs et al., 2014a; 2014b). Aquesta unió de diferents abordatges dins una mateixa teràpia multicomponent, amb la integració de continguts

específics per a cada un d'ells, ha comportat unes mides de l'efecte entre moderades i altes en totes les variables estudiades, millorant les mides de l'efecte reportats per altres teràpies multicomponents (Moseley, 2007). A més de mostrar una millora en la simptomatologia, un 52% del grup intervenció va assolir el criteri de reducció de l'FIQR > 20%, i un 5% va mostrar una reducció de més del 70% en la seva puntuació FIQR. Contràriament, menys de l'1% del grup TH es va considerar responentor mitjançant el criteri de millora FIQR > 20%. De totes maneres, si bé per un costat es presenta com una teràpia pionera amb uns resultats molt prometedors, també fa que els resultats d'una sola investigació i amb tants components innovadors s'hagin d'agafar amb molta prudència i es requereix més estudis per a valorar la real contribució de cada un d'aquests components, com també evidencien altres estudis de teràpia multicomponent (Ollevier et al. 2020).

Els resultats d'aquest estudi també varen mostrar que el subgrup que no obtenia una reducció de l'FIQR > 20% tenia més símptomes depressius a nivell basal ($p = .01$) amb una mida d'efecte petita (Cohen's $d = 0.45$), no havent diferències significatives entre grups en qualsevol altra variable sociodemogràfica o clínica estudiada. Això també és consistent amb la literatura prèvia (Ollevier et al. 2020), en què es recomana excloure els pacients amb FM i depressió greu en una teràpia multicomponent. O bé oferir una teràpia psicològica individualitzada per la depressió abans d'iniciar qualsevol altre tipus d'abordatge.

Es va poder fer un seguiment del grup intervenció als 6 i 9 mesos i, tot i haver-hi un lleuger empitjorament, les millores continuaven sent clínicament i estadísticament significatives respecte a la situació basal. Tot i això, són dades complementàries, ja que no es va poder fer un seguiment al grup control per la pressió assistencial en què s'ha emmarcat aquesta tesi doctoral (on el grup control se li ofereix participar en el següent grup) i que seria imprescindible per a fer una correcta valoració d'aquests resultats a més llarg termini.

En definitiva, es podria dir que l'FM, per la seva complexitat i diversitat de símptomes, necessita d'un abordatge multicomponent en què, possiblement, s'integrin diferents estratègies d'educació, d'ET i de teràpia psicològica (Sharpe et al., 2020). Un abordatge basat en PNE, ET, TCC i MT podria ser efectiu per al tractament amb pacients amb FM en comparació amb la TH. Tanmateix, s'ha de seguir investigant per saber quins són les millors combinacions entre tots aquests factors i quin seria el millor contingut de cada un d'aquests components.

- *De forma prèvia a l'estudi 2, identificar els targets terapèutics a treballar amb les activitats a la natura a partir de la caracterització psicològica de les persones amb FM.*

Dissenyat el protocol FIBROWALK, i amb mides de l'efecte obtingudes entre moderades i altes, es va decidir mantenir els mateixos components per al disseny del protocol NAT i seguir el mateix plantejament utilitzat amb el FIBROWALK d'integrar i millorar els components de major evidència disponible. Amb el FIBROWALK, es va aportar innovació en tots els components per la influència de la PNE. Seguint amb la mateixa perspectiva innovadora per a aconseguir una intervenció multicomponent més efectiva, es va fer una translació de tota la teràpia al medi natural. Introduir el concepte de TA va implicar una exposició al medi natural del FIBROWALK i un canvi procedimental i contextual en la part d'ET que s'havia fet fins ara. És, per això, que es va fer necessari buscar els *targets* terapèutics necessaris per a treballar amb les activitats seleccionades.

Aquest estudi empíric previ de realitzar quatre revisions sistemàtiques en els perfils de personalitat, afectiu, cognitiu i metacognitiu no estava dins el plantejament inicial d'aquesta tesi, ja que esperàvem que la literatura ens reportés resultats sobre aquest perfil més psicològic de l'FM d'on poguessin extreure els *targets* terapèutics a incloure dins el protocol NAT-FM. Però no va ser així. Només es va trobar una revisió que parlés del perfil de personalitat en persones amb FM (Malin & Littlejohn; 2012) conclouent que no es pot definir cap personalitat específica de l'FM. Es reconeix que la personalitat és un moderador important de la resposta d'una persona

als estressors psicològics i que podria facilitar la traducció d'aquests estressors a respostes fisiològiques que influïssin en el mecanisme de l'FM. Dels perfils afectius, cognitius i metacognitius no es va trobar cap resultat rellevant. Així doncs, es varen realitzar les 4 revisions sistemàtiques (material no publicat) de les que es varen seleccionar 118 estudis i es va fer una extracció de possibles *targets* terapèutics característics de les persones amb FM. Per acord entre investigadors, es van determinar 7 *targets* específics: afectivitat positiva, afectivitat negativa, catastrofisme, regulació emocional, autoeficàcia, dolor i fatiga.

Cal assenyalar que aquest treball de *targets* terapèutics amb activitats a la natura és una metodologia coincident amb el FIBROWALK. Però, tot i ser *targets* terapèutics que ja es treballaven amb el FIBROWALK, no estaven sistematitzats per a treballar de forma específica, detallada i programada com en el protocol NAT-FM. Al FIBROWALK, a mesura que el programa avançava, el nivell de dificultat i complexitat augmentava incorporant la realització de diferents tasques cognitives o emocionals a l'exercici. D'aquesta manera, en el FIBROWALK, es feia un exercici físic on també s'havia de realitzar una tasca cognitiva (per exemple, fer un exercici o un altre segons un número que digui el fisioterapeuta) o una tasca emocional (mentre es du a terme un exercici, la persona centra la seva atenció a buscar alguna cosa al seu entorn o a l'interior per a experimentar una sensació positiva). Els exercicis es van fer de manera lúdica, on el component més important no era la seva correcta execució, sinó, precisament, per a aconseguir que els pacients es moguessin sense parar atenció selectiva al seu dolor per a reduir la kinesiofòbia, les conductes de por-evitació i millorar la seva capacitat funcional sense augmentar la percepció de fatiga. Es va considerar, així mateix, que la cohesió del grup té un paper important per a assolir aquests objectius. D'aquesta manera, amb l'exposició gradual i la pèrdua de por al moviment, el pacient cada cop té més confiança en dur a terme qualsevol tipus de moviment necessari per a la vida diària. Amb el protocol NAT-FM, es continua realitzant aquest treball, però s'afegeix més sistematicitat i concreció a l'hora d'explicar de

forma teòrica aquests *targets* terapèutics i de treballar-los específicament amb les activitats seleccionades, assignant a cada *target* terapèutic les dues activitats de major potencial.

Així doncs, a causa que a la literatura no es varen trobar els resultats esperats, es va fer un treball de recerca previ que va permetre aconseguir identificar els *targets* terapèutics a partir d'una aproximació a les característiques psicològiques de les persones amb FM. Caldria seguir investigant la necessitat de realitzar prèviament una caracterització dels diferents perfils psicològics de les persones amb FM, ja que, des d'una perspectiva de teràpia basada en processsos (Hoffman i Hayes, 2019), podria ser d'ajuda per a definir amb més exactitud aquests *targets* terapèutics més enllà de la seva definició per acord entre investigadors i establir la seva rellevància i significació dins una concepció d'AT amb base cognitiva-conductual.

- *De forma prèvia a l'estudi 2, determinar les possibles activitats de natura a incloure dins el protocol NAT-FM i fer una aproximació preliminar del seu potencial terapèutic.*

L'exercici és l'eina terapèutica que té la màxima recomanació en les guies de pràctica clínica per a l'FM ajudant a reduir el dolor, la fatiga i la depressió, alhora que produeix millores en la salut mental, el benestar psicològic i el funcionament físic (Bidonde et al., 2017; Macfarlane et al., 2017; McDowell et al., 2017; Sosa-Reina et al., 2017). Seguint les recomanacions d'en De Miquel et al. (2010), l'ET per FM s'ha de personalitzar a les característiques clíniques individuals i integrar-lo en altres enfocaments terapèutics. Quan hi ha sensibilització central com la FM, s'ha d'aplicar l'ET amb objectius cognitius (l'aplicació de la TCC a l'ET segons els principis de PNE; Nijs et al., 2014a; Nijs et al., 2014b). Els exercicis que han demostrat ser més efectius per a l'FM són una combinació d'exercici aeròbic i d'entrenament de força (Sosa-Reina et al., 2017). Aquesta és la base de l'ET establert al programa FIBROWALK. A partir d'aquí, calia fer-ne una adaptació a la TA per a confeccionar el

protocol NAT-FM i establir la importància de realitzar aquestes activitats en l'entorn natural (i no *indoor*).

De forma general, les activitats a l'aire lliure són considerades experiències d'oci positives que inclouen desafiaments d'activitat física, compromís social i medi natural (Boyes, 2013). Una exposició en entorns naturals podria ajudar a millorar la salut mental i física de les persones (Gascon et al., 2016). A més, les persones que consideren la naturalesa com a una part important de la seva vida obtenen millors beneficis psicològics (De Bell et al., 2017). Els programes terapèutics que es realitzen en entorns exteriors es basen en la idea que l'aprenentatge generat per experiència directa pot aconseguir un canvi de comportament (Gass et al., 2012).

Usualment, les teràpies que utilitzen activitats desenvolupades bàsicament a la natura, com és el cas de l'AT, suposen combinacions heterogènies d'activitats que no semblen correspondre a una anàlisi del seu potencial terapèutic específic basat en l'evidència. Més aviat, es pressuposa que cadascuna de les activitats no és més que una excusa per a induir experiències i que la teràpia estarà basada en l'extracció de conclusions que indueixi el terapeuta que guia l'activitat, pel que sembla com si s'assumís que les diferents activitats disposen del mateix potencial terapèutic.

Però la teràpia amb activitats realitzades en entorns naturals utilitza aspectes cognitius-conductuals, sistèmics, psicodinàmics i de la teràpia ocupacional (Bowen, 2013) que podrien ajudar a determinar aquest potencial terapèutic diferenciador. Per això, es va fer una aproximació preliminar del potencial terapèutic de diverses activitats de natura per tal d'intentar esbrinar si és possible realitzar una caracterització dels diferents beneficis terapèutics que podrien aportar diferents activitats realitzades en el medi natural i escollir les millors, és a dir, aquelles que més s'ajustarien a les necessitats dels pacients amb FM.

Per a realitzar aquest estudi empíric del NAT-FM que suposés una aproximació preliminar de les qualitats psicològiques relacionades amb cada exercici esportiu, tal com ja s'ha explicat, es varen utilitzar tres fonts d'informació: panell d'experts (grup de recerca), entrevistes semiestructurades a esportistes professionals (grups focals) i qüestionaris a persones que practiquen habitualment un dels esports estudiats (usuaris). L'elaboració del perfil psicològic d'activitats a la natura va consistir a detectar i definir els atributs psicològics, afectius i cognitius lligats a la pràctica de diferents esports d'aventura i altres activitats dutes a terme en un context natural per tal d'obtenir una aproximació a la caracterització dels diferents *targets* terapèutics que es podrien treballar amb cada activitat.

Així doncs, després de tot el procés de validació amb les tres metodologies exposades, es va fer aquesta primera aproximació del potencial terapèutic que podrien tenir les activitats seleccionades amb relació als *targets* terapèutics establerts. Es va acordar que amb la marxa nòrdica es treballaria: l'afectivitat negativa, el dolor, la fatiga, l'autoeficàcia i el catastrofisme. Amb el ioga: l'afectivitat positiva, el dolor, la fatiga, la regulació emocional i l'autoeficàcia. Amb el sedentarisme: tots els *targets* terapèutics, afectivitat positiva, negativa, dolor, fatiga, regulació emocional, autoeficàcia i catastrofisme (com activitat a realitzar a casa de forma pautada i individual, tal com ja es feia amb el FIBROWALK). Amb la fotografia: l'afectivitat positiva, negativa, regulació emocional i autoeficàcia. I amb banys de bosc: l'afectivitat positiva i negativa.

D'aquesta manera, es va poder determinar les activitats a la natura a incorporar dins el protocol NAT-FM i fer una aproximació preliminar al seu potencial terapèutic. Seria necessari un estudi àmpliament dissenyat per tal de poder validar específicament aquests resultats. Amb la incorporació de determinades activitats per a treballar *targets* terapèutics específics, el protocol NAT-FM s'allunya d'una visió tradicional agafant com a referència un format de teràpia que està en desenvolupament i és poc utilitzat en l'actualitat per a crear un tractament

totalment innovador que podria ajudar a millorar la qualitat de vida de diverses persones que pateixen FM, oferint un canvi rellevant en la perspectiva terapèutica actual.

- *Dissenyar el protocol NAT-FM integrant alguns dels abordatges no farmacològics que han demostrat major evidència empírica afegint l'exposició a la naturalesa (Estudi 2).*

Tal com s'ha dit anteriorment amb les mides de l'efecte entre moderades i altes obtingudes en el FIBROWALK, es va decidir mantenir els mateixos components per al disseny del protocol NAT. Es varen agafar els components de major evidència disponible, a més d'intentar millorar el contingut d'aquests components. Amb el FIBROWALK, es va intentar millorar els components amb la influència de la PNE. I amb el protocol NAT, per a aconseguir una intervenció multicomponent més efectiva, es va fer una translació de tota la teràpia al medi natural. Introduir el concepte de TA va implicar una exposició al medi natural del FIBROWALK i un canvi procedimental en la part d'ET que s'havia fet fins ara.

Com dèiem abans, a l'estudi de FIBROWALK, es va adoptar la idea conceptual de la PNE com a paraigua per a guiar tota la intervenció on: (a) la persona ha de responsabilitzar-se del seu procés adoptant estratègies actives (Butler et al., 2003); (b) es proposa aplicar la TCC a ET seguint els principis del PNE per a ajudar a canviar cognicions i creences relacionades amb el dolor (Nijs et al., 2014a; Nijs et al., 2014b); i (c) s'emfatitza la importància d'aconseguir un canvi comportamental més enllà d'aquests canvis en les cognicions en relació al dolor i les creences negatives incorrectes (Nijs et al., 2020). També, des de FIBROWALK, s'emfatitza la importància de seguir i practicar totes les eines que realment siguin significatives per a la persona. Un procés d'aprenentatge i reflexió guiat per un professional de l'àmbit de la psicologia sanitària amb estratègies de l'entrevista motivacional que, combinada amb la PNE, podria ajudar a reforçar aquest canvi de comportament (Nijs et al., 2020) tan necessari i que s'aborda des de les diferents perspectives. Això, possiblement, ajudaria a materialitzar també

un canvi en el seu estil de vida (Alperstein i Sharpe, 2016) que potser podria garantir el manteniment dels beneficis assolits.

Així doncs, el plantejament del FIBROWALK és totalment coincident amb la TA, que planteja un aprenentatge experiencial, on el participant ha de tenir un paper actiu, motivació per a participar, les activitats proposades han de ser significatives i rellevants per a la persona i ha d'existir un procés de reflexió facilitat pel terapeuta per a aconseguir un canvi de conducta que pugui transferir a la seva vida quotidiana (Nadler, 1993). Per això, es plantegen reptes que impliquin superació, confrontació de situacions difícils, resolució de problemes i reflexions personals i grupals per a aconseguir aquests canvis (Gass, 1993a). Es busca així provocar un canvi a través de l'experiència directa amb l'enfrontament a diferents reptes i tasques (Gass, 1993a; Shoel & Maizell, 2002).

Amb la transferència del FIBROWALK al medi natural i l'adaptació de l'ET realitzat al FIBROWALK segons la concepció de la TA amb una base cognitiva-conductual, es va poder dissenyar un protocol NAT-FM que integra de forma coherent i replicable alguns dels abordatges que han demostrat major evidència i d'acord amb els *targets* terapèutics específics per a les persones amb FM i les activitats a la natura seleccionades.

No hi ha protocols ni estudis publicats que integrin els quatre components descrits al FIBROWALK i traslladats al NAT-FM. Tampoc hi ha protocols que integrin la PNE en teràpia multicomponent per a l'FM. A la literatura, podem trobar estudis també pioners com els de Miguel Àngel Galán i Federico Montero (Galan-Martin et al., 2020), fisioterapeutes de Valladolid, que han obert la primera unitat del dolor sense fàrmacs combinant la PNE amb ET, però per a pacients amb dolor crònic, no per a FM. El plantejament del protocol NAT-FM és innovador, ja que no coneixem cap altre estudi que a més d'integrar PNE, ET, TCC, MT i exposició a la natura hagi fet aquesta adopció de la TA a un procés més cognitiu-conductual.

- *Analitzar l'efectivitat del protocol NAT-FM en comparació amb el tractament habitual en pacients amb FM (Estudi 3).*

Tot i que ambdós estudis (FIBROWALK i NAT-FM) no es poden comparar de forma plena perquè no són branques comparades de forma simultània en un mateix assaig clínic i, per tant, amb cada una es va fer el mateix procés d'aleatorització, cal assenyalar que les dues intervencions es varen fer de forma consecutiva; quan va acabar FIBROWALK, a les dues setmanes es va iniciar el NAT-FM. Les característiques basals dels participants de les dues intervencions, tant de grup intervenció com de grup control, reporten valors molt similars. Pel que fa a les variables estudiades, només es varen trobar diferències entre el grup d'intervenció i el grup control en la funcionalitat basal (SF-36) en el FIBROWALK, variable que es va controlar estadísticament (com a covariable) . A la resta de variables, no hi va haver diferències significatives.

Així doncs, tot i acceptant que no poden ser dos grups de comparació estricta, sí que es poden establir certs paral·lelismes amb els resultats de les variables estudiades en ambdós estudis. Amb l'enfocament ITT, a l'estudi FIBROWALK, en comparació amb el TH i a les 12 setmanes de tractament, es varen mostrar millores significatives amb una mida d'efecte gran (Cohen's $d > 0.80$) en impacte funcional (FIQR), dolor (EVA), kinesiofòbia (TSK) i funcionalitat física (SF-36); i amb una mida d'efecte moderada (Cohen's $d > 0.50$ i < 0.80) en fatiga (EVA), ansietat i símptomes depressius (HADS). En canvi, en l'estudi NAT-FM (que afegeix l'exposició a la natura), també en relació al grup de TH, es varen observar, amb el mateix enfocament d'ITT, millores significatives amb una mida d'efecte gran (Cohen's $d > 0.80$) en totes les variables també analitzades a l'estudi FIBROWALK: impacte funcional, dolor, fatiga, kinesiofòbia, ansietat, símptomes depressius i funcionalitat física). Així doncs, amb l'exposició a la natura, es varen aconseguir mides de l'efecte grans en més variables (en totes) d'estudi que amb el FIBROWALK.

En les altres variables analitzades específicament en el NAT-FM (però no en el FIBROWALK) es varen trobar amb ITT a les 12 setmanes de la intervenció mides de l'efecte grans en la reducció dels pensaments catastròfics (PCS), en augment de competència percebuda (PPCS) i en la millora de la regulació emocional cognitiva (CERQ; subescales de: reorientació, planificació, avaluació positiva, perspectiva i catastrofisme).

Aquests resultats serien coherents amb la literatura prèvia (De Miquel et al, 2010; Häuser et al. 2009; Macfarlane et a. 2017; Rivera et al. 2006) sobre intervencions multicomponents. També seria coherent i sumaria evidència al plantejament de Sharpe et al. (2020) amb els components que hauria de conformar una teràpia multicomponent com a "*gold standard*" i mostrarien millors resultats que el FIBROWALK en les variables estudiades. A més, seria consistent amb els efectes positius reportats a la literatura, on una exposició en entorns naturals podria potenciar una millor salut mental i física de les persones (Gascon et al.,2016) i es podrien obtenir beneficis psicològics (De Bell et al.,2017).

Aquestes grans mides d'efecte sobre les variables de procés es varen obtenir per a la kinesiofòbia, amb efectes importants tant a les 6 setmanes de tractament ($d = 1.18$) com al posttractament ($d = 2.20$), pensaments catastròfics davant el dolor a les 6 setmanes ($d = 1.21$) i després del tractament ($d = 2.03$), en la competència personal percebuda a les 6 setmanes ($d = 0.72$) i posttractament ($d = 1.20$) i en la reavaluació positiva (CERQ) a les 6 setmanes ($d = 0.72$) i després del tractament ($d = 1.42$). Es van trobar efectes moderats de TH + NAT-FM en comparació amb TH després de 6 setmanes de tractament per la reorientació (CERQ; $d = 0.52$) i la planificació (CERQ) ($d = 0.58$), trobant grans efectes en el tractament després dels mateixos resultats, és a dir, reorientació (CERQ; $d = 0.99$) i planificació (CERQ; $d = 0.83$). Per a la resta de variables de procés, es va observar un petit efecte del grup intervenció per acceptació (CERQ) a les 6 setmanes ($d = 0.47$) i es van trobar efectes moderats al

posttractament per a ambdues: acceptació (CERQ) ($d = 0.53$) i presa de perspectiva (CERQ) ($d = 0.71$).

Així doncs, es pot observar com en les variables de procés de la kinesiofòbia, els pensaments catastròfics del dolor, la competència percebuda i les subescales de regulació de les emocions cognitives (reorientació, planificació, positiu reavaluació i catastròfic) ja s'havien assolit millores a les 6 setmanes de tractament. A més, es van obtenir resultats significatius amb una mida d'efecte moderada a sis setmanes per al dolor, la fatiga, la funció física, la competència percebuda, la reorientació (CERQ) i la planificació (CERQ). Aquests resultats indiquen que no només a les sis setmanes ja hi ha una millora significativa (tot i no completa) en els principals resultats analitzats en aquests pacients amb FM, sinó que, a més, s'obté més del 50% de l'efecte terapèutic total. Aquests resultats podrien posar en evidència que la millora és progressiva, però no lineal i que, per tant, es podria plantejar quin hauria de ser el nombre de sessions i quin efecte podria tenir més enllà de les 12 setmanes.

A l'estudi FIBROWALK, a més de mostrar una millora en simptomatologia, un 52% del grup intervenció va assolir el criteri de reducció del FIQR > 20% i un 5% va mostrar una reducció de més del 70% en la seva puntuació FIQR, amb un NNT de 2 (IC del 95% = 1.7 - 2.3). Respecte al NAT-FM, el 67% va aconseguir una disminució del FIQR > 20% i el 8,1% va aconseguir una disminució, com a mínim, del 60%, juntament amb un NNT de 3 (IC del 95% = 1.6 - 3.2). Les petites discrepàncies no poden ser valorades correctament al no tractar-se de branques d'un mateix assaig clínic, tot i les grans similituds en les mostres inicials tant del grup intervenció com del grup control.

Si bé al FIBROWALK es va fer un seguiment del grup intervenció als 6 i 9 mesos, al NAT-FM no es va poder fer aquest seguiment perquè no va poder seguir el grup control més enllà dels 3 mesos per motius assistencials.

Consistents amb la literatura (Ollevier et al., 2020) i els resultats del FIBROWALK, en el NAT-FM també es varen trobar puntuacions basals més altes de depressió en el grup de no responedors. Aquests resultats reforcen encara més la idea que persones amb puntuacions severes en depressió haurien de rebre primer un tractament psicològic individualitzat per tal de poder-se beneficiar al màxim de la intervenció multicomponent.

Tal com esperàvem, la intervenció NAT-FM va resultar més efectiva que el tractament habitual amb mides de l'efecte superiors a les obtingudes per la intervenció FIBROWALK. Així i tot, s'ha de continuar investigant el rol de cada un dels components integrats en aquestes teràpies multicomponents, efectes dels quals podrien ser deguts no només a l'efecte de combinar aquestes intervencions, sinó també a l'exposició a la natura.

- *Explorar de forma preliminar l'efecte de les diferents activitats realitzades a la natura que inclou el protocol NAT-FM (Estudi 3).*

L'avaluació preliminar de l'efecte de les activitats incloses en la intervenció NAT-FM va mostrar que podrien ser útils per a millorar certs processos afectius i cognitius. El ioga i els banys de bosc sembla que podrien augmentar l'afectivitat positiva, la dominància i l'autoeficàcia, així com reduir l'activació, la fatiga, el dolor i l'estrès. Per tant, s'assoleix una millora en la totalitat dels processos ens els quals s'havia planificat la intervenció; la fotografia realitzada a la natura podria millorar totes les variables excepte la fatiga; i la marxa nòrdica podria millorar totes les variables, menys la fatiga i el dolor. Els resultats de la intrasessió EMA van proporcionar proves preliminars de l'efecte positiu de les activitats practicades a la natura. Aquest resultats serien consistents amb estudis anteriors, on les activitats realitzades a la natura reportarien efectes positius en el funcionament emocional, cognitiu i conductual (Cole et al. 2019; Hofmann et al. 2019).

D'aquesta manera, es va trobar que les diferents activitats incloses en el protocol NAT-FM tenien efectes diferents. Això entraria en contradicció amb la idea que les activitats a la

natura, sobretot des de la TA, on no es realitza aquest tipus d'anàlisi, poden ser diferents combinacions sense importar quines activitats s'utilitzen, assumint que les diferents activitats disposen del mateix potencial terapèutic.

Així i tot, són valoracions molt preliminars, que es varen realitzar dins el context d'una teràpia multicomponent, i no s'ha pogut quantificar la contribució específica que podria tenir cada activitat en particular.

- *Analitzar el paper de mediació a les sis setmanes d'algunes variables psicològiques de procés en l'efecte terapèutic de la intervenció NAT-FM (Estudi 3).*

A les anàlisis de mediació de les variables de procés (la kinesiofòbia, la catastrofització del dolor, la competència personal percebuda i la regulació emocional), es va trobar que els canvis a les 12 setmanes de les quatre variables d'estudi (impacte funcional (mediació parcial) mesurada amb l'FIQR, el dolor mesurat amb l'EVA, l'ansietat i la depressió mesurades amb l'HADs i la funcionalitat (mediació total) mesurada amb l'SF-36) estaven mediades pel canvi pre-post de la kinesiofòbia (mesurada amb el TSK) i la competència personal percebuda (mesurada amb el PPCS). La fatiga (mesurada amb EVA) va estar mediada pel canvi en TSK (mediació total). Per a l'afectivitat negativa, avaluada amb el PANAS-NA, es va identificar un únic factor mediador, la competència percebuda (mediació total) i per al RSES també un únic mediador, reavaluació positiva CERQ (mediació total). No es van trobar mediadors significatius per al funcionament cognitiu i conductual de PSS i l'afectivitat positiva avaluada amb el PANAS-PA.

Aquests resultats suggereixen que aquests mediadors, sobretot la kinesiofòbia (mesurada amb el TSK) i la competència personal percebuda (mesurada amb el PPCS), podrien explicar una part de les millores i hauríem de centrar la nostra atenció en aquests mediadors per a millorar el procés terapèutic proposat al protocol NAT-FM. Així doncs, es confirma la hipòtesi plantejada que els canvis produïts pel NAT-FM a les 12 setmanes de la

intervenció estan mediatas per una o més variables psicològiques de procés mesurades a l'equador de l'estudi. En futures investigacions, seria necessari avaluar si altres mediadors podrien participar en l'evolució dels components principals del NAT-FM.

En conclusió, en l'estudi 3 (NAT-FM), s'observa una millora en els resultats aportats per l'estudi 1 (FIBROWALK). Tot i les limitacions metodològiques que presenten tots dos estudis i que s'han de tenir en compte, aquests resultats recolzen l'efectivitat de les teràpies multicomponents que integren 4 abordatges (PNE, ET, TCC i MT) en comparació amb la cura habitual.

2. Limitacions i Fortaleses

Els resultats que s'exposen en aquesta tesi doctoral s'han d'interpretar tenint en compte les limitacions de cada un dels estudis que aquí es presenten. La primera limitació transversal als estudis 1 i 3 és que la mostra va estar conformada majoritàriament per dones. A l'estudi 1 (FIBROWALK), per un 97% al grup intervenció i un 100% al grup control. I a l'estudi 3 (NAT-FM), per un 98% al grup intervenció i un 100% al grup control. Tal com ja apuntàvem a la introducció amb l'ús dels nous criteris diagnòstics de l'ACR (2016), les diferències en la prevalença entre dones i homes podria variar (Wolfe et al., 2013; 2018) augmentant el percentatge d'homes fins a aproximadament el 30% (havent-hi 2.3 dones afectades per cada home), amb la qual cosa els nostres resultats podrien no ser generalitzables a tota la població afectada per l'FM. Aquesta limitació posa de manifest el problema de l'infradiagnòstic de l'FM en el sexe masculí potser a causa d'estigmes socials pel caràcter femení de la mateixa malaltia i l'estereotip de fortlesa dels homes davant el dolor.

A més d'aquesta primera limitació, cal assenyalar el context en què s'han hagut de realitzar ambdós estudis clínics, ja que és una font important de la majoria de les limitacions que es descriuran a continuació (comunes per ambdós estudis): (1) els dos assajos clínics s'han dut a terme amb una perspectiva pragmàtica, en el context de la pràctica clínica

assistencial en una unitat especialitzada de l'Hospital Vall d'Hebron, hospital de derivació terciària. Aquest context clínic ha fet que no es poguessin determinar uns criteris d'inclusió i exclusió molt estrictes per tal de no generar diferències entre els pacients de la mateixa unitat; (2) tampoc ha estat possible seguir els pacients del grup control més enllà dels 3 mesos després de la intervenció, ja que la pressió assistencial és alta i s'ofereix als pacients entrar a la següent teràpia multicomponent. A l'estudi 1 (FIBROWALK), es va fer un seguiment als 6 i 9 mesos, però només al grup intervenció i coneixent les fortes limitacions que comporta només seguir a un dels dos grups. A l'estudi 2 (NAT-FM), ja es va decidir no fer aquest seguiment (ja que comportava massa feina per a obtenir uns resultats poc concloents); (3) hi va haver absència de cegament a l'assignació grupal, limitació pròpia dels assaigs clínics no farmacològics, on terapeuta i pacient saben a quin grup pertanyen; (4) ambdues intervencions varen ser realitzades per una sola terapeuta, l'autora d'aquesta tesi. Els resultats que aquí s'exposen haurien de ser replicats executant la intervenció per altres professionals sanitaris i explorant com es podria fer conjuntament per dos professionals de salut, així com determinar quina part de l'efecte clínic assolit als dos assaigs és imputable als ingredients de la teràpia i quina és atribuïble a la persona que l'administra. Si bé en la majoria d'intervencions multicomponents intervenen diferents professionals, les intervencions aquí descrites (FIBROWALK i NAT-FM) requereixen de competències tant en Fisioteràpia com en Psicologia, però han estat dissenyades per a ser fetes per una sola persona. Per tant, caldria fer-ne una reestructuració per a ser realitzada per aquests dos professionals; (5) la manca d'un grup actiu de control i la manca d'una real comparació dels dos estudis com a branques d'una mateixa intervenció, així com (6) la pressió assistencial, també fa que les sessions terapèutiques es configuren en grups grans (uns 20 pacients per grup), la qual cosa dificulta la correcta gestió del grup i l'aplicació òptima de totes les eines. Amb grups més petits es podria dedicar més temps a assegurar la correcta comprensió de tots els continguts que es donen al llarg dels 3 mesos,

així com la correcta execució de les activitats proposades. El model d'intervenció sanitària i la seva avaluació en pacients d'atenció primària podrien ajudar a resoldre algunes de les limitacions aquí descrites, fent grups reduïts, amb la possibilitat de seguir-los i realitzant la teràpia per altres professionals sanitaris.

A més de les limitacions descrites comunes a ambdues intervencions, hi ha unes altres que són pròpies de l'estudi 3 (NAT-FM) i fan referència, especialment, a la part més empírica que es va dur a terme per a poder dissenyar el protocol NAT-FM: (1) els *targets* terapèutics es van extreure per acord entre investigadors amb revisions sistemàtiques no sotmeses, a dia d'avui, a publicació. Caldria fer un gran estudi per a determinar aquesta caracterització psicològica de les persones amb FM i investigar si aquesta caracterització és necessària per a millorar les intervencions (*tailored interventions*); (2) l'establiment de les activitats a treballar varen estar totalment condicionades pel context hospitalari, havent d'adaptar les activitats als espais verds disponibles i que, per tant, va limitar molt les activitats que es varen poder realitzar. Caldria un altre gran estudi per a validar el potencial terapèutic diferenciador de cada activitat i explorar quines serien les activitats que, sense estar condicionades pel context de la intervenció, serien les més adequades per a treballar els *targets* terapèutics seleccionats; (3) no es pot establir si els millors resultats obtinguts en el NAT-FM són a causa de la simple exposició a la natura que, per si mateixa, ja reporta beneficis en salut mental i física (Gascon et al., 2016) o al procés d'adaptació de l'ET al concepte de TA o ambdós factors; (4) cal assenyalar que no totes les activitats es varen realitzar amb la mateixa freqüència ni duració i, a més, a les sessions que es realitzaven més d'una activitat (una activitat començava després que acabés l'altra) s'ha de tenir en compte la més que probable influència de la primera activitat sobre les respostes de la segona, i que no sempre eren les mateixes activitats ni amb la mateixa seqüenciació; i (5) a causa de la manca de seguiment, les anàlisis de mediació només es van poder realitzar amb els canvis observats en les variables de procés entre

l'avaluació basal i a les 6 setmanes. Caldria fer un seguiment a llarg termini i explorar la possible influència d'altres variables de procés rellevants com la inflexibilitat psicològica o la faceta d'atenció plena "d'actuar amb consciència" que han demostrat ser mediadors significatius dels canvis a llarg termini que provoquen les intervencions de *mindfulness* amb pacients amb FM (Pérez-Aranda et al., 2019).

A més d'aquestes limitacions, també és important destacar algunes fortaleeses, també compartides per ambdós estudis: (1) la gran mostra de pacients utilitzada en tots dos estudis, 272 en el FIBROWALK i 169 en el NAT-FM, superior a la majoria d'estudis multicomponents previs i suficient en termes de potència estadística; (2) tots dos estudis s'han realitzat seguint una metodologia d'assaig clínic controlat i aleatoritzat i, avui en dia, no s'ha realitzat cap estudi previ per a avaluar l'efectivitat d'una intervenció multicomponent que integri la PNE o l'exposició a la natura per a persones amb FM; (3) és el primer estudi en fer una adaptació de la TA al context clínic amb persones amb FM amb un enfoc cognitiu-conductual; (4) la taxa d'abandonament és relativament baixa, per les estratègies terapèutiques d'adhesió al tractament utilitzades establint contactes per telèfon o correu electrònic; i (5) resolent algunes de les limitacions exposades, segurament, es podrien aconseguir majors efectes en ambdues intervencions.

3. Línies futures de recerca

El caràcter eminentment assistencial d'aquesta tesi doctoral ja fa pensar que l'objectiu general d'aquesta és contribuir al desenvolupament dels millors abordatges per al tractament de les persones amb FM. És, doncs, un primer pas d'un llarg camí per recórrer.

Cada 3 mesos s'inicia una nova intervenció a la unitat d'expertesa en síndromes de sensibilització central de Vall d'Hebron i, per tant, es matisa la intervenció amb els resultats reportats de l'estudi anterior. És una forma d'anar millorant cada una d'aquestes intervencions a mesura que es van realitzant.

S'ha iniciat una línia de recerca que pretén desgranar cada un d'aquests components per a avaluar l'efectivitat i la contribució de cada d'un d'ells. Per causes de la pandèmia actual, la teràpia s'ha hagut de virtualitzar. Al març es va fer el mateix procotol del NAT-FM, però de forma virtual, tot i que les dades encara no s'han explotat per la pressió assistencial de la pandèmia. Així i tot, l'actual grup d'intervenció ja s'ha plantejat en tres branques de tractament (per comparar amb un grup actiu i poder fer una aproximació a la importància del paper del psicòleg i del fisioterapeuta), dividint els grups d'intervenció per aquells components que podria fer un fisioterapeuta: PNE + ET, una altra amb els 4 components (PNE, ET, TCC i MT), on la figura del psicòleg és imprescindible "*Effectiveness of Virtual FIBROWALK Study*" (NCT04571528). Aquesta línia de recerca pretén formar part d'un estudi molt més gran que permeti resoldre moltes de les limitacions descrites i altres aspectes importants: mides més petites dels grups, realitzats per més d'un professional, estudiar la contribució de cada component: contribució de l'exposició a la natura, dels estudis qualitius, de l'anàlisi de cost-efectivitat, de l'eficiència, de l'adhesió terapèutica, etc.

Per a la importància de la PNE en tots aquests abordatges, també s'ha obert una línia de recerca específica "*New Educational Tool for FM*" (NCT04571853), on es pretén conèixer la real comprensió i contribució de la PNE en els abordatges multicomponents. És un estudi que s'està fent conjuntament amb el Dr. Lorimer Moseley ("pare" de la PNE).

Tal com assenyàvem a les limitacions, el model d'intervenció sanitària i la seva avaluació en pacients d'atenció primària podrien ajudar a resoldre algunes de les limitacions aquí descrites, rebaixant la pressió assistencial, amb grups més reduïts, possibilitat de seguir-los més temps i la teràpia seria realitzada per altres professionals sanitaris. En aquest sentit, s'ha obert una altra línia d'investigació i ja estem treballant perquè centres de primària iniciïn aquest tipus d'abordatge amb fisioterapeutes formats a la nostra unitat i de la qual també en farem investigació com a estudi multicèntric (ja s'ha passat el codi ètic PR(AG)249/2020). De

moment, però, a causa de les circumstàncies de la pandèmia, aquesta intervenció s'està fent en el context virtual.

S'ha creat la comissió de dolor crònic al Col·legi de Fisioterapeutes de Catalunya per a donar recolzament a totes les línies d'investigació en FM i dolor crònic. També s'ha fet una proposta al Col·legi de Psicòlegs de Catalunya amb la mateixa finalitat: donar suport, recolzament i visibilitat a totes les línies d'investigació que es puguin fer per a treballar de forma interdisciplinària que permetin millorar la recerca en les teràpies multicomponents.

Cal també tenir en compte que a la unitat accedeixen tant persones amb FM com amb síndrome de fatiga crònica (SFC). Ara per ara, estan rebent un abordatge molt similar. És per això que ja hem obert una nova línia d'investigació per a aplicar el FIBROWALK a les persones amb SCF i, de moment, ja l'hem iniciat virtualitzant també el seu contingut "*Effectiveness of Virtual SFCAMINA Study*" (NCT04593225).

La idea de tot és, quan es pugui, tornar a la presencialitat i poder continuar fent tots aquests estudis en el medi natural, ja que la satisfacció no quantificada dels pacients amb FM ha estat immens. En aquests futurs estudis, està previst la implementació d'anàlisis qualitatives.

A més a més, de totes les investigacions iniciades a la propia unitat, en un futur, seria molt interessant realitzar una línia d'investigació per a explorar específicament el potencial de cada activitat per a executar una intervenció psicològica (similar a l'aproximació preliminar que s'ha presentat en aquesta tesi) o de fisioteràpia. En aquest sentit, ja s'ha format el grup de fisioterapeutes per a dur a terme activitats a la natura (FISIOGAN) al Col·legi de Fisioterapeutes de Catalunya, des del qual es pretén investigar sobre el possible potencial que poden tenir diferents activitats a la natura per a fer un procés de rehabilitació.

El potencial que poden oferir els contextos naturals encara està per descobrir. És possible que tot procés de millora acabi passant per a empoderar el pacient amb l'adopció

d'estratègies actives d'afrontament i aconseguir un canvi de comportament que tingui un reflex en un canvi real en l'estil de vida de les persones amb FM. Per això, és important que les línies actuals i futures d'investigació ho tinguin molt present i el component d'exposició a la natura podria tenir-hi un paper rellevant. Obrir noves investigacions sobre el potencial terapèutic de les activitats a la natura podria obrir un nou camí cap a una nova teràpia de tercera o quarta generació.

CAPÍTOL V.

CONCLUSIONS

V. CONCLUSIONS

Tenint en compte els objectius i les hipòtesis plantejats, les conclusions d'aquesta tesi doctoral són les següents:

1. El programa FIBROWALK és més efectiu que el TH, tant en la variable principal (impacte funcional) com en les secundàries (dolor, fatiga, kinesiofòbia, ansietat, depressió i funcionalitat física). Només s'ha pogut determinar el seu efecte a curt termini perquè no s'ha pogut fer comparacions amb el grup control més enllà de les 12 setmanes (**Estudi 1**).
2. L'afectivitat positiva, l'afectivitat negativa, el dolor, la fatiga, l'autoeficàcia, el catastrofisme i la regulació emocional semblen *targets* terapèutics rellevants per a les persones amb FM.
3. La marxa nòrdica, el senderisme, el ioga, la fotografia i els banys de bosc són activitats que podrien tenir diferents potencials terapèutics en funció de les variables treballades.
4. L'Educació en Neurociència del Dolor (PNE), l'exercici físic terapeutic (ET), la Teràpia Cognitiu-Conductual (TCC), l'entrenament amb *Mindfulness* (MT) i l'exposició a la natura són intervencions a tenir en compte a l'hora de realitzar un abordatge multicomponent per a persones amb FM (**Estudi 2**).
5. El programa NAT-FM és més efectiu que el TH, tant en la variable principal (impacte funcional) com en les secundàries (dolor, fatiga, ansietat, depressió, funcionalitat física, afectivitat positiva, afectivitat negativa, autoestima i estrès percebut) i les variables de procés (kinesiobòfia, pensament catastrofista, competència percebuda i regulació emocional cognitiva) a curt termini. Resulta necessari fer un seguiment més enllà de les 12 setmanes de la intervenció (**Estudi 3**).
6. El ioga i els banys de bosc semblen que podrien millorar l'afectivitat positiva, l'activació, la dominança, la fatiga, el dolor, l'estrès i l'autoeficàcia; la fotografia realitzada a la

natura podria millorar totes les variables (afectivitat positiva, activació, dominància, estrès i autoeficàcia) excepte la fatiga; i la marxa nòrdica podria millorar totes les variables menys la fatiga i el dolor (**Estudi 3**).

7. La kinesiofòbia (mesurada amb el TSK) i la competència personal percebuda (mesurada amb el PPCS) podrien explicar una part de les millores observades. Hauríem de centrar la nostra atenció en aquests mediadors per a millorar el procés terapèutic NAT-FM i seguir investigant altres possibles mediadors (**Estudi 3**).

REFERÈNCIES

REFERÈNCIES

- Aguglia, A., Salvi, V., Maina, G., Rossetto, I., & Aguglia, E. (2011). Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. *Journal of Affective Disorders, 128*(3), 262–266. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.07.004>
- Albrecht, D. S., Forsberg, A., Sandström, A., Bergan, C., Kadetoff, D., Protsenko, E., Lampa, J., Lee, Y. C., Höglund, C. O., Catana, C., Cervenka, S., Akeju, O., Lekander, M., Cohen, G., Halldin, C., Taylor, N., Kim, M., Hooker, J. M., Edwards, R. R., Napadow, V., ... Loggia, M. L. (2019). Brain glial activation in fibromyalgia - A multi-site positron emission tomography investigation. *Brain, Behavior, and Immunity, 75*, 72–83. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.018>
- Alperstein, D., & Sharpe, L. (2016). The Efficacy of Motivational Interviewing in Adults With Chronic Pain: A Meta-Analysis and Systematic Review. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society, 17*(4), 393–403. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.10.021>
- Amer-Cuenca, J. J., Pecos-Martín, D., Martínez-Merineró, P., Lluch Girbés, E., Nijs, J., Meeus, M., Ferrer Peña, R., & Fernández-Carnero, J. (2020). How Much Is Needed? Comparison of the Effectiveness of Different Pain Education Dosages in Patients with Fibromyalgia. *Pain Medicine, 21*(4), 782–793. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz069>
- Amiri, P., Kazemian, E., Mansouri-Tehrani, M. M., Khalili, A., & Amouzegar, A. (2018). Does motivational interviewing improve the weight management process in adolescents? Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews, 7*(1), 178. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0814-6>
- Andersen, M. L., Nascimento, D. C., Machado, R. B., Roizenblatt, S., Moldofsky, H., & Tufik, S. (2006). Sleep disturbance induced by substance P in mice. *Behavioural Brain Research, 167*(2), 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2005.09.008>

- Anheyer, D., Haller, H., Barth, J., Lauche, R., Dobos, G., i Cramer, H. (2017). Mindfulness-Based Stress Reduction for Treating Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 166(11), 799–807. <https://doi.org/10.7326/M16-1997>
- Arcos-Carmona, I. M., Castro-Sánchez, A. M., Matarán-Peñarrocha, G. A., Gutiérrez-Rubio, A. B., Ramos-González, E., & Moreno-Lorenzo, C. (2011). Effects of aerobic exercise program and relaxation techniques on anxiety, quality of sleep, depression, and quality of life in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Medicina clinica*, 137(9), 398–401. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.09.045>
- Arnold, L. M., Bennett, R. M., Crofford, L. J., Dean, L. E., Clauw, D. J., Goldenberg, D. L., Fitzcharles, M. A., Paiva, E. S., Staud, R., Sarzi-Puttini, P., Buskila, D., i Macfarlane, G. J. (2019). AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*, 20(6), 611–628. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.008>
- Arnold, L. M., Fan, J., Russell, I. J., Yunus, M. B., Khan, M. A., Kushner, I., Olson, J. M., & Iyengar, S. K. (2013). The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis and Rheumatism*, 65(4), 1122–1128. <https://doi.org/10.1002/art.37842>
- Azkue, J. J., Ortiz, V., Torre, F., & Aguilera, L. (2007). La Sensibilización Central en la fisiopatología del dolor. *Gaceta Médica de Bilbao*, 104(4), 136–140. [https://doi.org/10.1016/S0304-4858\(07\)74593-6](https://doi.org/10.1016/S0304-4858(07)74593-6)
- Bäckryd, E., Tanum, L., Lind, A. L., Larsson, A., & Gordh, T. (2017). Evidence of both systemic inflammation and neuroinflammation in fibromyalgia patients, as assessed by a multiplex protein panel applied to the cerebrospinal fluid and to plasma. *Journal of pain research*, 10, 515–525. <https://doi.org/10.2147/JPR.S128508>

- Bacon, S. B., & Kimball, R. (1989). The wilderness challenge model. In R. D. Lyman, S. Prentice-Dunn, & S. Gabel (Eds.), *Residential and inpatient treatment of children and adolescents* (pp. 115-144). New York: Plenum
- Belenguier, R., Ramos-Casals, M., Siso, A., y Rivera, J. (2009). Clasificación de la fibromialgia. Revisión sistémica de la literatura. *Reumatología Clínica*, 5(2), 55-62. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2008.07.001>
- Bernardy, K., Füber, N., Köllner, V., & Häuser, W. (2010). Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome - a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *The Journal of Rheumatology*, 37(10), 1991–2005. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100104>
- Bernardy, K., Klose, P., Busch, A. J., Choy, E. H., & Häuser, W. (2013). Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(9), CD009796. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009796.pub2>
- Bernardy, K., Klose, P., Welsch, P., & Häuser, W. (2018). Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Pain (London, England)*, 22(2), 242–260. <https://doi.org/10.1002/ejp.1121>
- Bernardy, K., Klose, P., Welsch, P., & Häuser, W. (2019). Efficacy, acceptability and safety of Internet-delivered psychological therapies for fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Pain (London, England)*, 23(1), 3–14. <https://doi.org/10.1002/ejp.1284>
- Bettini, L., & Moore, K. (2016). Central Sensitization in Functional Chronic Pain Syndromes: Overview and Clinical Application. *Pain Management Nursing*, 17(5), 333–338. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2016.05.008>

- Bidonde, J., Busch, A. J., Schachter, C. L., Overend, T. J., Kim, S. Y., Góes, S. M., Boden, C., & Foulds, H. J. (2017). Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6(6), CD012700. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012700>
- Bishop, S. R., Lau, M., Shapiro, S., Carlson, L., Anderson, N. D., Carmody, J., ... Devins, G. (2004). Mindfulness: A proposed operational definition. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 11(3), 230–241. <https://doi.org/10.1093/clipsy/bph077>
- Bondesson, E., Larrosa Pardo, F., Stigmar, K., Ringqvist, Å., Petersson, I. F., Jöud, A., & Schelin, M. (2018). Comorbidity between pain and mental illness - Evidence of a bidirectional relationship. *European Journal of Pain (London, England)*, 22(7), 1304–1311. <https://doi.org/10.1002/ejp.1218>
- Boomershine C. S. (2015). Fibromyalgia: the prototypical central sensitivity syndrome. *Current Rheumatology Reviews*, 11(2), 131–145. <https://doi.org/10.2174/1573397111666150619095007>
- Bottaccioli, A. G., Bottaccioli, F., & Minelli, A. (2019). Stress and the psyche–brain–immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: A concise review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1437(1), 31–42. <https://doi.org/10.1111/nyas.13728>
- Bowen, D. J., & Neill, J. T. (2013). A meta-analysis of adventure therapy outcomes and moderators. *The Open Psychology Journal*, 6, Article 28-53. <https://doi.org/10.2174/1874350120130802001>
- Bowen, D. J., Neill, J. T., & Crisp, S. (2016). Wilderness adventure therapy effects on the mental health of youth participants. *Evaluation and Program Planning*, 58, 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.evalprogplan.2016.05.005>

- Boyes, M. (2013). Outdoor adventure and successful ageing. *Ageing & Society*, 33, 644- 665.
<https://doi.org/10.1017/S0144686X12000165>
- Branco, J. C., Bannwarth, B., Failde, I., Abello Carbonell, J., Blotman, F., Spaeth, M., Saraiva, F., Nacci, F., Thomas, E., Caubère, J. P., Le Lay, K., Taieb, C., & Matucci-Cerinic, M. (2010). Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39(6), 448–453.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.12.003>
- Briones-Vozmediano, E. (2017). The social construction of fibromyalgia as a health problema from the perspective of policies, professionals, and patients. *Global Health Action*, 10(1). <https://doi.org/10.1080/16549716.2017.1275191>
- Brown, K. (2005). Therapeutic camping programs. In: Steele RG, Roberts MC, Eds. Handbook of mental health services for children, adolescents, and families. New York: Kluwer Academic/Plenum.
- Buckley, R. (2020). Nature tourism and mental health: parks, happiness, and causation. *Journal of Sustainable Tourism*, 1–16. <https://doi.org/10.1080/09669582.2020.1742725>
- Busch, A. J., Barber, K. A., Overend, T. J., Peloso, P. M., & Schachter, C. L. (2007). Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD003786. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003786.pub2>
- Busch, A. J., Webber, S. C., Richards, R. S., Bidonde, J., Schachter, C. L., Schafer, L. A., Danyliw, A., Sawant, A., Dal Bello-Haas, V., Rader, T., & Overend, T. J. (2013). Resistance exercise training for fibromyalgia. *The Cochrane database of Systematic Reviews*, 2013(12), CD010884. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010884>
- Butler, D., Moseley, L., & Sunyata, A. (2003). *Explicando el dolor*. Adelaide, South Australia, Noigroup.

- Cabo-Meseguer, A., Cerdá-Olmedo, G., & Trillo-Mata, J. L. (2017). Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Fibromyalgia: prevalencia, perfiles epidemiológicos y costes económicos. Medicina Clinica*, 149(10), 441–448. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.008>
- Casey, R. J., & Berman, J. S. (1985). The outcome of psychotherapy with children. *Psychological Bulletin*, 98(2), 388–400.
- Castelli, L., Tesio, V., Colonna, F., Molinaro, S., Leombruni, P., Bruzzone, M., Fusaro, E., Sarzi-Puttini, P., & Torta, R. (2012). Alexithymia and psychological distress in fibromyalgia: prevalence and relation with quality of life. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 30(6 Suppl 74), 70–77.
- Chan, Y. T., Lau, H. Y., Chan, W. Y., Cheung, C. W., Lui, W., Chane-Thu, Y. S. J., ... Cheng, H. L. (2020). Adventure therapy for child, adolescent, and young adult cancer patients: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05642-3>
- Chavez Hidalgo, Danny. (2013). Actualización en fibromialgia. *Medicina Legal de Costa Rica*, 30(1), 83-88.
- Choy E. H. (2015). The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nature Reviews. Rheumatology*, 11(9), 513–520. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.56>
- Cohen H. (2017). Controversies and challenges in fibromyalgia: a review and a proposal. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 9(5), 115–127. <https://doi.org/10.1177/1759720X17699199>
- Clauw D. J. (2014). Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*, 311(15), 1547–1555. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3266>

- Cole, H., Triguero-Mas, M., Connolly, J., & Anguelovski, I. (2019). Determining the health benefits of green space: Does gentrification matter?. *Health & Place*, 57, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2019.02.001>
- Collado, A. (2008). Fibromialgia: “Una enfermedad más visible.” *Revista de La Sociedad Española del Dolor*, 15(8), 517–520.
- Cornaglia Ferraris P. (2018). Terapia dell'avventura: principi, pratica, prospettive [Adventure therapy: principles, practice, perspectives.]. *Recenti Progressi in Medicina*, 109(10), 487–493. <https://doi.org/10.1701/3010.30086>
- Coskun Benlidayi I. (2019). Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatology International*, 39(5), 781–791. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04251-6>
- Crisp, S.J. (1998). *International models of best practice in wilderness and Adventure therapy*. En C. Itin (Ed.). *Exploring the boundaries of adventure therapy: International perspectives*. Boulder, CO: Association for Experiential Education.
- Crisp, S.J. (2006). Taking a risk for adolescents: wilderness adventure therapy. *InPsych*, August(August 2006), 22 - 23.
- Crowe, M., Jordan, J., Burrell, B., Jones, V., Gillon, D., & Harris, S. (2016). Mindfulness-based stress reduction for long-term physical conditions: A systematic review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 50(1), 21–32. <https://doi.org/10.1177/0004867415607984>
- Creed F. (2020). A review of the incidence and risk factors for fibromyalgia and chronic widespread pain in population-based studies. *Pain*, 161(6), 1169–1176. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001819>
- Da Costa, D., Abrahamowicz, M., Lowensteyn, I., Bernatsky, S., Dritsa, M., Fitzcharles, M. A., & Dobkin, P. L. (2005). A randomized clinical trial of an individualized home-based

- exercise programme for women with fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford, England)*, 44(11), 1422–1427. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei032>
- Daenen, L., Varkey, E., Kellmann, M., & Nijs, J. (2015). Exercise, not to exercise, or how to exercise in patients with chronic pain? Applying science to practice. *The Clinical Journal of Pain*, 31(2), 108–114. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000099>
- Dahab, J., Rivadeneira, C., y Minici, A. (2010). El enfoque cognitivo-transaccional del estrés Fortalezas y debilidades del modelo de estrés más aceptado en psicología aplicada. *Revista de Terapia Cognitivo Conductual*, 18, 1–6.
- D'Agnelli, S., Arendt-Nielsen, L., Gerra, M. C., Zatorri, K., Boggiani, L., Baciarello, M., & Bignami, E. (2019). Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Molecular Pain*, 15, 1744806918819944. <https://doi.org/10.1177/1744806918819944>
- Davis-Berman, J. & Berman, D. (2008). *The promise of wilderness therapy*. Boulder, Colorado: AEE.
- Davis-Berman, J., & Berman, D. (1994). *Wilderness therapy: Foundations, Theories and Research*. Dubuque, IA: Kendall Hunt.
- De Bell, S., Graham, H., Jarvis, S., White, P. (2017). The importance of nature in mediating social and psychological benefits associated with visits to freshwater blue space. *Landscape and Urban Planning*, 167:118–127. <https://doi.org/10.1016/j.landurbplan.2017.06.003>
- De Miquel, C. A., Campayo, J., Flórez, M. T., Arguelles, J. M., Tarrío, E. B., Montoya, M. G., Martín, Á., Salio, A. M., Fuentes, J. V., Alberch, E. A., & de la Cámara, A. G. (2010). Interdisciplinary consensus document for the treatment of fibromyalgia. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 38(2), 108–120.

- Di Franco, M., Iannuccelli, C., & Valesini, G. (2010). Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1193, 84–90. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05344.x>
- Di Tella, M., Ghiggia, A., Tesio, V., Romeo, A., Colonna, F., Fusaro, E., Torta, R., & Castelli, L. (2017). Pain experience in Fibromyalgia Syndrome: The role of alexithymia and psychological distress. *Journal of Affective Disorders*, 208, 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.080>
- Diatchenko, L., Fillingim, R. B., Smith, S. B., & Maixner, W. (2013). The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. *Nature Reviews Rheumatology*, 9(6), 340-350. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.43>
- Eich, M., Hartmann, A., Müller, H., & Fi, W. (2000). The role of psychosocial factors in Fibromyalgia syndrome. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 29(Suppl 113), 30–31. <https://doi.org/10.1080/030097400446607>
- Elizagaray-Garcia, I., Muriente-Gonzalez, J., & Gil-Martinez, A. (2016). Education for patients with fibromyalgia. A systematic review of randomised clinical trials. *Revista de Neurologia*, 62(2), 49–60.
- Erkan Turan, K., Kocabeyoglu, S., Unal-Cevik, I., Bezci, F., Akinci, A., & Irkec, M. (2018). Ocular Surface Alterations in the Context of Corneal In Vivo Confocal Microscopic Characteristics in Patients With Fibromyalgia. *Cornea*, 37(2), 205–210. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001447>
- Ernberg, M., Christidis, N., Ghafouri, B., Bileviciute-Ljungar, I., Löfgren, M., Bjersing, J., Palstam, A., Larsson, A., Mannerkorpi, K., Gerdle, B., & Kosek, E. (2018). Plasma Cytokine Levels in Fibromyalgia and Their Response to 15 Weeks of Progressive Resistance Exercise or Relaxation Therapy. *Mediators of Inflammation*, 2018, 3985154. <https://doi.org/10.1155/2018/3985154>

- Estévez-López, F., Camiletti-Moirón, D., Aparicio, V. A., Segura-Jiménez, V., Álvarez-Gallardo, I. C., Soriano-Maldonado, A., Borges-Cosic, M., Acosta-Manzano, P., Geenen, R., Delgado-Fernández, M., Martínez-González, L. J., Ruiz, J. R., & Álvarez-Cubero, M. J. (2018). Identification of candidate genes associated with fibromyalgia susceptibility in southern Spanish women: the al-Ándalus project. *Journal of Translational Medicine*, 16(1), 43. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1416-8>
- Ewert, A. (1989). *Outdoor adventure pursuits: Foundations, models, and theories*. Worthington, OH: Publishing Horizons.
- Feliu-Soler, A., Borràs, X., Peñarrubia-María, M. T., Rozadilla-Sacanell, A., D'Amico, F., Moss-Morris, R., ... Luciano, J. V. (2016). Cost-utility and biological underpinnings of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) versus a psychoeducational programme (FibroQoL) for fibromyalgia: a 12-month randomised controlled trial (EUDAIMON study). *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1068-2>
- Feliu-Soler, A., Pérez-Aranda, A., Andrés-Rodríguez, L., Butjosa, A., Díaz, N. S., Trujols, J., ... Luciano, J. V. (2018). Digging into the construct of fibrofog: Psychometric properties of the Spanish version of the Multidimensional Inventory of Subjective Cognitive Impairment in patients with fibromyalgia. *Journal of Applied Biobehavioral Research*, 23(2), e12134. <https://doi.org/10.1111/jabr.12134>
- Fietta, P., Fietta, P., & Manganelli, P. (2007). Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 78(2), 88–95.
- Fletcher, T.B., Hinkle, J.S. (2002). Adventure based counseling: An innovation in counseling. *Journal of Counseling and Development*, 80(3): 277-84.
- Font Gayà, T., Bordoy Ferrer, C., Juan Mas, A., Seoane-Mato, D., Álvarez Reyes, F., Delgado Sánchez, M., Martínez Dubois, C., Sánchez-Fernández, S. A., Marena Rojas Vargas,

- L., García Morales, P. V., Olivé, A., Rubio Muñoz, P., Larrosa, M., Navarro Ricós, N., Sánchez-Piedra, C., Díaz-González, F., Bustabad-Reyes, S., & Working Group Proyecto EPISER2016 (2020). Prevalence of fibromyalgia and associated factors in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 38 Suppl 123(1), 47–52.
- Friese, G.T., Hendee, J.C., Kinziger, M. (1988). The wilderness experience program industry in the United States: Characteristics and dynamics. *Journal of Experimental Education*, 21(1): 40-5.
- Gabrielsen, L. E., Eskedal, L. T., Mesel, T., Aasen, G. O., Hirte, M., Kerlefsen, R. E., ... Fernee, C. R. (2018). *The effectiveness of wilderness therapy as mental health treatment for adolescents in norway: a mixed methods evaluation. International Journal of Adolescence and Youth*, 1–15. <https://doi.org/10.1080/02673843.2018.1528166>
- Galan-Martin, M. A., Montero-Cuadrado, F., Lluch-Girbes, E., Coca-López, M. C., Mayo-Iscar, A., & Cuesta-Vargas, A. (2020). Pain Neuroscience Education and Physical Therapeutic Exercise for Patients with Chronic Spinal Pain in Spanish Physiotherapy Primary Care: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 1201. <https://doi.org/10.3390/jcm9041201>
- García-Bardón, V. D. F., Castel-Bernal, B., & Vidal-Fuentes, J. (2006). Evidencia científica de los aspectos psicológicos en la fibromialgia: Posibilidades de intervención. *Reumatología*, 2(Supl1), S38-43. [https://doi.org/10.1016/S1699-258X\(06\)73081-9](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(06)73081-9)
- Gascon, M., Triguero-Mas, M., Martínez, D., Dadvand, P., Rojas-Rueda, D., Plasència, A., & Nieuwenhuijsen, M. J. (2016). Residential green spaces and mortality: A systematic review. *Environment International*, 86, 60–67. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.013>
- Gass, M. (Coordinador) (1993a): *Adventure therapy: Therapeutic Applications of Adventure Programming*. Dubuque, Iowa: Kend All / Hunt publishing company.

- Gass, M. (1993b): *Programming applications of adventure therapy*. En M. Gass, *Adventure therapy: Therapeutic applications of adventure programming*. Dubuque, Iowa: Kend All / Hunt publishing company.
- Gass, M. Gillis, H.L. & Russell, K.C. (2012). *Adventure Therapy: Theory, Research, and Practice*. New York: Routledge.
- Geenen, R., & Bijlsma, J. W. (2010). Deviations in the endocrine system and brain of patients with fibromyalgia: cause or consequence of pain and associated features?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1193, 98–110. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05290.x>
- Geneen, L. J., Martin, D. J., Adams, N., Clarke, C., Dunbar, M., Jones, D., McNamee, P., Schofield, P., & Smith, B. H. (2015). Effects of education to facilitate knowledge about chronic pain for adults: a systematic review with meta-analysis. *Systematic reviews*, 4, 132. <https://doi.org/10.1186/s13643-015-0120-5>
- Geneen, L. J., Moore, R. A., Clarke, C., Martin, D., Colvin, L. A., & Smith, B. H. (2017). Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1), CD011279. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011279.pub2>
- Ghazan-Shahi, S., Towheed, T. & Hopman, W. (2012) 'Should rheumatologists retain ownership of fibromyalgia? A survey of Ontario rheumatologists', *Clinical Rheumatology*, 31(8), 1177–1181. <https://doi.org/10.1007/s10067-012-1989-1>
- Gillis, H.L. (2000) Going around in circles research and program evaluation in therapeutic adventure and adventure in therapy. Paper presented at the Second International Adventure in Therapy Conference: Therapy Within Adventure 23 March 2000 – Augsburg / Germany.

- Gillis, H.L. & Priest, S. (2003). *Adventure Therapy: past, present and future*. En Richards, K. y Smith, B. *Therapy within Adventure: Proceedings of the Second International Adventure Therapy Conference*. Augsburg: Hochschulschriften, Ziel Verlag.
- Gillis, H. L. & Simpson, C.A. (1992). Project Choices: Adventure based residential drug treatment for court referred youth. In M. A. Gass (Ed) *Adventure therapy: Therapeutic applications of adventure programming in mental health settings* Boulder, CO: Association for Experiential Education.
- Glombiewski, J. A., Sawyer, A. T., Gutermann, J., Koenig, K., Rief, W., & Hofmann, S. G. (2010). Psychological treatments for fibromyalgia: A meta-analysis. *Pain*, 151(2), 280–295. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.011>
- Grayston, R., Czanner, G., Elhadd, K., Goebel, A., Frank, B., Üçeyler, N., ... Alam, U. (2019). A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(5), 933–940. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.08.003>
- Grossman, P. (2010). Mindfulness for Psychologists: Paying Kind Attention to the Perceptible. *Mindfulness*, 1(2), 87–97. <https://doi.org/10.1007/s12671-010-0012-7>
- Grossman, P., Tiefenthaler-Gilmer, U., Raysz, A., & Kesper, U. (2007). Mindfulness training as an intervention for fibromyalgia: evidence of postintervention and 3-year follow-up benefits in well-being. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 76(4), 226–233. <https://doi.org/10.1159/000101501>
- Gillis, H., & Speelman, E.A. (2008). Are Challenge (Ropes) Courses an Effective Tool? A Meta-Analysis. *Journal of Experiential Education*, 31, 111 - 135. <https://doi.org/10.1177/105382590803100202>

- Gillis, HL, Speelman, E., Linville, N., Bailey, E., Kalle, A., Oglesbee, N., Sandlin, J., Thompson, L. y Jensen, J. (2016). Meta-Analysis of Treatment Outcomes Measured by the Y-OQ and Y-OQ-SR Comparing Wilderness and Non-Wilderness Treatment Programs. *Foro del cuidado de la juventud del niño*. <https://doi.org/10.1007/s10566-016-9360-3>
- Hans, T. A. (2000). A meta-analysis of the effects of adventure programming on locus of control. *Journal of Contemporary Psychotherapy: On the Cutting Edge of Modern Developments in Psychotherapy*, 30(1), 33–60. <https://doi.org/10.1023/A:1003649031834>
- Hattie, J.A. (1992). *Self-concept*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Hattie, J., Marsh, H. W., Neill, J. T., & Richards, G. E. (1997). Adventure Education and Outward Bound: Out-of-Class Experiences That Make a Lasting Difference. *Review of Educational Research*, 67(1), 43–87. <https://doi.org/10.3102/00346543067001043>
- Hattie, J.A. (1992). *Self-concept*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Harte, S. E., Clauw, D. J., Hayes, J. M., Feldman, E. L., St Charles, I. C., & Watson, C. J. (2017). Reduced intraepidermal nerve fiber density after a sustained increase in insular glutamate: a proof-of-concept study examining the pathogenesis of small fiber pathology in fibromyalgia. *Pain Reports*, 2(3), e590. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000590>
- Haugmark, T., Hagen, K.B., Provan, S.A., Baerheim, E., & Zangi, H.A. (2018). Effects of a community based Multicomponent rehabilitation programme for patients with fibromyalgia: protocol for a randomized controlled trial. *BMJ Open*, 8, e021004. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021004>
- Haugmark, T., Hagen, K. B., Smedslund, G., & Zangi, H. A. (2019). Mindfulness- and acceptance-based interventions for patients with fibromyalgia – A systematic review

and meta-analyses. *PLOS ONE*, 14(9), e0221897.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221897>

Häuser, W., Ablin, J., Fitzcharles, M. A., Littlejohn, G., Luciano, J. V., Usui, C., & Walitt, B. (2015). Fibromyalgia. *Nature Reviews Disease Primers*, 13(1), 15022.

<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.22>

Häuser, W., Ablin, J., Perrot, S., & Fitzcharles, M. A. (2017). Management of fibromyalgia: practical guides from recent evidence-based guidelines. *Polish Archives of Internal Medicine*, 127(1), 47–56. <https://doi.org/10.20452/pamw.3877>

Häuser, W., Bernardy, K., Arnold, B., Offenbächer, M., & Schiltenswolf, M. (2009). Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis and Rheumatism*, 61(2), 216–224.

<https://doi.org/10.1002/art.24276>

Häuser, W., & Jones, G. (2019). Psychological therapies for chronic widespread pain and Fibromyalgia syndrome. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 33(3).

<https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.05.001>

Häuser, W., Petzke, F., Üçeyler, N., & Sommer, C. (2011). Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 50(3), 532–543.

<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq354>

Häuser, W., Wolfe, F., Tolle, T., Uceyler, N., & Sommer, C. (2012). The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*, 26(4): 297-307.

Hayes, S. C. (2004). Acceptance and commitment therapy and the new behavior therapies. Mindfulness, Acceptance, and Relationship. In *Mindfulness and Acceptance:*

Expanding the Cognitive-Behavioral Tradition (pp. 1–29). New York, NY: Guilford Publications.

- Hayes, S. C. (2016). Acceptance and Commitment Therapy, Relational Frame Theory, and the Third Wave of Behavioral and Cognitive Therapies – Republished Article. *Behavior Therapy*, 47(6), 869–885. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2016.11.006>
- Haugmark, T., Hagen, K. B., Smedslund, G., & Zangi, H. A. (2019). Mindfulness- And acceptancebased interventions for patients with fibromyalgia - A systematic review and meta-analyses. *PLoS ONE*, 14(9), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221897>
- Heidari, F., Afshari, M., & Moosazadeh, M. (2017). Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, 37(9), 1527–1539. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3725-2>
- Hidalgo, F. J. (2011). Fibromialgia: Consideraciones etiopatogénicas. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 18(6), 342-350.
- Hofmann, S. G., & Hayes, S. C. (2019). The Future of Intervention Science: Process-Based Therapy. *Clinical Psychological Science : A Journal of the Association for Psychological Science*, 7(1), 37–50. <https://doi.org/10.1177/2167702618772296>
- Hudson, J. I., Arnold, L. M., Keck, P. E., Jr, Auchenbach, M. B., & Pope, H. G., Jr. (2004). Family study of fibromyalgia and affective spectrum disorder. *Biological Psychiatry*, 56(11), 884–891. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.009>
- Inanici, F., & Yunus, M. B. (2004). History of fibromyalgia: past to present. *Current Pain and Headache Reports*, 8(5), 369–378. <https://doi.org/10.1007/s11916-996-0010-6>
- Johnson, E. G., Davis, E. B., Johnson, J., Pressley, J. D., Sawyer, S., I Spinazzola, J. (2020). The effectiveness of trauma-informed wilderness therapy with adolescents: A pilot study. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1037/tra0000595>

- Kabat-Zinn J. (1982). An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. *General Hospital Psychiatry*, 4(1), 33–47.
[https://doi.org/10.1016/0163-8343\(82\)90026-3](https://doi.org/10.1016/0163-8343(82)90026-3)
- Kato, K., Sullivan, P. F., Evengård, B., & Pedersen, N. L. (2009). A population-based twin study of functional somatic syndromes. *Psychological Medicine*, 39(3), 497–505.
<https://doi.org/10.1017/S0033291708003784>
- Kia, S., & Choy, E. (2017). Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *Biomedicines*, 5(2), 1–24.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines502002>
- Khoo, E. L., Small, R., Cheng, W., Hatchard, T., Glynn, B., Rice, D. B., ... Poulin, P. A. (2019). Comparative evaluation of group-based mindfulness-based stress reduction and cognitive behavioural therapy for the treatment and management of chronic pain: A systematic review and network meta-analysis. *Evidence-Based Mental Health*, 22(1), 26-35. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2018-300062>
- Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *Journal of Pain*, 10(9), 895–926.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>
- Lauche, R., Cramer, H., Dobos, G., Langhorst, J., & Schmidt, S. (2013). A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based stress reduction for the fibromyalgia syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 75(6), 500–510.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.10.010>
- Lazarus, R.S. y Folkman, S. (1984). *Estrés y procesos cognitivos*. Barcelona: Martínez Roca, 1986.

- Lee, J. Y., Guy, S. D., Lukacs, M. J., Letwin, Z. A., Fakhereddin, M. F., Al-Nasri, I. J., & Salim, S. (2018). Management of fibromyalgia syndrome. *University of Western Ontario Medical Journal*, 87(1 SE-Feature Articles). <https://doi.org/10.5206/uwomj.v87i1.1817>
- Lipsey, M. W., & Wilson, D. B. (1993). The efficacy of psychological, educational, and behavioral treatment. Confirmation from meta-analysis. *The American Psychologist*, 48(12), 1181–1209. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.48.12.1181>
- López-Solà, M., Pujol, J., Wager, T. D., Garcia-Fontanals, A., Blanco-Hinojo, L., Garcia-Blanco, S., Poca-Dias, V., Harrison, B. J., Contreras-Rodríguez, O., Monfort, J., Garcia-Fructuoso, F., & Deus, J. (2014). Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 66(11), 3200–3209. <https://doi.org/10.1002/art.38781>
- López-Solà, M., Woo, C. W., Pujol, J., Deus, J., Harrison, B. J., Monfort, J., & Wager, T. D. (2017). Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain*, 158(1), 34–47. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000707>
- Lotze, M., & Moseley, G. (2015). Theoretical Considerations for Chronic Pain Rehabilitation. *Physical Therapy*, 95(9), 1316–1320. <https://doi.org/10.2522/ptj.20140581>
- Louw, A., Diener, I., Butler, D. S., & Puentedura, E. J. (2011). The effect of neuroscience education on pain, disability, anxiety, and stress in chronic musculoskeletal pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 92(12), 2041–2056. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.07.198>
- Louw, A., Zimney, K., O'Hotto, C., & Hilton, S. (2016a). The clinical application of teaching people about pain. *Physiotherapy Theory and Practice*, 32(5), 385–395. <https://doi.org/10.1080/09593985.2016.1194652>

- Louw, A., Zimney, K., Puentedura, E. J., & Diener, I. (2016b). The efficacy of pain neuroscience education on musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. *Physiotherapy Theory and Practice*, 32(5), 332–355. <https://doi.org/10.1080/09593985.2016.1194646>
- Luciano, J. V., Aguado, J., Serrano-Blanco, A., Calandre, E. P., & Rodriguez-Lopez, C. M. (2013). Dimensionality, reliability, and validity of the revised fibromyalgia impact questionnaire in two spanish samples. *Arthritis Care and Research*. <https://doi.org/10.1002/acr.22034>
- Luciano, J. V, D'Amico, F., Cerda-Lafont, M., Penarrubia-Maria, M. T., Knapp, M., Cuesta-Vargas, A. I., ... Garcia-Campayo, J. (2014a). Cost-utility of cognitive behavioral therapy versus U.S. Food and Drug Administration recommended drugs and usual care in the treatment of patients with fibromyalgia: an economic evaluation alongside a 6-month randomized controlled trial. *Arthritis Research & Therapy*, 16(5), 451. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0451-y>
- Luciano, J. V, D'Amico, F., Feliu-Soler, A., McCracken, L. M., Aguado, J., Penarrubia Maria, M. T., ... Garcia-Campayo, J. (2017). Cost-Utility of Group Acceptance and Commitment Therapy for Fibromyalgia Versus Recommended Drugs: An Economic Analysis Alongside a 6-Month Randomized Controlled Trial Conducted in Spain (EFFIGACT Study). *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*, 18(7), 868-880. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.03.001>
- Luciano, J. V, Forero, C. G., Cerda-Lafont, M., Pen arrubia-Maria, M. T., Fernandez Vergel, R., Cuesta-Vargas, A. I., ... Rubio-Valera, M. (2016). Functional Status, Quality of Life, and Costs Associated With Fibromyalgia Subgroups: A Latent Profile Analysis. *Clinical Journal of Pain*, 32(10), 829-840. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000336>

- Luciano, J. V., Guallar, J. A., Aguado, J., López-Del-Hoyo, Y., Olivan, B., Magallón, R., Alda, M., Serrano-Blanco, A., Gili, M., & Garcia-Campayo, J. (2014). Effectiveness of group acceptance and commitment therapy for fibromyalgia: a 6-month randomized controlled trial (EFFIGACT study). *Pain, 155*(4), 693–702. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.12.029>
- Lukkahatai, N., Walitt, B., Deandrés-Galiana, E. J., Fernández-Martínez, J. L., & Saligan, L. N. (2018). A predictive algorithm to identify genes that discriminate individuals with fibromyalgia syndrome diagnosis from healthy controls. *Journal of Pain Research, 11*, 2981–2990. <https://doi.org/10.2147/JPR.S169499>
- Lush, E., Salmon, P., Floyd, A., Studts, J. L., Weissbecker, I., & Sephton, S. E. (2009). Mindfulness meditation for symptom reduction in fibromyalgia: psychophysiological correlates. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings, 16*(2), 200–207. <https://doi.org/10.1007/s10880-009-9153-z>
- Macfarlane, G. J., Kronisch, C., Dean, L. E., Atzeni, F., Häuser, W., Fluß, E., Choy, E., Kosek, E., Amris, K., Branco, J., Dincer, F., Leino-Arjas, P., Longley, K., McCarthy, G. M., Makri, S., Perrot, S., Sarzi-Puttini, P., Taylor, A., & Jones, G. T. (2017). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases, 76*(2), 318–328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>
- Malfliet, A., Coppieters, I., Van Wilgen, P., Kregel, J., De Pauw, R., Dolphens, M., & Ickmans, K. (2017a). Brain changes associated with cognitive and emotional factors in chronic pain: A systematic review. *European Journal of Pain (United Kingdom), 21*(5), 769–786. <https://doi.org/10.1002/ejp.1003>
- Malfliet, A., Kregel, J., Meeus, M., Cagnie, B., Roussel, N., Dolphens, M., Danneels, L., & Nijs, J. (2017b). Applying contemporary neuroscience in exercise interventions for chronic

spinal pain: treatment protocol. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 21(5), 378–387.

<https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2017.06.019>

Malfliet, A., Van Oosterwijck, J., Meeus, M., Cagnie, B., Danneels, L., Dolphens, M., Buyl, R., & Nijs, J., (2017c). Kinesiophobia and maladaptive coping strategies prevent improvements in pain catastrophizing following pain neuroscience education in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome: An explorative study. *Physiotherapy Theory and Practice*, 33(8), 653–660. <https://doi.org/10.1080/09593985.2017.1331481>

Malin, K., & Littlejohn, G. O. (2012). Personality and fibromyalgia syndrome. *The Open Rheumatology Journal*, 6, 273–285. <https://doi.org/10.2174/1874312901206010273>

Marcus, B. H., & Simkin, L. R. (1994). The transtheoretical model: applications to exercise behavior. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 26(11), 1400–1404.

Marques, A.P., Santo, A.S., Berssaneti, A.A., Matsutani, L.A., & Yuan, S.L. (2017). Prevalence of fibromyalgia: Literature review update. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57(4), 356-363. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.005>

Martínez-Lavín M. (2018). Fibromyalgia and small fiber neuropathy: the plot thickens!. *Clinical Rheumatology*, 37(12), 3167–3171. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4300-2>

Martínez-Martínez, L. A., Mora, T., Vargas, A., Fuentes-Iniestra, M., & Martínez-Lavín, M. (2014). Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 20(3), 146–150. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000089>

Mas, A. J., Carmona, L., Valverde, M., Ribas, B., & EPISER Study Group (2008). Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general

- population: results from a nationwide study in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26(4), 519–526.
- McDowell, C. P., Cook, D. B., & Herring, M. P. (2017). The Effects of Exercise Training on Anxiety in Fibromyalgia Patients: A Meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 49(9), 1868–1876. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001290>
- Meeus, M., & Nijs, J. (2007). Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clinical Rheumatology*, 26(4), 465–473. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0433-9>
- Melzack, R. (2005). Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj Lecture: Presented at the Third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004. *Pain Practice*, 5(2), 85–94. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2005.05203.x>
- Moix Queraltó, J. (2005). Análisis de los factores psicológicos modulares del dolor crónico benigno. *Anuario de Psicología*, 36(1), 37-60
- Moix Queraltó, J. (2006). *Cara a cara con tu dolor : técnicas y estrategias para reducir el dolor crónico*. Barcelona.Paidós.
- Moix Queraltó, J. (2018). *Mi mente sin mí. Lo único que falta en tu vida eres tú*. Barcelona: Aguilar. Penguin Random House.
- Moix, J. & Kovacs, F. M. (Coords.) (2009). *Manual del dolor. Tratamiento cognitivo conductual del dolor crónico*. Barcelona: Paidós.
- Moote, G. T, Jr., & Woodarski. JS (1997). *La adquisición de habilidades para la vida a través de actividades y programas basados en la aventura: Una revisión de la literatura*. *Adolescencia*, 32, p. 143-167.

- Moretti, L. (2010). Variables Cognitivas Implicadas en la Experiencia de Dolor Crónico Artículo de Revisión. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento (RACC)*, 2(3), 21–29. <https://doi.org/10.32348/1852.4206.v2.n3.5246>
- Moseley, G. L. (2003a). A pain neuromatrix approach to patients with chronic pain. *Manual Therapy*, 8(3), 130–140. [https://doi.org/10.1016/S1356-689X\(03\)00051-1](https://doi.org/10.1016/S1356-689X(03)00051-1)
- Moseley, L. (2003b). Unravelling the barriers to reconceptualization of the problem in chronic pain: The actual and perceived ability of patients and health professionals to understand the neurophysiology. *Journal of Pain*, 4(4), 184–189. [https://doi.org/10.1016/S1526-5900\(03\)00488-7](https://doi.org/10.1016/S1526-5900(03)00488-7)
- Moseley G. L. (2004). Evidence for a direct relationship between cognitive and physical change during an education intervention in people with chronic low back pain. *European Journal of Pain (London, England)*, 8(1), 39–45. [https://doi.org/10.1016/S1090-3801\(03\)00063-6](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(03)00063-6)
- Moseley, G. L. (2007). Reconceptualising pain according to modern pain science. *Physical Therapy Reviews*, 12(3), 169–178. <https://doi.org/10.1179/108331907X223010>
- Moseley, G. L., & Butler, D. S. (2015). Fifteen Years of Explaining Pain: The Past, Present, and Future. *Journal of Pain*, 16(9), 807–813. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.05.005>
- Mygind, L., Kjeldsted, E., Hartmeyer, R. D., Mygind, E., Bølling, M., & Bentsen, P. (2019). Immersive Nature-Experiences as Health Promotion Interventions for Healthy, Vulnerable, and Sick Populations? A Systematic Review and Appraisal of Controlled Studies. *Frontiers in Psychology*, 10, 943. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00943>
- Nadler, R. S. (1993): *Therapeutic process of change*. En M. Gass, *Adventure therapy: Therapeutic applications of adventure programming*. Dubuque, Iowa: Kend All / Hunt publishing company.

- Nicholas, M., Vlaeyen, J. W. S., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R., ... Treede, R. D. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic primary pain. *Pain*, *160*(1), 28–37. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001390>
- Nijs, J., Kosek, E., Van Oosterwijck, J., & Meeus, M. (2012). Dysfunctional endogenous analgesia during exercise in patients with chronic pain: to exercise or not to exercise?. *Pain Physician*, *15*(3 Suppl), ES205–ES213.
- Nijs, J., Malfliet, A., Ickmans, K., Baert, I., & Meeus, M. (2014a). Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained' chronic pain: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *15*(12), 1671–1683. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.925446>
- Nijs, J., Meeus, M., Cagnie, B., Roussel, N. A., Dolphens, M., Van Oosterwijck, J., & Danneels, L. (2014b). A modern neuroscience approach to chronic spinal pain: combining pain neuroscience education with cognition-targeted motor control training. *Physical Therapy*, *94*(5), 730–738. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130258>
- Nijs, J., Meeus, M., Van Oosterwijck, J., Roussel, N., De Koning, M., Ickmans, K., y Matic, M. (2011a). Treatment of central sensitization in patients with “unexplained” chronic pain: what options do we have? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *12*(7), 1087–1098. <https://doi.org/10.1517/14656566.2011.547475>
- Nijs, J., Meeus, M., Versijpt, J., Moens, M., Bos, I., Knaepen, K., & Meeusen, R. (2015). Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target?. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, *19*(4), 565–576. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.994506>
- Nijs, J., Paul van Wilgen, C., Van Oosterwijck, J., Van Ittersum, M., & Meeus, M. (2011b). How to explain central sensitization to patients with 'unexplained' chronic musculoskeletal pain: practice guidelines. *Manual Therapy*, *16*(5), 413–418. <https://doi.org/10.1016/j.math.2011.04.005>

- Nijs, J., Torres-Cueco, R., van Wilgen, C. P., Girbes, E. L., Struyf, F., Roussel, N., van Oosterwijck, J., Daenen, L., Kuppens, K., Vanwerweeen, L., Hermans, L., Beckwee, D., Voogt, L., Clark, J., Moloney, N., & Meeus, M. (2014c). Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain Physician*, *17*(5), 447–457.
- Nijs, J., Wijma, A. J., Willaert, W., Huysmans, E., Mintken, P., Smeets, R., Goossens, M., van Wilgen, C. P., Van Bogaert, W., Louw, A., Cleland, J., & Donaldson, M. (2020). Integrating Motivational Interviewing in Pain Neuroscience Education for People With Chronic Pain: A Practical Guide for Clinicians. *Physical Therapy*, *100*(5), 846–859. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzaa021>
- Nishishinya Aquino, B., Requeijo Lorenzo, C., Roqué Fíguls, M., Salas Gama, K., & Urrútia Cuchí, G. (2017). *Evaluación y abordaje de la fibromialgia. Actualización de las evidencias científicas*. Barcelona.
- Nüesch, E., Häuser, W., Bernardy, K., Barth, J., & Jüni, P. (2013). Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *72*(6), 955–962. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201249>
- Ollevier, A., Vanneuville, I., Carron, P., Baetens, T., Goderis, T., Gabriel, L., & Van de Velde, D. (2020). A 12-week multicomponent therapy in fibromyalgia improves health but not in concomitant moderate depression, an exploratory pilot study. *Disability and Rehabilitation*, *42*(13), 1886–1893. <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1543361>
- Panagiotounis, F., Theodorakis, Y., Hassandra, M., & Morres, I. (2020). Psychological effects of an adventure therapy program in the treatment of substance use disorders. A Greek pilot study. *Journal of Substance Use*, 1–7. <https://doi.org/10.1080/14659891.2020.1807630>

- Park, D. J., & Lee, S. S. (2017). New insights into the genetics of fibromyalgia. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 32(6), 984–995. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.207>
- Peng, X., Robinson, R. L., Mease, P., Kroenke, K., Williams, D. A., Chen, Y., ... Hann, D. (2015). Long-term evaluation of opioid treatment in fibromyalgia. *Clinical Journal of Pain*, 31(1), 7–13. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000079>
- Perena, M.J., Perena, M.F., Rodrigo-Royo, M.D., & Romera, E. (2000). Neuroanatomía del dolor. *Revista de la Sociedad Española del Dolor Supl. II*, 7, 5–10. <https://doi.org/10.2174/18715273113129990056>
- Pérez-Aranda, A., Andrés-Rodríguez, L., Feliu-Soler, A., Núñez, C., Stephan-Otto, C., Pastor-Mira, M. A., ... Luciano, J. V. (2018). Clustering a large Spanish sample of patients with Fibromyalgia using the FIQR. *PAIN*, 1. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001468>
- Pérez-Aranda, A., D'Amico, F., Feliu-Soler, A., McCracken, L. M., Peñarrubia-María, M. T., Andrés-Rodríguez, L., Angarita-Osorio, N., Knapp, M., García-Campayo, J., & Luciano, J. V. (2019a). Cost-Utility of Mindfulness-Based Stress Reduction for Fibromyalgia versus a Multicomponent Intervention and Usual Care: A 12-Month Randomized Controlled Trial (EUDAIMON Study). *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), 1068. <https://doi.org/10.3390/jcm8071068>
- Pérez-Aranda, A., Feliu-Soler, A., Montero-Marín, J., García-Campayo, J., Andrés-Rodríguez, L., Borràs, X., Rozadilla-Sacanell, M., Peñarrubia-Maria, T., Angarita-Osorio, N., McCracken, L.M. and Luciano, J. V. (2019b). A randomized controlled efficacy trial of Mindfulness-Based Stress Reduction compared to an active control group and usual care for fibromyalgia: the EUDAIMON study. *Pain*, 160(11):2508-2523. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001655>.

- Prochaska, J. O., DiClemente, C. C., & Norcross, J. C. (1992). In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *The American Psychologist*, 47(9), 1102–1114. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.47.9.1102>
- Pryor, A., Carpenter, C., Townsend, M. (2005). Outdoor education and bush adventure therapy: A socio-ecological approach to health and wellbeing. *Australina Journal of Outdoor Education*, 9(1): 3-13.
- Queiroz L. P. (2013). Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 17(8), 356. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5>
- Ranzolin, A., Duarte, A. L., Bredemeier, M., da Costa Neto, C. A., Ascoli, B. M., Wollenhaupt-Aguiar, B., Kapczinski, F., & Xavier, R. M. (2016). Evaluation of cytokines, oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia - A controlled cross-sectional study. *Cytokine*, 84, 25–28. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.05.011>
- Reiners, A. (1995): *Erlebnis und Pädagogik*. Ziel Verlag, Augsburg.
- Reiners, A. (2003): *Praktische Erlebnispädagogik*. Ziel Verlag, Augsburg.
- Rhodes, L., Nash, C., Moisan, A., Scott, D. C., Barkoh, K., Warner, W. C., Jr, Sawyer, J. R., & Kelly, D. M. (2015). Does preoperative orientation and education alleviate anxiety in posterior spinal fusion patients? A prospective, randomized study. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 35(3), 276–279. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000260>
- Rivera J, Vallejo MÁ, Esteve-Vives & Grup ICAF (2012). Estrategias de prescripción de fármacos en el tratamiento de pacientes con fibromialgia. *Reumatología Clínica*, 8(4):184–8. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2012.02.009>
- Rivera, J., Alegre, C., Ballina, F. J., Carbonell, J., Carmona, L., Castel, B., Collado, A., Esteve, J. J., Martínez, F. G., Tornero, J., Vallejo, M. A., & Vidal, J. (2006). Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la

- fibromyalgia. *Reumatologia Clinica*, 2 Suppl 1, S55–S66.
[https://doi.org/10.1016/S1699-258X\(06\)73084-4](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(06)73084-4)
- Roizenblatt, S., Moldofsky, H., Benedito-Silva, A. A., & Tufik, S. (2001). Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 44(1), 222–230.
[https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200101\)](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200101))
- Roland, C., Summers, S., Freidman, M., Barton, G., & McCarthy, K. (1987). Creation of an experiential challenge program. *Therapeutic Recreation Journal*, 21(2), 54-63.
- Roskell, N. S., Beard, S. M., Zhao, Y., & Le, T. K. (2011). A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. *Pain practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, 11(6), 516–527. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2010.00441.x>
- Russell, K.C. (2001). What is wilderness therapy. *Journal of Experiential Education*, 24 (2), pp. 70-79.
- Russell, K.C. (2002). *Longitudinal assessment of treatment outcomes in outdoor behavioral healthcare*. Moscow, ID: University of Idaho.
- Russell, K.C., Hendee, J.C., Phillips-Miller, D. (2000). Wilderness therapy as an intervention and treatment for adolescents with behavioral problems. *Wild Science Time Change*, 15(3): 136-41.
- Sampalli, T., Berlasso, E., Fox, R., & Petter, M. (2009). A controlled study of the effect of a mindfulness-based stress reduction technique in women with multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and fibromyalgia. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 2, 53–59. <https://doi.org/10.2147/jmdh.s5220>
- Schmidt, S., Grossman, P., Schwarzer, B., Jena, S., Naumann, J., & Walach, H. (2011). Treating fibromyalgia with mindfulness-based stress reduction: results from a 3-armed randomized controlled trial. *Pain*, 152(2), 361–369.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.043>

- Schoel, J., & Maizell, R. (2002). *Exploring islands of healing: Newperspectives on adventure based counseling*. Beverly, MA: Project Adventure.
- Segura-Jiménez, V., Aparicio, V. A., Álvarez-Gallardo, I. C., Soriano-Maldonado, A., Estévez-López, F., Delgado-Fernández, M., & Carbonell-Baeza, A. (2014). Validation of the modified 2010 American College of Rheumatology diagnostic criteria for fibromyalgia in a Spanish population. *Rheumatology (Oxford, England)*, *53*(10), 1803–1811. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu169>
- Seoane-Mato, D., Sánchez-Piedra, C., Silva-Fernández, L., Sivera, F., Blanco, F. J., Pérez Ruiz, F., Juan-Mas, A., Pego-Reigosa, J. M., Narváez, J., Quilis Martí, N., Cortés Verdú, R., Antón-Pagés, F., Quevedo Vila, V., Garrido Courel, L., Del Amo, N., Paniagua Zudaire, I., Añez Sturchio, G., Medina Varo, F., Ruiz Tudela, M., Romero Pérez, A., ... Bustabad, S. (2019). Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). Objetivos y metodología. *Reumatología clinica*, *15*(2), 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.06.009>
- Sephton, S. E., Salmon, P., Weissbecker, I., Ulmer, C., Floyd, A., Hoover, K., & Studts, J. L. (2007). Mindfulness meditation alleviates depressive symptoms in women with fibromyalgia: results of a randomized clinical trial. *Arthritis and Rheumatism*, *57*(1), 77–85. <https://doi.org/10.1002/art.22478>
- Sharpe, L., Jones, E., Ashton-James, C. E., Nicholas, M. K., & Refshauge, K. (2020). Necessary components of psychological treatment in chronic pain management programs: A Delphi study. *European Journal of Pain*. <https://doi.org/10.1002/ejp.1561>

- Siegel, R. D., Germer, C. K., & Olendzki, A. (2009). Mindfulness: What is it? where did it come from? In *Clinical Handbook of Mindfulness* (pp. 17–35). New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-0-387-09593-6_2
- Sluka, K. A., & Clauw, D. J. (2016). Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*, 338, 114–129. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.006>
- Smith, M. L., Glass, G. V., & Miller, T. I. (1980). *The benefits of psychotherapy*. Baltimore, MD: John Hopkins University Press.
- Sosa-Reina, M. D., Nunez-Nagy, S., Gallego-Izquierdo, T., Pecos-Martín, D., Monserrat, J., & Álvarez-Mon, M. (2017). Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *BioMed research international*, 2017, 2356346. <https://doi.org/10.1155/2017/2356346>
- Tan, A. C., Jaaniste, T., & Champion, D. (2019). Chronic Widespread Pain and Fibromyalgia Syndrome: Life-Course Risk Markers in Young People. *Pain Research and Management*, 2019, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2019/6584753>
- Thorpe, J., Shum, B., Moore, R. A., Wiffen, P. J., & Gilron, I. (2018). Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), CD010585. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010585.pub2>
- Thieme, K., & Gracely, R. H. (2009). Are psychological treatments effective for Fibromyalgia pain? *Current Rheumatology Reports*, 11(6), 443–450. <https://doi.org/10.1007/s11926-009-0065-6>
- Thieme, K., Mathys, M., & Turk, D. C. (2017). Evidenced-Based Guidelines on the Treatment of Fibromyalgia Patients: Are They Consistent and If Not, Why Not? Have Effective

Psychological Treatments Been Overlooked? *The Journal of Pain*, 18(7), 747–756.

<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.12.006>

Thieme, K., & Turk, D. C. (2012). Cognitive-behavioral and operant-behavioral therapy for people with fibromyalgia. *Reumatismo*, 64(4), 275–285.

<https://doi.org/10.4081/reumatismo.2012.275>

Tofferi, J. K., Jackson, J. L., & O'Malley, P. G. (2004). Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis and Rheumatism*, 51(1), 9–13.

<https://doi.org/10.1002/art.20076>

Üçeyler, N., Sommer, C., Walitt, B., & Häuser, W. (2017). Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, CD010782.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010782.pub2>

Vankanegan, C., Tucker, A. R., Mcmillion, P., Gass, M., & Spencer, L. (2019). Adventure therapy and its impact on the functioning of youth in a community setting. *Social Work with Groups*, 42(2), 127–141. <https://doi.org/10.1080/01609513.2018.1478761>

Van Gordon, W., Shonin, E., Dunn, T. J., Garcia-Campayo, J., & Griffiths, M. D. (2017). Meditation awareness training for the treatment of fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *British Journal of Health Psychology*, 22(1), 186–206.

<https://doi.org/10.1111/bjhp.12224>

Van Koulil, S., van Lankveld, W., Kraaimaat, F. W., van Helmond, T., Vedder, A., van Hoorn, H., Cats, H., van Riel, P. L., & Evers, A. W. (2008). Tailored cognitive-behavioral therapy for fibromyalgia: two case studies. *Patient Education and Counseling*, 71(2), 308–314. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2007.11.025>

Van Ittersum, M. W., Van Wilgen, C. P., Van der Schans, C. P., Lambrecht, L., Groothoff, J. W., & Nijs, J. (2014). Written pain neuroscience education in fibromyalgia: a

- multicenter randomized controlled trial. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 14(8), 689–700. <https://doi.org/10.1111/papr.12137>
- Van Oosterwijck, J., Meeus, M., Paul, L., De Schryver, M., Pascal, A., Lambrecht, L., & Nijs, J. (2013). Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial. *The Clinical Journal of Pain*, 29(10), 873–882. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31827c7a7d>
- Vincent, A., Whipple, M. O., McAllister, S. J., Aleman, K. M., & St Sauver, J. L. (2015). A cross-sectional assessment of the prevalence of multiple chronic conditions and medication use in a sample of community-dwelling adults with fibromyalgia in Olmsted County, Minnesota. *BMJ Open*, 5(3), e006681. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006681>
- Watson, J. A., Ryan, C. G., Cooper, L., Ellington, D., Whittle, R., Lavender, M., Dixon, J., Atkinson, G., Cooper, K., & Martin, D. J. (2019). Pain Neuroscience Education for Adults With Chronic Musculoskeletal Pain: A Mixed-Methods Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*, 20(10), 1140.e1–1140.e22. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.02.011>
- Welsch, P., Üçeyler, N., Klose, P., Walitt, B., & Häuser, W. (2018). Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), CD010292. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010292.pub2>
- Wichmann, T. F. (1991). Of wilderness and circles: Evaluating a therapeutic model for wilderness adventure programs. *Journal of Experiential Education*, 14(2), 43-48.
- Wolfe, F., Butler, S. H., Fitzcharles, M., Häuser, W., Katz, R. L., Mease, P. J., ... Walitt, B. (2019). Revised chronic widespread pain criteria: development from and integration

with Fibromyalgia criteria. *Scandinavian Journal of Pain*, 20(1), 77–86.
<https://doi.org/10.1515/sipain-2019-0054>

Wolfe, F., Brähler, E., Hinz, A., & Häuser, W. (2013). Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: Results from a survey of the general population. *Arthritis Care and Research*, 65(5), 777–785.
<https://doi.org/10.1002/acr.21931>

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., & Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 38(6), 1113–1122. <https://doi.org/10.3899/jrheum.100594>

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., ... Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46(3), 319–329.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P.J., ... Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for Fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care and Research*, 62(5), 600–610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>

Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., & Clark, P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and Rheumatism*, 33(2), 160–172.
<https://doi.org/10.1002/art.1780330203>

- Wolfe, F., & Walitt, B. (2013). Culture, science and the changing nature of fibromyalgia. *Nature Reviews Rheumatology*. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.96>
- Wolfe, F., Walitt, B., Perrot, S., Rasker, J. J., & Häuser, W. (2018). Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLoS ONE*, 13(9), e0203755. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203755>
- Woolf, C. J. (2010). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152(SUPPL.3), S2–S15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
- Woolf, C. J. (2007). Central Sensitization. Uncovering the relation between pain and plasticity. *Anesthesiology*, (6), 1132–1136. <https://doi.org/10.1080/19390450802648654>
- World Health Organization (2012). “*ICD-10 Version: 2010.*” International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. https://icd.who.int/browse10/Content/statichtml/ICD10Volume2_en_2010.pdf
- Wortman, M. S. H., Lokkerbol, J., Van der Wouden, J. C., Visser, B., Van der Horst, H. E., & Olde Hartman, T. C. (2018). Cost-effectiveness of interventions for medically unexplained symptoms: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 13(10), e0205278. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205278>
- Xiao, Y., Haynes, W. L., Michalek, J. E., & Russell, I. J. (2013). Elevated serum high-sensitivity C-reactive protein levels in fibromyalgia syndrome patients correlate with body mass index, interleukin-6, interleukin-8, erythrocyte sedimentation rate. *Rheumatology International*, 33(5), 1259–1264. <https://doi.org/10.1007/s00296-012-2538-6>
- Yunus, M. B. (2007). Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 36:339-56. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.12.009>

- Yunus M. B. (2008). Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 37(6), 339–352.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.09.003>
- Yunus M. B. (2015). Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Current Rheumatology reviews*, 11(2), 70–85.
<https://doi.org/10.2174/157339711102150702112236>
- Zhang, Z., Feng, J., Mao, A., Le, K., La Placa, D., Wu, X., Longmate, J., Marek, C., St Amand, R. P., Neuhausen, S. L., & Shively, J. E. (2018). SNPs in inflammatory genes CCL11, CCL4 and MEFV in a fibromyalgia family study. *PloS One*, 13(6), e0198625.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198625>