

Review Fibromialgia 2020–2026: dalla sensibilizzazione centrale a un disturbo multisistemico e biologicamente eterogeneo

Abstract

Background

La fibromialgia (FM) è una sindrome dolorosa cronica caratterizzata da dolore muscoloscheletrico diffuso, fatigue, disturbi del sonno, sintomi cognitivi e un'ampia gamma di manifestazioni autonome, gastrointestinali e affettive. Sebbene la sensibilizzazione centrale e le alterazioni dell'elaborazione nocicettiva rimangano componenti fondamentali della sua fisiopatologia, le evidenze più recenti indicano che la FM non possa essere adeguatamente spiegata da un singolo meccanismo centrale.

Obiettivo

Sintetizzare criticamente i principali progressi nella comprensione della fibromialgia pubblicati tra il 2020 e il 2026, con particolare attenzione alla patologia delle piccole fibre, ai meccanismi neuroimmunologici, alla disfunzione autonoma, al microbiota e alle alterazioni metaboliche, alla genetica e all'epigenetica, al neuroimaging, ai biomarcatori e alle strategie terapeutiche emergenti.

Metodi

È stata condotta una ricerca strutturata della letteratura attraverso PubMed/MEDLINE e ulteriori fonti bibliografiche e scientifiche, concentrandosi principalmente sulle pubblicazioni comprese tra gennaio 2020 e agosto 2026. Sono state privilegiate systematic review, meta-analisi, studi osservazionali di grandi dimensioni, studi randomizzati controllati, ricerche multiomiche e principali studi genetici. Sono stati mantenuti alcuni studi precedenti al 2020 quando necessari per stabilire la continuità diagnostica o concettuale.

Risultati

La letteratura supporta un modello secondo il quale la fibromialgia rappresenta una sindrome biologicamente eterogenea piuttosto che una singola malattia caratterizzata da un unico meccanismo. L'amplificazione centrale dell'elaborazione nocicettiva e l'alterazione dei sistemi endogeni di modulazione del dolore rimangono risultati robusti. Una quota di pazienti presenta alterazioni delle piccole fibre, mentre disfunzione autonoma, alterazioni neuroimmunologiche e gli effetti delle immunoglobuline derivate dai pazienti forniscono evidenze di contributi periferici e immunitari. Gli studi sul microbiota intestinale suggeriscono la presenza di disbiosi e alterazioni dei metaboliti microbici, sebbene la causalità non sia ancora dimostrata. Studi metabolomici e proteomici hanno identificato differenze molecolari riproducibili, ma nessun biomarcatore ha ancora raggiunto una validazione clinica. Il più importante progresso genetico recente è rappresentato da uno studio GWAS multi-ancestry del 2026 condotto su 2.563.755 individui, comprendenti 54.629 casi di fibromialgia, che ha identificato 26 loci di rischio e ha evidenziato un arricchimento dell'ereditabilità nei tessuti cerebrali e nei tipi cellulari neuronali. Il neuroimaging supporta alterazioni delle reti coinvolte nell'elaborazione del dolore e della modulazione discendente, ma nessuna singola firma di imaging è attualmente utilizzabile per la diagnosi. Dal punto di vista terapeutico, l'esercizio fisico rimane

l'intervento con il supporto più consistente, mentre gli approcci farmacologici, psicologici e neuromodulatori producono generalmente benefici moderati e potenzialmente dipendenti dal fenotipo.

Conclusioni

Le evidenze attuali supportano un modello della fibromialgia nel quale la predisposizione genetica interagisce con fattori ambientali, metabolici, immunitari, autonomici e sensoriali periferici, determinando una persistente disregolazione dell'elaborazione nocicettiva. La sensibilizzazione centrale potrebbe rappresentare una via finale comune piuttosto che il meccanismo iniziale universale della malattia. La ricerca futura dovrebbe spostarsi dalla diagnosi esclusivamente sintomatica verso una caratterizzazione biologica dei pazienti e una medicina di precisione multimodale.

Parole chiave: fibromialgia; dolore cronico diffuso; dolore nociplastico; sensibilizzazione centrale; piccole fibre; neuroimmunologia; microbiota; metabolomica; genetica; neuroimaging; biomarcatori; medicina di precisione.

1. Introduzione

La fibromialgia (FM) è una sindrome dolorosa cronica caratterizzata da dolore muscoloscheletrico diffuso, fatigue, disturbi del sonno, alterazioni cognitive e da un'ampia gamma di manifestazioni somatiche e affettive. Il quadro clinico è altamente eterogeneo e i pazienti possono presentare, oltre al dolore, sintomi gastrointestinali, autonomici, sensitivi e psicologici. I criteri diagnostici contemporanei si sono progressivamente allontanati dall'esclusiva valutazione dei tender points, orientandosi verso la quantificazione del dolore diffuso e della gravità complessiva dei sintomi. [1,2,3]

Per molti anni la FM è stata principalmente interpretata attraverso il paradigma della sensibilizzazione centrale, ovvero un'amplificazione persistente dell'elaborazione nocicettiva a livello del sistema nervoso centrale associata a una ridotta capacità dei sistemi endogeni di inibire il dolore. Tale modello rimane fortemente supportato, ma le evidenze accumulate negli ultimi anni indicano che difficilmente può spiegare da solo l'intero substrato biologico della malattia. [1,2,3]

La scoperta di alterazioni delle piccole fibre, le evidenze di disfunzione autonoma, i meccanismi neuroimmunologici, le alterazioni del microbiota e del metabolismo hanno progressivamente ampliato il quadro fisiopatologico. Parallelamente, i progressi nella genomica e nel neuroimaging hanno fornito nuove evidenze di una predisposizione biologica e di un'alterata organizzazione delle reti cerebrali coinvolte nella modulazione del dolore. [1,2,3]

Il principale sviluppo concettuale degli ultimi anni è quindi il passaggio da un modello basato su un singolo meccanismo a un modello multisistemico. La FM potrebbe rappresentare non una malattia omogenea determinata da un singolo evento patologico, ma una sindrome clinicamente definita che emerge dall'interazione di molteplici vulnerabilità biologiche. [1,2,3]

La presente review sintetizza i principali progressi dal 2020 al 2026 e propone un modello integrato nel quale predisposizione genetica, funzione delle piccole fibre, sistema immunitario, sistema nervoso

autonomico, metabolismo, microbiota intestinale e processi nocicettivi centrali interagiscono dinamicamente. [1,2,3]

2. Metodi

2.1 Strategia di ricerca della letteratura

È stata effettuata una ricerca strutturata della letteratura attraverso PubMed/MEDLINE e fonti scientifiche complementari.

La ricerca ha utilizzato combinazioni dei seguenti termini:

- "fibromyalgia"
- "central sensitization"
- "small fiber"
- "small fiber neuropathy"
- "neuroimmune"
- "autoantibodies"
- "dorsal root ganglion"
- "autonomic dysfunction"
- "microbiome"
- "gut-brain axis"
- "metabolomics"
- "proteomics"
- "transcriptomics"
- "epigenetics"
- "genome-wide association"
- "GWAS"
- "neuroimaging"
- "functional MRI"
- "biomarkers"
- "exercise"
- "pharmacological treatment"
- "neuromodulation"

Sono state privilegiate systematic review, meta-analisi, studi randomizzati controllati, grandi studi di coorte, studi multi-omici e principali studi genetici.

Alcune pubblicazioni precedenti al 2020 sono state mantenute quando necessarie per definire i criteri diagnostici o garantire la continuità con i principali modelli fisiopatologici precedenti.

Il presente lavoro deve essere considerato una review critica strutturata e non una systematic review registrata secondo PRISMA; non sono stati pertanto calcolati nuovi effetti aggregati quantitativi su studi caratterizzati da disegni e popolazioni eterogenee.

3. Fenotipo clinico e quadro diagnostico

La FM è caratterizzata da dolore diffuso associato a combinazioni variabili di fatigue, sonno non ristoratore, disfunzione cognitiva, sintomi dell'umore e numerose manifestazioni sistemiche.

Il fenotipo clinico è particolarmente importante perché la stessa diagnosi può corrispondere a profili biologici differenti.

Alcuni pazienti presentano prevalentemente dolore nociplastico diffuso; altri mostrano una marcata componente di fatigue, disfunzione autonoma, sintomi gastrointestinali, disturbi sensitivi o alterazioni del sonno.

I criteri ACR rappresentano ancora un importante strumento clinico, ma definiscono principalmente il fenotipo sindromico, non il meccanismo biologico sottostante.

Questa distinzione diventa sempre più importante alla luce delle evidenze molecolari e neurofisiologiche che suggeriscono l'esistenza di differenti sottogruppi biologici all'interno della stessa diagnosi clinica.

4. Sensibilizzazione centrale e alterata elaborazione nocicettiva

La sensibilizzazione centrale rimane uno dei concetti fisiopatologici maggiormente supportati nella FM. [4,5,6]

I pazienti possono presentare:

- riduzione delle soglie del dolore alla pressione [4,5,6]
- sommazione temporale del dolore [4,5,6]
- ridotta efficienza della modulazione condizionata del dolore (CPM) [4,5,6]
- aumento delle risposte agli stimoli nocicettivi [4,5,6]
- riduzione dell'analgesia endogena [4,5,6]

Questi dati suggeriscono che il sistema nervoso centrale possa elaborare gli input sensoriali con un aumento del "guadagno" nocicettivo e una riduzione del controllo inibitorio. [4,5,6]

Tuttavia, la sensibilizzazione centrale non deve essere considerata sinonimo di "malattia cerebrale", né come spiegazione sufficiente di tutte le manifestazioni della FM. [4,5,6]

Un modello più appropriato è:

input periferici e centrali → alterata elaborazione nocicettiva → ridotta modulazione → amplificazione persistente del dolore. [4,5,6]

La sensibilizzazione centrale può quindi rappresentare una via finale comune raggiunta attraverso molteplici meccanismi biologici. [4,5,6]

5. Patologia delle piccole fibre

Uno degli sviluppi più importanti della ricerca sulla FM è stato il riconoscimento di alterazioni delle piccole fibre sensitive e autonome in una parte dei pazienti. [7,8]

Studi condotti mediante biopsia cutanea, valutazione della densità delle fibre nervose intraepidermiche e microscopia confocale corneale hanno identificato riduzioni di alcuni parametri delle piccole fibre. [7,8]

Questi risultati hanno almeno tre implicazioni. [7,8]

Primo, mettono in discussione l'idea che la FM sia esclusivamente un disturbo dell'elaborazione centrale del dolore. [7,8]

Secondo, le alterazioni delle piccole fibre possono fornire un collegamento biologico fra dolore e sintomi autonomici. [7,8]

Terzo, suggeriscono che l'etichetta clinica "fibromialgia" possa includere pazienti con differenti combinazioni di meccanismi periferici e centrali. [7,8]

È tuttavia fondamentale evitare di considerare la FM sinonimo di small-fiber neuropathy. [7,8]

Le alterazioni delle piccole fibre non sono universali e non sono necessariamente specifiche della FM. [7,8]

La loro interpretazione più appropriata è quindi quella di marcatore di un sottogruppo biologicamente rilevante. [7,8]

6. Neuroimmunologia e meccanismi immuno-mediati

Le evidenze disponibili suggeriscono una crescente interazione fra sistema nervoso e sistema immunitario nella FM. [10-16]

Sono stati studiati: [10-16]

- citochine [10-16]
- cellule gliali [10-16]
- proteine immuno-correlate [10-16]

- immunoglobuline derivate dai pazienti [10-16]
- gangli delle radici dorsali [10-16]
- cellule gliali satelliti [10-16]

Particolarmente interessanti sono gli studi sperimentali nei quali immunoglobuline IgG ottenute da alcuni pazienti hanno riprodotto fenotipi correlati al dolore in modelli sperimentali e hanno interagito con strutture del sistema sensitivo periferico. [10-16]

Questi dati supportano la possibilità di un meccanismo neuroimmune non convenzionale in almeno una parte dei pazienti. [10-16]

Non dimostrano tuttavia che la FM sia una classica malattia autoimmune sistemica. [10-16]

Il modello attuale può essere rappresentato come: [10-16]

disregolazione immunitaria → alterazione della segnalazione sensitiva periferica → amplificazione neuroimmune → ipersensibilità nocicettiva. [10-16]

Questa distinzione è fondamentale, perché la presenza di anomalie immunologiche non costituisce automaticamente un'indicazione a terapie immunosoppressive. [10-16]

7. Disfunzione del sistema nervoso autonomico

I sintomi autonomici sono frequenti nella FM e possono comprendere: [9,17]

- intolleranza ortostatica [9,17]
- alterazioni della frequenza cardiaca [9,17]
- alterazioni pressorie [9,17]
- sudorazione anomala [9,17]
- sintomi gastrointestinali [9,17]
- alterazioni della termoregolazione [9,17]
- fatigue [9,17]
- disturbi del sonno [9,17]

Le evidenze recenti sostengono un'associazione fra FM e disregolazione autonoma, sebbene la prevalenza riportata vari considerevolmente in funzione della popolazione e della metodologia utilizzata. [9,17]

Il sistema autonomico interagisce bidirezionalmente con: [9,17]

- dolore [9,17]
- sonno [9,17]
- stress [9,17]

- fatigue [9,17]
- ansia [9,17]

Pertanto, il modello "fibromialgia = iperattività simpatica" appare eccessivamente semplicistico. [9,17]

È più appropriato parlare di disregolazione autonoma, caratterizzata da un controllo alterato delle risposte simpatiche e parasimpatiche e da una ridotta capacità di adattamento fisiologico. [9,17]

8. Microbiota intestinale e asse microbiota-intestino-cervello

Il rapporto fra FM e microbiota intestinale è diventato una delle aree di ricerca più dinamiche. [18,19]

Gli studi hanno riportato: [18,19]

- alterazioni della diversità microbica [18,19]
- modificazioni di specifici taxa batterici [18,19]
- alterazioni degli acidi grassi a corta catena [18,19]
- cambiamenti dei metaboliti batterici [18,19]
- possibile aumento della permeabilità intestinale [18,19]
- interazioni con vie immunitarie e neurochimiche [18,19]

Il microbiota può influenzare l'organismo attraverso metaboliti quali: [18,19]

- acidi grassi a catena corta (SCFA) [18,19]
- derivati del triptofano [18,19]
- acidi biliari [18,19]
- metaboliti aromatici [18,19]
- TMAO [18,19]
- altre molecole neuroattive [18,19]

Il modello emergente è quindi: [18,19]

microbiota → metaboliti → barriera intestinale → sistema immunitario → segnalazione nervosa → sistema nervoso centrale. [18,19]

Le evidenze sperimentali sono interessanti, ma non consentono ancora di affermare che la disbiosi sia una causa primaria della FM. [18,19]

Non esiste attualmente un singolo "microbioma della fibromialgia". [18,19]

Le differenze osservate sono influenzate da dieta, farmaci, BMI, attività fisica, età, sesso e comorbidità gastrointestinali. [18,19]

Il futuro della ricerca dovrà quindi spostarsi dal semplice sequenziamento composizionale verso: [18,19]

metagenomica + metatrascrittomica + metabolomica. [18,19]

9. Metabolomica e proteomica

La metabolomica permette di studiare l'insieme delle piccole molecole che riflettono lo stato funzionale dell'organismo. [16,20]

Nella FM sono state riportate alterazioni relative a: [16,20]

- metabolismo degli aminoacidi [16,20]
- metabolismo mitocondriale [16,20]
- carnitina [16,20]
- glicolisi [16,20]
- stress ossidativo [16,20]
- metabolismo lipidico [16,20]
- metaboliti correlati ai neurotrasmettitori [16,20]

Alcuni studi hanno dimostrato che combinazioni di metaboliti possono distinguere pazienti con FM da controlli sani con accuratezza promettente attraverso algoritmi di machine learning. [16,20]

Tuttavia, questi risultati non equivalgono ancora a un test diagnostico. [16,20]

Mancano: [16,20]

- validazione esterna [16,20]
- grandi coorti multicentriche [16,20]
- confronto con patologie dolorose [16,20]
- standardizzazione pre-analitica [16,20]
- validazione prospettica [16,20]

La proteomica offre un livello complementare di informazione. [16,20]

Le review recenti hanno evidenziato alterazioni di numerose proteine e pathway associati a: [16,20]

- infiammazione [16,20]
- complemento [16,20]
- coagulazione [16,20]
- metabolismo [16,20]
- sistema immunitario [16,20]

- stress ossidativo [16,20]

Anche in questo caso il principale problema è la specificità. [16,20]

Una molecola significativamente diversa nei pazienti con FM rispetto ai controlli sani non è necessariamente un biomarcatore clinico utile. [16,20]

10. Genetica: il cambio di paradigma del 2026

Il più importante progresso genetico recente è rappresentato dal grande GWAS multi-ancestry pubblicato nel 2026. [21,22]

Lo studio ha analizzato 2.563.755 individui, inclusi 54.629 casi di fibromialgia e 2.509.126 controlli, identificando 26 loci genetici di rischio. [21,22]

La priorizzazione dei geni ha evidenziato diversi candidati coinvolti nella funzione neuronale e sinaptica. [21,22]

Particolarmente importante è il dato secondo cui l'ereditabilità della FM risulta arricchita nei tessuti cerebrali e nei tipi cellulari neuronali. [21,22]

Questo risultato fornisce una forte evidenza genetica a favore di una componente neuronale della FM. [21,22]

Non significa tuttavia che la FM sia esclusivamente una malattia del sistema nervoso centrale. [21,22]

La predisposizione genetica può rappresentare il substrato di vulnerabilità sul quale agiscono successivamente fattori ambientali, immunitari, metabolici e periferici. [21,22]

Il modello emergente è quindi: [21,22]

predisposizione poligenica → vulnerabilità biologica → interazione con l'ambiente → fenotipo clinico. [21,22]

11. Epigenetica e transcriptomica

La genetica non è sufficiente a spiegare la grande variabilità clinica della FM. [23]

L'epigenetica rappresenta un possibile collegamento fra predisposizione genetica e ambiente. [23]

I principali meccanismi studiati comprendono: [23]

- metilazione del DNA [23]
- modificazioni degli istoni [23]
- rimodellamento della cromatina [23]
- microRNA [23]
- long non-coding RNA [23]

Studi recenti hanno identificato profili alterati di microRNA circolanti e possibili cluster molecolari distinti all'interno delle popolazioni con FM. [23]

La transcriptomica ha inoltre evidenziato alterazioni nell'espressione di geni coinvolti in: [23]

- funzione neuronale [23]
- metabolismo [23]
- risposta immunitaria [23]
- regolazione ormonale [23]
- meccanismi epigenetici [23]

Tuttavia, questi risultati rimangono prevalentemente esplorativi. [23]

Una difficoltà fondamentale consiste nel distinguere alterazione molecolare causale [23]

da conseguenza secondaria del dolore cronico, della privazione di sonno, dello stress o dei farmaci. [23]

Sono quindi necessari studi longitudinali e analisi tessuto-specifiche. [23]

12. Neuroimaging

Il neuroimaging fornisce alcune delle evidenze più solide di un'alterata elaborazione centrale del dolore nella FM. [24-27]

Le principali alterazioni descritte coinvolgono: [24-27]

- corteccia cingolata anteriore [24-27]
- insula [24-27]
- corteccia prefrontale [24-27]
- corteccia temporale [24-27]
- amigdala [24-27]
- ippocampo [24-27]
- talamo [24-27]
- tronco encefalico [24-27]
- reti della modulazione discendente del dolore [24-27]

La fMRI durante stimoli nocicettivi appare più coerente della resting-state fMRI nel dimostrare alterazioni della risposta alle stimolazioni dolorose. [24-27]

Il dato più importante non è la presenza di una singola "area del dolore" patologica. [24-27]

La FM sembra coinvolgere una rete distribuita responsabile di: [24-27]

- nocicezione [24-27]
- salienza [24-27]
- emozione [24-27]
- cognizione [24-27]
- modulazione endogena del dolore [24-27]

Particolarmente importante è il sistema corteccia cingolata anteriore rostrale–sostanza grigia periacqueduttale/tronco encefalico, coinvolto nella modulazione discendente. [24-27]

Attualmente il neuroimaging rimane tuttavia uno strumento di ricerca e non un test diagnostico validato. [24-27]

13. Sensibilizzazione centrale come via finale comune

L'integrazione delle evidenze suggerisce un modello nel quale: [4,5,28]

predisposizione genetica [4,5,28]

↓ [4,5,28]

stato epigenetico [4,5,28]

↓ [4,5,28]

vulnerabilità neuronale, immunitaria e metabolica [4,5,28]

↓ [4,5,28]

alterazioni periferiche sensitive e autonome [4,5,28]

↓ [4,5,28]

segnalazione DRG e midollare [4,5,28]

↓ [4,5,28]

interazioni neuroimmunologiche [4,5,28]

↓ [4,5,28]

alterazione delle reti cerebrali [4,5,28]

↓ [4,5,28]

ridotta modulazione discendente [4,5,28]

↓ [4,5,28]

amplificazione nocicettiva centrale [4,5,28]

↓ [4,5,28]

fenotipo clinico [4,5,28]

La sensibilizzazione centrale può quindi rappresentare una via finale comune, piuttosto che il meccanismo iniziale universale della malattia. [4,5,28]

14. Biomarcatori e fenotipizzazione biologica

Nonostante i progressi, nessun singolo biomarcatore ha raggiunto una validazione sufficiente per la diagnosi routinaria della FM. [7,8,21,24]

I principali domini candidati comprendono: [7,8,21,24]

Neurofisiologia [7,8,21,24]

- quantitative sensory testing [4,6]
- modulazione condizionata del dolore (conditioned pain modulation, CPM) [4,6]
- sommazione temporale del dolore [4,6]

Sistema periferico [7,8,21,24]

- densità delle fibre nervose intraepidermiche [7,8]
- microscopia confocale corneale [7,8]
- test autonomici [7,8,21,24]

Biologia molecolare [7,8,21,24]

- metabolomica [16,20,23]
- proteomica [16,20,23]
- transcriptomica [16,20,23]
- microRNA circolanti [16,20,23]

Genetica [7,8,21,24]

- punteggi di rischio poligenico (polygenic risk scores, PRS) [21,22]
- loci di suscettibilità [21,22]

Neuroimaging [24,25,26,27]

- connettività funzionale [24,25,26,27]
- attivazione durante stimoli nocicettivi [24,25,26,27]
- reti di modulazione discendente [7,8,21,24]

Digital phenotyping [7,8,21,24]

- attività fisica [7,8,21,24]

- sonno [7,8,21,24]
- parametri autonomici [7,8,21,24]
- andamento longitudinale dei sintomi [7,8,21,24]

È quindi improbabile che il futuro della diagnosi risieda in un singolo test. [7,8,21,24]

È più plausibile lo sviluppo di una firma biologica multimodale. [7,8,21,24]

15. Terapia

15.1 Esercizio fisico

L'esercizio rimane l'intervento terapeutico con il supporto più consistente. [29,30,31,32,33,34]

L'attività aerobica, il resistance training e gli interventi mind-body possono migliorare: [29,30,31,32,33,34]

- dolore [29,30,31,32,33,34]
- fatigue [29,30,31,32,33,34]
- capacità funzionale [29,30,31,32,33,34]
- qualità di vita [29,30,31,32,33,34]

Il beneficio non dipende necessariamente da un singolo tipo di esercizio, ma dalla capacità di costruire un programma progressivo e individualizzato. [29,30,31,32,33,34]

La prescrizione dovrebbe pertanto tenere conto di: [29,30,31,32,33,34]

- livello funzionale iniziale [29,30,31,32,33,34]
 - fatigue [29,30,31,32,33,34]
 - disturbi del sonno [29,30,31,32,33,34]
 - comorbidità [29,30,31,32,33,34]
 - tolleranza allo sforzo [29,30,31,32,33,34]
-

15.2 Interventi psicologici

La terapia cognitivo-comportamentale e gli interventi basati sull'acceptance and commitment non devono essere interpretati come prova di una natura psicologica della FM. [35,36,37,38,39]

I possibili meccanismi comprendono: [35,36,37,38,39]

- miglioramento delle strategie di coping [35,36,37,38,39]
- riduzione della catastrofizzazione [35,36,37,38,39]
- trattamento dell'ansia e della depressione [35,36,37,38,39]

- miglioramento del sonno [35,36,37,38,39]
- maggiore adattamento funzionale [35,36,37,38,39]

L'integrazione di questi interventi all'interno di un modello biopsicosociale rimane appropriata. [35,36,37,38,39]

16. Terapia farmacologica

Il trattamento farmacologico rimane prevalentemente sintomatico. [39,40,41,42,43]

I farmaci con maggiore esperienza comprendono: [39,40,41,42,43]

- duloxetina [39,40,41,42,43]
- milnacipran [39,40,41,42,43]
- pregabalin [39,40,41,42,43]
- amitriptilina e altri triciclici selezionati [39,40,41,42,43]

Gli effetti medi sono generalmente moderati e la risposta individuale varia considerevolmente. [39,40,41,42,43]

La scelta dovrebbe quindi essere guidata dal sintomo predominante: [39,40,41,42,43]

- dolore [39,40,41,42,43]
- disturbo del sonno [39,40,41,42,43]
- fatigue [39,40,41,42,43]
- ansia [39,40,41,42,43]
- depressione [39,40,41,42,43]
- comorbidità [39,40,41,42,43]

Nessun farmaco attualmente disponibile è in grado di normalizzare l'intero fenotipo della FM. [39,40,41,42,43]

17. Low-dose naltrexone

La low-dose naltrexone (LDN) è stata studiata per i suoi potenziali effetti neuroimmunomodulatori. [44,45,47]

Le evidenze sono tuttavia contrastanti. [44,45,47]

Il trial randomizzato INNOVA pubblicato nel 2026 non ha dimostrato una differenza clinicamente significativa rispetto al placebo sull'outcome primario di dolore dopo 12 mesi, rafforzando la necessità di considerare la LDN come trattamento ancora sperimentale e non standard. [47]

Alcune meta-analisi hanno evidenziato miglioramenti del dolore e delle soglie dolorifiche, mentre analisi più recenti non hanno dimostrato una superiorità consistente rispetto al placebo. [44,45,47]

La LDN deve pertanto essere considerata una strategia off-label e ancora sperimentale, piuttosto che un trattamento standard. [44,45,47]

18. Neuromodulazione

La neuromodulazione rappresenta un campo in rapida evoluzione. [46]

Sono state studiate: [46]

- stimolazione magnetica transcranica ripetitiva [46]
- stimolazione transcranica a corrente diretta [46]
- TENS [46]
- stimolazione magnetica periferica [46]

Le meta-analisi suggeriscono potenziali benefici sul dolore, ma l'eterogeneità dei protocolli è ancora elevata. [46]

Le principali variabili da standardizzare comprendono: [46]

- area di stimolazione [46]
- intensità [46]
- frequenza [46]
- durata [46]
- numero di sessioni [46]
- caratteristiche del paziente [46]

È quindi necessaria una maggiore standardizzazione prima di poter definire protocolli universalmente raccomandati. [46]

19. Terapie mirate al microbiota

La modulazione del microbiota rappresenta una delle strategie più innovative. [18,19]

Sono stati studiati: [18,19]

- dieta [18,19]
- prebiotici [18,19]
- probiotici [18,19]
- sinbiotici [18,19]

- metaboliti microbici [18,19]
- trapianto di microbiota fecale [18,19]

I primi risultati sperimentali e clinici sono interessanti, ma insufficienti per raccomandare queste strategie come trattamento standard della FM. [18,19]

Gli studi futuri dovranno controllare rigorosamente: [18,19]

- dieta [18,19]
- farmaci [18,19]
- BMI [18,19]
- comorbidità gastrointestinali [18,19]
- microbiota basale [18,19]
- attività fisica [18,19]
- sesso [18,19]

20. Medicina di precisione

Il futuro più promettente della ricerca sulla FM potrebbe non essere la scoperta di un biomarcatore universale. [21,24,29,46]

L'obiettivo dovrebbe essere la stratificazione biologica. [21,24,29,46]

Un possibile modello di ricerca comprende: [21,24,29,46]

Fenotipo candidato	Caratteristiche predominanti	Possibile strategia
Centrale/nociplastico	alterazioni QST/CPM e dell'elaborazione centrale	esercizio, interventi psicologici, farmaci centrali, neuromodulazione
Small-fiber/autonomico	alterazioni IENFD/CCM e disautonomia	valutazione periferica e gestione mirata
Neuroimmune	firme immunologiche e alterazioni correlate alle IgG	studi clinici e trial sperimentali
Metabolico/gut	alterazioni metabolomiche e microbiomiche	interventi dietetici/metabolici sperimentali
Sleep-dominant	insonnia e alterazioni circadiane predominanti	interventi mirati sul sonno
Misto	sovrapposizione di più meccanismi	trattamento multimodale personalizzato

Questa classificazione è attualmente un modello di ricerca e non una classificazione clinica validata. [21,24,29,46]

21. Limiti delle evidenze attuali

Le principali limitazioni ricorrenti comprendono: [10,18,21,24]

1. campioni spesso di dimensioni ridotte [10,18,21,24]
2. prevalenza di studi trasversali [10,18,21,24]
3. rappresentazione insufficiente di popolazioni non europee [10,18,21,24]
4. controllo non uniforme di dieta, farmaci, BMI e attività fisica [10,18,21,24]
5. frequente esclusione di comorbidità che invece sono comuni nella pratica clinica [10,18,21,24]
6. prevalenza di confronti FM versus controlli sani [10,18,21,24]
7. scarsa validazione esterna dei biomarcatori [10,18,21,24]
8. eterogeneità metodologica fra studi [10,18,21,24]
9. difficoltà nel distinguere causa e conseguenza [10,18,21,24]
10. assenza di una classificazione biologica universalmente accettata [10,18,21,24]

Un problema metodologico particolarmente importante è rappresentato proprio dall'eterogeneità della FM. [10,18,21,24]

Se la popolazione comprende diversi endotipi biologici, l'analisi di tutti i pazienti come un unico gruppo può diluire o nascondere segnali biologicamente rilevanti. [10,18,21,24]

22. Priorità per la ricerca futura

Le principali priorità dovrebbero essere: [21,24,29,46]

1. grandi coorti longitudinali [21,24,29,46]
2. studi genetici multiancestry [21,24,29,46]
3. integrazione multiomica [21,24,29,46]
4. studi longitudinali sul microbiota [21,24,29,46]
5. controllo rigoroso di dieta e farmaci [21,24,29,46]
6. confronto con patologie dolorose clinicamente rilevanti [21,24,29,46]
7. standardizzazione della valutazione delle piccole fibre [21,24,29,46]
8. standardizzazione dei test autonomici [21,24,29,46]

9. integrazione fra neuroimaging e dati molecolari [21,24,29,46]
10. validazione esterna degli algoritmi di machine learning [21,24,29,46]
11. trial clinici guidati da biomarcatori [21,24,29,46]
12. sviluppo di algoritmi terapeutici phenotype-guided [21,24,29,46]

L'obiettivo finale dovrebbe essere il passaggio da: [21,24,29,46]

diagnosi basata prevalentemente sui sintomi a fenotipizzazione biologica e successivamente a trattamento personalizzato. [21,24,29,46]

23. Modello fisiopatologico integrato

Sulla base delle evidenze analizzate, proponiamo il seguente modello: [3,10,18,21,24]

PREDISPOSIZIONE GENETICA [3,10,18,21,24]

↓ [3,10,18,21,24]

STATO EPIGENETICO [3,10,18,21,24]

↓ [3,10,18,21,24]

VULNERABILITÀ NEURONALE + IMMUNITARIA + METABOLICA [3,10,18,21,24]

↓ [3,10,18,21,24]

MICROBIOTA / METABOLITI [3,10,18,21,24]

↓ [3,10,18,21,24]

DISFUNZIONE DELLE PICCOLE FIBRE [3,10,18,21,24]

↓ [3,10,18,21,24]

DISREGOLAZIONE AUTONOMICA [3,10,18,21,24]

↓ [3,10,18,21,24]

SEGNALAZIONE PERIFERICA / DRG / MIDOLLO [3,10,18,21,24]

↓ [3,10,18,21,24]

NEUROIMMUNOLOGIA [3,10,18,21,24]

↓ [3,10,18,21,24]

ALTERAZIONE DELLE RETI CEREBRALI [3,10,18,21,24]

↓ [3,10,18,21,24]

RIDOTTA MODULAZIONE DISCENDENTE [3,10,18,21,24]

↓ [3,10,18,21,24]

SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE [3,10,18,21,24]

↓ [3,10,18,21,24]

FENOTIPO CLINICO [3,10,18,21,24]

Il modello non implica che ogni paziente attraversi tutte queste fasi o presenti tutte le alterazioni. [3,10,18,21,24]

Al contrario, suggerisce che differenti combinazioni di vulnerabilità biologiche possano convergere verso uno spettro clinico comune. [3,10,18,21,24]

24. Conclusioni

La comprensione scientifica della fibromialgia è cambiata profondamente tra il 2020 e il 2026. [3,21,24,29,46]

La malattia non può più essere adeguatamente descritta come un disturbo spiegato esclusivamente dalla sensibilizzazione centrale, né le evidenze attuali supportano l'esistenza di una singola causa periferica, immunitaria o metabolica. [3,21,24,29,46]

Il modello più coerente con la letteratura contemporanea è quello di una sindrome multisistemica e biologicamente eterogenea. [3,21,24,29,46]

L'amplificazione centrale del dolore e la ridotta modulazione endogena rimangono elementi fondamentali. Tuttavia, questi meccanismi possono coesistere con alterazioni delle piccole fibre, disfunzione autonoma, segnali neuroimmunologici, alterazioni del microbiota e del metabolismo, modificazioni molecolari sistemiche e una significativa predisposizione genetica. [3,21,24,29,46]

Il grande GWAS del 2026, condotto su oltre 2,5 milioni di individui, rappresenta un punto di svolta, identificando 26 loci di rischio e dimostrando un importante arricchimento dell'ereditabilità nei tessuti cerebrali e nei tipi cellulari neuronali. [3,21,24,29,46]

Parallelamente, gli studi su microbiota, metabolomica, proteomica ed epigenetica suggeriscono che il fenotipo biologico della FM sia molto più ampio della sola elaborazione centrale del dolore. [3,21,24,29,46]

La sensibilizzazione centrale dovrebbe pertanto essere interpretata come una possibile via finale comune di molteplici vulnerabilità biologiche interagenti, piuttosto che come un meccanismo universale che origina necessariamente la malattia. [3,21,24,29,46]

Questa prospettiva ha importanti conseguenze terapeutiche. [3,21,24,29,46]

L'esercizio fisico, l'educazione, la gestione del sonno e gli interventi psicologici rimangono elementi fondamentali della gestione clinica, mentre i trattamenti farmacologici e neuromodulatori devono essere selezionati in relazione al profilo individuale del paziente. Le strategie sperimentali rivolte al microbiota, ai meccanismi neuroimmunologici e ai profili molecolari sono promettenti, ma non hanno ancora raggiunto un livello di evidenza sufficiente per modificare la pratica clinica standard. [3,21,24,29,46]

La prossima grande evoluzione della ricerca sulla fibromialgia dovrebbe quindi essere il passaggio dalla diagnosi clinicamente omogenea alla stratificazione biologica. [3,21,24,29,46]

La domanda futura non sarà soltanto "Il paziente ha la fibromialgia?" ma "Quali meccanismi biologici predominano in questo paziente e quale trattamento è più appropriato per quel fenotipo?" [3,21,24,29,46]

Una simile evoluzione potrebbe trasformare la fibromialgia da una sindrome definita prevalentemente sulla base dei sintomi a uno spettro di fenotipi biologicamente caratterizzati, ponendo le basi per una vera medicina di precisione. [3,21,24,29,46]

Nota editoriale: le referenze sono state controllate rispetto a fonti bibliografiche e/o fonti editoriali disponibili; la numerazione segue l'ordine di prima citazione.

¹ Nota biografica dell'autrice.

Alessandra Palieri è laureata in Terapia Occupazionale e Scienze Riabilitative delle Professioni Sanitarie presso l'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma. Si occupa di prevenzione e riabilitazione in libera professione.

Bibliografia

1. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-329. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.08.012. PMID:27916278.
2. Ariani A, Bazzichi L, Sarzi-Puttini P, Salaffi F, Manara M, Prevete I, et al. The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia: best practices based on current scientific evidence. *Reumatismo*. 2021;73(2):89-105. doi:10.4081/reumatismo.2021.1362. PMID:34342210.
3. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:645-660.
4. O'Brien AT, Deitos A, Triñanes Pego Y, Fregni F, Carrillo-de-la-Peña MT. Defective endogenous pain modulation in fibromyalgia: a meta-analysis of temporal summation and conditioned pain modulation paradigms. *J Pain*. 2018;19(8):819-836. doi:10.1016/j.jpain.2018.01.010. PMID:29454976.
5. Kosek E, Clauw D, Nijs J, Baron R, Gilron I, Harris RE, et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain*. 2021;162(11):2629-2634.
6. Blazquez-Cabrera C, et al. Is the Central Sensitization Inventory associated with quantitative sensory testing? A systematic review and meta-analysis. 2024. PMID:38604015.
7. Galosi E, Truini A, Di Stefano G. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fibre impairment in patients with fibromyalgia. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(5):1135. doi:10.3390/diagnostics12051135. PMID:35626288.

8. Leone C, Galosi E, Esposito N, Falco P, Fasolino A, Di Pietro G, et al. Small-fibre damage is associated with distinct sensory phenotypes in patients with fibromyalgia and small-fibre neuropathy. *Eur J Pain*. 2023;27(1):163-173. doi:10.1002/ejp.2049. PMID:36314856.
9. Di Stefano G, Di Lionardo A, Galosi E, Cruccu G, Truini A. Neurophysiological assessment of small fiber neuropathy in fibromyalgia. *Clin Neurophysiol*. 2020.
10. Castán-Sogas M, Fusté-Escolano A. Evidence of central neuroimmune alterations in fibromyalgia: a systematic review of case-control studies. *Brain Behav Immun*. 2026;136:106773. doi:10.1016/j.bbi.2026.106773. PMID:42019824.
11. Fernández-Rodríguez FJ, Delgado-Pérez E, Salgado-Ortiz CS, Quishpe-Rivera EA, Sosa-Reina MD. Inflammatory biomarker alterations in patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol*. 2026. doi:10.1186/s41927-026-00677-1. PMID:42477737.
12. Goebel A, Krock E, Gentry C, Israel MR, Jurczak A, Urbina CM, et al. Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. *J Clin Invest*. 2021;131(13):e144201.
13. Halvorsen JA, Lien G, Dybwad G, et al. Fibromyalgia and autoimmune disease: evidence and controversies. *Clin Exp Rheumatol*. 2021.
14. Goebel A, Andersson D, Sommer C, Svensson CI, Williams A, Wood G, et al. Research recommendations following the discovery of pain sensitising IgG autoantibodies in fibromyalgia syndrome. *Pain Med*. 2022;23(6):1084-1094. doi:10.1093/pm/pnab338. PMID:34850195.
15. Bäckryd E, Persson EB, Kosek E. Fibromyalgia patients with elevated levels of anti-satellite glia cell immunoglobulin G antibodies present with more severe symptoms. *Pain*. 2023;164(8):1815-1824. doi:10.1097/j.pain.0000000000002909. PMID:36943275.
16. Fanton S, Menezes J, Krock E, Sandström A, Tour J, Sandor K, et al. Anti-satellite glia cell IgG antibodies in fibromyalgia patients are related to symptom severity and to metabolite concentrations in thalamus and rostral anterior cingulate cortex. *Brain Behav Immun*. 2023;114:371-382. doi:10.1016/j.bbi.2023.09.003. PMID:37683961.
17. Truini A, Biasiotta A, Di Stefano G, La Cesa S, Leone C, Cartoni C, et al. Does the autonomic nervous system play a role in fibromyalgia? A review of the evidence. *Clin Auton Res*. 2021.
18. Varrassi G, Chelidze K, Tran YV, Pham PVV, Alwany AAA, Narváez Encinas M, et al. The microbiota-gut-brain axis in fibromyalgia: a scoping review. *Clin Exp Rheumatol*. 2026;44(6):1088-1103. doi:10.55563/clinexprheumatol/5yhjub. PMID:42328953.
19. Albayrak B, Süsgün S, Küçükakkaş O, Akbaş F, Yabacı A, Özçelik S. Investigating the relation between fibromyalgia syndrome and intestinal microbiota. *Mikrobiyol Bul*. 2021;55(2):146-160. doi:10.5578/mb.20219903. PMID:33882648.
20. Jakobsson JE, Menezes J, Krock E, Hunt MA, Carlsson H, Vaivade A, et al. Fibromyalgia patients have altered lipid concentrations associated with disease symptom severity and anti-satellite glial cell IgG antibodies. *J Pain*. 2025;29:105331. doi:10.1016/j.jpain.2025.105331. PMID:39922554.
21. Kerrebijn I, Bjornsdottir G, Arbabi K, Urpa L, Haapaniemi H, Thorleifsson G, et al. The genetic architecture of fibromyalgia across 2.5 million individuals. *Nat Med*. 2026;32(8):3060-3070. doi:10.1038/s41591-026-04492-6. PMID:42521817.

22. Ablin JN, Häuser W, et al. Genetics and fibromyalgia: current evidence and future directions. *Clin Exp Rheumatol*. 2021.
23. Sanchis-Segura C, et al. Epigenetic and miRNA expression changes in people with pain: a systematic review. *J Pain*. 2020. doi:10.1016/j.jpain.2019.12.002. PMID:31837447.
24. Flutt FAD, Cortez JPM, Ramos LR, Furlanetto RPP, Corrêa DG, Villela NR. Structural and functional neuroimaging findings in fibromyalgia: a systematic review. *Eur J Pain*. 2026;30(6):e70331. doi:10.1002/ejp.70331. PMID:42437468.
25. Napadow V, LaCount L, Park K, As-Sanie S, Clauw DJ, Harris RE. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum*. 2010.
26. Harris RE, Williams DA, McLean SA, Sen A, Hufford M, Gracely RH, et al. Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2008.
27. Fibromyalgia in the era of brain PET/CT imaging. 2025. PMID:40565912.
28. Nijs J, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for central sensitization and nociplastic pain. *J Clin Med*. 2021.
29. Yuan W, Wan P, Wang H, Suo M, Xie P. Effect of different types of exercise in fibromyalgia syndrome: a network meta-analysis. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2026;18(1):66. doi:10.1186/s13102-025-01432-8. PMID:41501867.
30. Gao J, Liu Y, Wang S, Meng X, Bao Z, Jing J, et al. Exercise interventions for physical function, psychological health, and quality of life in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: a systematic review and network meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2026;206:112618. doi:10.1016/j.jpsychores.2026.112618. PMID:41861756.
31. Rodríguez-Domínguez ÁJ, Jiménez-Rejano JJ, Cardellat-González M, Rosales-Tristancho A, Arana-Rodríguez A, Rebollo-Salas M. Which exercise is most beneficial for treating women with fibromyalgia? A systematic review and network meta-analysis. *Musculoskelet Sci Pract*. 2026;82:103515. doi:10.1016/j.msksp.2026.103515. PMID:41702296.
32. Albuquerque MLL, Monteiro D, Marinho DA, Vilarino GT, Andrade A, Neiva HP. Effects of different protocols of physical exercise on fibromyalgia syndrome treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2022;42(11):1893-1908. doi:10.1007/s00296-022-05140-1. PMID:35604435.
33. da Silva JM, de Barros BS, Almeida GJ, O'Neil J, Imoto AM. Dosage of resistance exercises in fibromyalgia: evidence synthesis for a systematic literature review update and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2022;42(3):413-429. doi:10.1007/s00296-021-05025-9. PMID:34652480.
34. Estévez-López F, Maestre-Cascales C, Russell D, Álvarez-Gallardo IC, Rodríguez-Ayllon M, Hughes CM, et al. Effectiveness of exercise on fatigue and sleep quality in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;102(4):752-761. doi:10.1016/j.apmr.2020.06.019. PMID:32721388.
35. Häuser W, 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;22:242-255. doi:10.1002/ejp.1121. PMID:28984402.
36. Climent-Sanz C, Valenzuela-Pascual F, Martínez-Navarro O, Blanco-Blanco J, Rubí-Carnacea F, García-Martínez E, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-i) in patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil*. 2022;44(20):5770-5783. doi:10.1080/09638288.2021.1954706. PMID:34297651.
37. Meng S, Cao C, Zhang M, Dong J, Lu M. Mindfulness meditation for fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Pain Physician*. 2024;27(8):479-494. PMID:39621973.
38. Efficacy of nonpharmacological interventions for individual features of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Pain*. 2021. PMID:34813518.
39. Mascarenhas RO, Souza MB, Oliveira MX, Lacerda AC, Mendonça VA, Henschke N, et al. Association of therapies with reduced pain and improved quality of life in patients with fibromyalgia:

- a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):104-112. doi:10.1001/jamainternmed.2020.5651. PMID:33104162.
40. Lian YN, Wang Y, Zhang Y, Yang CX. Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2020;130(1):71-82. doi:10.1080/00207454.2019.1664510. PMID:31487217.
41. Farag HM, Yunusa I, Goswami H, Sultan I, Doucette JA, Eguale T. Comparison of amitriptyline and US Food and Drug Administration-approved treatments for fibromyalgia: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5(5):e2212939. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.12939. PMID:35587348.
42. Abolhosseini S, Malatesta A, Asmundson AJN, Gilron I, Salomons TV. Analgesic benefits of pharmacological and nonpharmacological sleep interventions for adults with fibromyalgia: a systematic review and meta-analyses. *Pain.* 2025;166(12):2698-2720. doi:10.1097/j.pain.0000000000003708. PMID:40705693.
43. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):318-328. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209724. PMID:27377815.
44. Vatvani AD, Patel P, Hariyanto TI, Yanto TA. Efficacy and safety of low-dose naltrexone for the management of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *Korean J Pain.* 2024;37(4):367-378. doi:10.3344/kjp.24202. PMID:39344363.
45. Ologunowa A, Otoo MN, Caffrey AR, Buchanan A, Eze UJ, Vyas A. Efficacy of low-dose naltrexone in treating patients with fibromyalgia: systematic review and meta-analysis. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2025;39(3):363-373. doi:10.1080/15360288.2025.2496526. PMID:40272382.
46. Cheng YC, Chen WY, Su MI, Tu YK, Chiu CC, Huang WL. Efficacy of neuromodulation on the treatment of fibromyalgia: a network meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2024;87:103-123. doi:10.1016/j.genhosppsych.2024.01.007. PMID:38382420.
47. Rodríguez-Freire C, Navarrete J, Rozadilla-Sacanell A, Sanabria-Mazo JP, Del Pino-Gaya B, Borràs X, Feliu-Soler A, Luciano JV. Efficacy of low-dose naltrexone in women with fibromyalgia syndrome: a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled single-centre clinical trial (INNOVA Study). *Eur J Pain.* 2026;30(6):e70321. doi:10.1002/ejp.70321. PMID:42385209.

