

Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia

J. Rivera^(a), C. Alegre^(b), F.J. Ballina^(c), J. Carbonell^(d), L. Carmona^(e), B. Castel^(f), A. Collado^(g), J.J. Esteve^(h), F.G. Martínez⁽ⁱ⁾, J. Tornero^(j), M.A. Vallejo⁰ y J. Vidal^(k).

^(a)Coordinador del documento de consenso. Unidad de Reumatología. Instituto Provincial de Rehabilitación. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. España. ^(b)Coordinador del documento de consenso. Unidad de Reumatología. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España. ^(c)Miembro del panel de expertos. Sección de Reumatología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España. ^(d)Miembro del panel de expertos. Servicio de Reumatología IMAS. Hospital de l'Esperança y Hospital del Mar. Barcelona. España. ^(e)Miembro del panel de expertos. Unidad de Investigación. Fundación Española de Reumatología. Madrid. España. ^(f)Miembro del panel de expertos. Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España. ^(g)Miembro del panel de expertos. Servicio de Reumatología. Hospital Clínico y Provincial. Barcelona. España. ^(h)Miembro del panel de expertos. Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España. ⁽ⁱ⁾Miembro del panel de expertos. Reumatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España. ^(j)Miembro del panel de expertos. Sección de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España. ^(k)Miembro del panel de expertos. Facultad de Psicología. UNED. Madrid. España.

– *Reumatol Clin.* 2006;2 Supl 1:S55-66. Reproducción autorizada por Elsevier-Doyma, S. L.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la fibromialgia (FM) ha ido adquiriendo cada vez mayor importancia hasta convertirse en la actualidad en un problema de salud pública de primer orden. Varias razones pueden explicar esta situación:

- La alta prevalencia de la FM en la población general adulta.
- El insuficiente conocimiento de las causas y los mecanismos que la producen.
- La ausencia de tratamiento curativo.
- La insatisfacción de los pacientes y los profesionales en el abordaje actual del síndrome.

Los reumatólogos, como médicos que tratamos las afecciones médicas del aparato locomotor, con mucha frecuencia atendemos a los pacientes con FM por el dolor osteomuscular generalizado que presentan. Por ello, la Sociedad Española de Reumatología (SER), mediante este documento de consenso, pretende describir el conocimiento actual sobre el origen de esta enfermedad y sus mecanismos patogénicos; establecer las principales directrices sobre la forma de llegar al diagnóstico de esta entidad y explicar las diversas modalidades terapéuticas que se han descrito, basándose en la mejor evidencia científica disponible. Los debates científicos que se plantean sobre la FM no deben ser un obstáculo para la correcta asistencia sanitaria de los pacientes.

DEFINICIÓN

La FM es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por dolor crónico generalizado que el paciente localiza en el aparato locomotor. Además del dolor, otros síntomas, como fatiga intensa, alteraciones del sueño, parestesias en extremidades, depresión, ansiedad, rigidez articular, cefaleas y sensación de tumefacción en manos, se encuentran entre las manifestaciones clínicas más comunes. Los pacientes con FM presentan con frecuencia una hipersensibilidad al dolor que se manifiesta por la aparición de una sensación dolorosa a la presión en múltiples sitios del aparato locomotor, que no se observa en los sujetos sanos. Desde 1992, la Organización Mundial de la Salud considera la FM como un diagnóstico diferenciado y la clasifica entre los reumatismos de partes blandas; la FM es la causa más común de dolor osteomuscular generalizado⁽¹⁾. No obstante, el conocimiento científico reciente indica que la FM rebasa las fronteras de los reumatismos de partes blandas y requiere un abordaje multidisciplinario más amplio.

EPIDEMIOLOGÍA

La FM, definida por los criterios de clasificación del ACR⁽²⁾, es frecuente en España, con una prevalencia del 2,4% de la población general mayor de 20 años,

según el estudio EPISER^(3,4). En números absolutos, esto supone unos 700.000 pacientes afectados por la FM en nuestro país. Por sexos, la prevalencia entre los varones se estima en un 0,2%, frente a un 4,2% en las mujeres, lo que supone una relación mujer:varón de 21:1. Cuando afecta a la población infantil y juvenil, la mayor prevalencia en el sexo femenino no es tan acusada⁽⁵⁾. En cuanto a la distribución en grupos de edad, la FM aparece en todos los grupos etarios, con una prevalencia máxima entre los 40 y los 49 años (4,9%), mientras que es relativamente infrecuente en personas que superan los 80 años de edad. La prevalencia de la FM difiere según la población estudiada y oscila entre el 0,7 y el 20%⁽⁶⁾. En una unidad de reumatología, se calcula que entre el 10 y el 20% de los pacientes visitados padecen FM, mientras que en servicios no especializados la padecen entre el 2,1 y el 5,7%⁽⁶⁾. En el estudio EPIDOR⁽⁷⁾, sobre una muestra aleatoria de pacientes que acuden a consultas de reumatología en España, el 12,2% de los pacientes vistos cumplen criterios de FM.

ETIOLOGÍA Y MECANISMOS PATOGENICOS

En la actualidad no se conoce la etiología ni los mecanismos patogénicos precisos que actúan en la FM. No obstante, ya hay una serie de datos basados en estudios bien diseñados que están comenzando a dar la primera información sobre los posibles mecanismos que operan en la FM. Entre los familiares de pacientes con FM se ha podido comprobar que existe una agregación familiar, pues el riesgo de padecer la enfermedad entre los familiares de pacientes con FM es 8,5 veces mayor que en otras poblaciones⁽⁸⁾. En el seno de estas familias, tanto los factores psicológicos como el estado de salud son similares en los sujetos con y sin FM, lo que indica que puede haber una base genética que contribuya a la aparición de la enfermedad⁽⁹⁾. En este sentido, hay indicios de que algunos fenotipos genéticos son más frecuentes en los enfermos con FM, como es el caso del gen que regula la expresión de la enzima catecol-o-metil-transferasa⁽¹⁰⁾ o el gen regulador de la proteína transportadora de serotonina⁽¹¹⁾. Algunos grupos de pacientes tienen una serie de factores comunes que podrían actuar como predisponentes a la FM. Tal es el caso de los antecedentes de situaciones traumáticas en la infancia (violencia física o psicológica, abuso sexual, etc.)^(12,13), los trastornos del estado de ánimo^(14,15) o el trastorno de ansiedad^(16,17), estos últimos con una base genética claramente demostrada. En muchos pacientes, el cuadro clínico de la FM aparece de forma brusca

después de algunos acontecimientos: accidentes de tráfico, infecciones, cirugías mayores y, en general, las situaciones de estrés postraumático, de índole tanto física como psicológica. Se considera que estos factores desencadenan el cuadro clínico en personas predispuestas⁽¹⁸⁾. Algunos estudios muestran que el estrés laboral puede contribuir a la aparición de la FM⁽¹⁹⁾. Por otra parte, algunos pacientes con FM informan de que tanto los estresores físicos como psicológicos agravan sus síntomas⁽²⁰⁾. En cuanto a los mecanismos patogénicos, se ha investigado en varios campos. Se han encontrado diversas alteraciones morfológicas y funcionales en biopsias de músculo y de tejidos blandos en estos pacientes. Sin embargo, los hallazgos hasta la actualidad son bastante inespecíficos⁽²¹⁾. Hay algunas evidencias sobre la existencia de ciertas alteraciones del eje hipotálamohipofisoadrenal (HHA) que, a su vez, podría ser origen de algunos trastornos endocrinos observados en estos pacientes. Aunque los hallazgos actuales señalan una disfunción del eje HHA, en general son poco consistentes y, además, se piensa que pueden ser una consecuencia del propio cuadro clínico de la FM, más que su causa⁽²²⁾. La disfunción del sistema nervioso autónomo, puesta de manifiesto mediante las alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, es un hallazgo mucho más consistente y reproducible⁽²³⁾. Esta alteración explicaría satisfactoriamente algunas de las manifestaciones clínicas frecuentes, como los trastornos del ritmo intestinal, la sudoración, la taquicardia, las alteraciones digestivas, etc., pero, al igual que los hallazgos de las alteraciones del eje HHA, se piensa que es una consecuencia más de una alteración de los neuromoduladores del sistema nervioso central. Se ha descrito la presencia de grandes concentraciones de citocinas, receptores solubles, péptidos proinflamatorios, reactantes de fase aguda y anticuerpos en algunos pacientes con FM⁽²⁴⁾, lo que apunta la posibilidad de un proceso inflamatorio o autoinmunitario. Los datos más recientes indican que en los pacientes con FM existe una alteración de los mecanismos de procesamiento del dolor, probablemente por un desequilibrio en los neuromoduladores del sistema nervioso central⁽¹⁸⁾. En los estudios de dolor inducido experimentalmente, se ha comprobado que estos pacientes tienen un umbral más bajo y se necesita estímulos de menor intensidad para provocarles dolor⁽²⁵⁾. Estudios de neuroimagen, mediante las técnicas de tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) y tomografía por emisión de positrones (PET), muestran una disminución de flujo sanguíneo cerebral en áreas frontales y dorsolaterales

de ambos hemisferios, el tálamo, la cabeza del núcleo caudado, el tegmento pontino inferior, el cortex parietal superior y el gyrus rectalis⁽²⁶⁾. En la resonancia magnética cerebral funcional, se ha observado un aumento del flujo sanguíneo cerebral en las zonas activadas por estímulos dolorosos, y la cantidad de estímulo necesaria para activar esas zonas en los pacientes con FM es menor que en personas sanas⁽²⁷⁾. Uno de los hallazgos más consistentes en los estudios sobre la FM ha sido un incremento de la sustancia P en el líquido cefalorraquídeo⁽²⁸⁾. La presencia de este péptido favorece la transmisión de los estímulos dolorosos porque facilita la estimulación de las vías dolorosas por otros neurotransmisores⁽²⁶⁾. También se han hallado alteraciones en la concentración, precursores o metabolitos de otros neurotransmisores cerebrales como la serotonina, la noradrenalina, la encefalina y el ácido gammaaminobutírico. En la actualidad el significado de estas alteraciones centra la mayor parte de las investigaciones sobre la etiopatogenia de la FM.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El dolor y la fatiga son los síntomas que centran la vida del paciente con FM^(20,29). El dolor se extiende progresivamente a amplias zonas corporales alrededor del raquis y la parte proximal de las extremidades, zona cervical, occipital, trapecios, hombros, parte proximal de los brazos, zona lumbar, trocánteres y muslos, aunque frecuentemente también se sitúa en la parte anterior de las rodillas, los antebrazos, los carpos, las manos (palma y dedos), los tobillos y los pies (tarso, planta y dedos). El paciente define el dolor como continuo, especialmente en las áreas raquídeas y proximales, con oscilaciones en el tiempo, que empeora por la mañana, con una mejoría parcial durante el día y un nuevo empeoramiento por la tarde o por la noche. Los factores más frecuentes que empeoran el dolor son las posiciones mantenidas, las cargas físicas, la activación emocional y los cambios climáticos. La intensidad del dolor es una de las características que más llama la atención. El paciente explica con frecuencia que el dolor es intenso o insoportable y utiliza descriptores tanto sensoriales (tirantez, agrotamiento) como afectivos (deprimente, agotador), con un característico patrón de dolor crónico⁽³⁰⁾. Otro hecho es que el dolor tiene características nociceptivas, asentado en estructuras musculares y también en áreas tendinosas, especialmente en hombros y caderas, o dolor articular, que en ocasiones puede confundirse con una enfermedad arti-

cular inflamatoria⁽³¹⁾. El dolor también puede tener características de dolor neuropático y de dolor visceral. La fatiga se halla presente en más del 70% de los pacientes⁽³²⁾. Se puede producir en forma de crisis de agotamiento de 1 o 2 días de duración o, más frecuentemente, de una forma continuada, y puede mejorar algo con el reposo. Algunos pacientes presentan una fatiga profunda que no mejora en ningún momento, predomina sobre el dolor y cumple con los criterios diagnósticos de un síndrome de fatiga crónica⁽³³⁾. La alteración del sueño es el tercer síntoma más frecuente y se correlaciona con la intensidad del síndrome. Puede preceder al inicio del dolor, y el patrón más común es que se afecta la conciliación y el mantenimiento del sueño, con despertares frecuentes y un sueño no reparador⁽³⁴⁾. Con frecuencia, se combinan otros síntomas, que se podrían clasificar en:

- Síntomas sensoriales⁽³⁵⁾: parestesias frecuentes en manos o piernas, hipersensibilidad sensorial (auditiva, etc.).
- Síntomas motores: rigidez generalizada o localizada al levantarse⁽³⁶⁾, contracturas en diversos grupos musculares⁽³⁷⁾, temblor de acción.
- Síntomas vegetativos: sensación de tumefacción en manos y otras áreas corporales⁽³⁶⁾, mareo o inestabilidad, hipersudoración, distermias, sequedad de mucosas, palpitaciones, etc.⁽³⁸⁾.
- Síntomas cognitivos: alteración en la atención⁽³⁹⁾, déficit de memoria reciente, alteración en la expresión verbal⁽⁴⁰⁾.
- Síntomas afectivos: ansiedad, alteración del estado de ánimo.

La exploración física puede mostrar alteraciones posicionales, hipertonía muscular, contractura palpable en ciertos grupos musculares (trapecios, elevador, escápulas, serratos, romboides, etc.), estiramiento doloroso de las regiones afectadas, dolor contralateral a los movimientos raquídeos, presencia de alodinia estática y dinámica en trapecios y otras zonas, presencia de puntos gatillo en relación con una banda de tensión muscular y numerosos puntos de dolor (puntos dolorosos) en diversas áreas corporales, lo que identifica un umbral doloroso patológico de forma extensa. La reproducibilidad de la exploración de los puntos dolorosos es alta si se realiza de forma correcta⁽⁴¹⁾.

Comorbilidad médica y psicopatías

Aunque algunos estudios han mostrado previamente que los pacientes con FM presentan una mayor comorbilidad no reumatológica, como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, alergias, etc.^(3,42),

según una reciente revisión sistemática de la SER⁽⁴³⁾, no existe evidencia de que la FM se asocie con un aumento de comorbilidad por enfermedades cardiovasculares o infecciones. Sin embargo, parece que los pacientes con FM pueden tener un riesgo aumentado de muerte accidental y por cáncer, al igual que los enfermos de dolor crónico⁽⁴³⁾. Es frecuente encontrar asociados con la FM varios complejos sindrómicos, como el síndrome de fatiga crónica, el síndrome del intestino irritable, la disfunción temporomandibular, la urgencia miccional, la cefalea crónica (migraña, cefalea de tensión o mixta), y se puede diagnosticar varios de estos procesos en un mismo paciente⁽⁴⁴⁾. Los síntomas psicopatológicos constituyen un elemento sustancial tanto en el origen como en su curso, aunque no se ha identificado con claridad el nexo entre las variables psicológicas y la génesis de la FM. Se ha intentado establecer un tipo de personalidad característica, pero los estudios no han sido concluyentes. Desde un punto de vista psicológico, no se debe considerar las alteraciones que presentan los enfermos con FM como un diagnóstico homogéneo. Entre los principales trastornos psicopatológicos cabe destacar: la depresión^(14,15), el trastorno de pánico⁽⁴⁵⁾, el trastorno por estrés posttraumático⁽⁴⁶⁾ y el trastorno de personalidad límite⁽⁴⁷⁾.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es exclusivamente clínico y está basado en la presencia de dolor osteomuscular crónico y generalizado junto con los otros síntomas clínicos descritos previamente. Según los criterios de clasificación de la ACR establecidos en 19902, la FM se define por una historia de dolor generalizado de más de 3 meses de duración, de forma continua, en ambos lados del cuerpo, por encima y por debajo de la cintura, y dolor en el esqueleto axial, raquis cervical o tórax anterior. Además, debe producirse dolor a la palpación de al menos 11 de los 18 puntos simétricos siguientes: occipital, cervical bajo, trapecio, supraespinoso, segundo espacio intercostal en la unión costocondral, epicóndilo, glúteo, trocánter mayor y rodilla (fig. 1). Los criterios de la ACR han sido útiles en cuanto a que han permitido definir mejor la FM y detectar a los pacientes. En la actualidad se está revisándolos, ya que, además del dolor osteomuscular crónico y generalizado, se debe valorar todos los otros síntomas que acompañan a la enfermedad (manifestaciones neurológicas, neurocognitivas, psicológicas, del sistema neurovegetativo, endocrinas, etc.) y nos ayudan a identificar al enfermo con FM. Por otra parte, el conocimiento del resto



Figura 1. **Localización de los 18 puntos establecidos por la ACR en los criterios de la fibromialgia.** Dibujo cortesía de Carmen Llabrés

de las manifestaciones clínicas presentes en cada uno de los pacientes permite confeccionar un programa individual de tratamiento. En relación con los análisis de laboratorio y demás exploraciones complementarias, hay que decir que no existe en la actualidad ninguna prueba específica para el diagnóstico de la FM y, por tanto, las exploraciones complementarias de estos pacientes están destinadas a descartar la posible existencia de otros cuadros clínicos con síntomas similares o estudiar la aparición de situaciones comórbidas que influyan en los síntomas.

Diagnóstico diferencial

Existen numerosos cuadros clínicos que pueden manifestarse con dolor generalizado y fatiga, y otros síntomas que pueden llegar a confundirse con la FM. Entre los más comunes:

- Enfermedades autoinmunitarias: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, artropatía psoriásica, espondilitis anquilosante, polimiositis, polimialgia reumática.
- Enfermedades malignas: mieloma múltiple, metástasis óseas.
- Enfermedades neuromusculares: esclerosis múltiple, miastenia, neuropatías, enfermedades musculares mitocondriales.

- Alteraciones endocrinas: hiperparatiroidismo primario o secundario, osteodistrofia renal, osteomalacia, hipotiroidismo, hipoadrenalismo.
- Síndrome serotoninérgico en pacientes tratados con inhibidores de la recaptación de serotonina.

No obstante, la presencia de cualquiera de estas enfermedades no descarta la concomitancia de una FM, y es importante distinguir los síntomas de cada una de ellas con objeto de evitar el exceso de exploraciones complementarias y la iatrogenia medicamentosa.

EVOLUCIÓN

La FM es una afección crónica en la que el dolor persiste, generalmente sin cambios, durante muchos años. No obstante, la evolución del cuadro clínico depende en gran medida del grado de afección del paciente, ya que se ha podido comprobar que los pacientes con manifestaciones clínicas más severas, atendidos en servicios hospitalarios o en clínicas especializadas de dolor, tienen un pronóstico menos favorable^(48,49), mientras parece que los casos de FM más leves seguidos en atención primaria evolucionan mejor^(50,51). Un mejor nivel educacional, la profesión remunerada y la ausencia de trastornos psiquiátricos son variables predictoras de un mejor pronóstico de la FM⁽⁵²⁾.

IMPACTO DE LA FIBROMIALGIA

La FM produce con frecuencia una serie de consecuencias en la vida de los pacientes, las personas de su entorno y el medio en el que viven que se ha estudiado con detalle.

Calidad de vida

La FM es una de las enfermedades reumáticas que tienen más impacto en la calidad de vida^(53,54). Los pacientes refieren una gran repercusión en sus vidas en lo que se refiere a capacidad física, actividad intelectual, estado emocional, relaciones personales, carrera profesional y salud mental, de manera que requiere del paciente el desarrollo de múltiples estrategias de afrontamiento⁽⁵⁴⁾. Un factor beneficioso parece ser el trabajo externo remunerado. Las mujeres empleadas fuera del hogar refieren de forma significativa menor grado de dolor, fatiga o discapacidad funcional, mientras que las exigencias del trabajo del hogar ejercen una influencia negativa en la calidad de vida y el estado de salud de los enfermos⁽⁵⁵⁾. En varios estudios se ha observado que

la calidad de vida es significativamente peor que la de los pacientes ostomizados y con otras enfermedades crónicas como la diabetes mellitus insulino dependiente, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la artritis reumatoide y la artrosis^(56,57).

Impacto familiar

La FM perjudica la vida familiar, incluida la vida en pareja⁽⁵⁸⁾. Los padres, los hermanos y los cónyuges de los enfermos tienen peor calidad de vida que los parientes de los enfermos sin FM, especialmente en los aspectos funcionales del trabajo y el hogar, la independencia y la salud⁽⁵⁹⁾. El impacto familiar se debe valorar por:

- El grado de ruptura familiar que produce desde el punto de vista psicoafectivo.
- Las cargas familiares secundarias a la aparición de la FM, como la redistribución de tareas y los roles en la familia y sociales.
- Las pérdidas económicas en relación con la inactividad laboral del paciente, así como los gastos relacionados con la enfermedad.

A estos aspectos cabe añadir el efecto negativo que la estigmatización social pueda tener sobre el paciente.

Discapacidad laboral

Los factores que contribuyen a la importante repercusión sociolaboral de estos procesos incluyen: su alta prevalencia, la percepción de dolor y malestar generalizado y la pérdida de función corporal⁽⁶⁾. Es preciso reconocer que la evaluación de la discapacidad en los enfermos con FM es generalmente un proceso plagado de controversias, por razones tales como la incredulidad diagnóstica de algunos de los agentes evaluadores, la concurrencia de anomalías psicológicas, la dificultad en la objetivación de la incapacidad, las deficiencias en los instrumentos de evaluación y la escasa eficacia del tratamiento^(60,61). Por otra parte, no se ha establecido qué componentes de la FM están más relacionados con su gravedad y su repercusión laboral, ya que muchos de ellos son de apreciación subjetiva, y es difícil introducir instrumentos validados que permitan medir la discapacidad laboral en la FM. El propio proceso de evaluación de la discapacidad y los litigios por obtener o mejorar la compensación económica pueden actuar como factores agravantes del proceso. Finalmente, es posible que determinadas condiciones laborales (insatisfacción, ergonomía inadecuada) contribuyan a la discapacidad laboral en la FM. En Estados Unidos, entre el 6,3 y el 25,3% de los pacientes con FM reciben pensiones de discapacidad, frente al 2,2% de la población general y el 28,9% de los pacientes

con artritis reumatoide⁽⁶²⁾. En España, el estudio EPISER3 demostró como la FM tiene un notable impacto en la capacidad funcional, superado por el de la artritis reumatoide y superior al de la artrosis o la lumbalgia. Según este mismo trabajo, el 11,5% de las personas con FM se encontraban discapacitadas laboralmente de forma transitoria o permanente. Otra investigación en España⁽⁶³⁾ encontró que el 5% de toda la invalidez permanente por enfermedad reumática es por FM.

Costes sociosanitarios

No se dispone de investigaciones que permitan conocer este dato en nuestro país. La información sobre los costes directos e indirectos y el consumo de recursos sanitarios procede principalmente de Estados Unidos^(64,65), Canadá⁽⁶⁶⁾ y los Países Bajos⁶⁷. En esos países, los costes directos sanitarios son aproximadamente el doble que los ocasionados por los pacientes con otras enfermedades⁽⁶⁶⁾, y los costes indirectos, provocados por el absentismo laboral y las pensiones por discapacidad, suponen el doble que en la población general de trabajadores⁽⁶⁵⁾. El gasto total anual de un paciente con FM se cifra en 7.813 euros, más del doble del gasto ocasionado por un paciente con espondilitis anquilosante y similar al de un paciente con lumbalgia crónica⁽⁶⁷⁾.

Dentro del capítulo de consumo de recursos sanitarios, se ha descrito mayor consumo de fármacos y servicios sanitarios, e incluso un mayor número de intervenciones quirúrgicas, que en los pacientes con otras enfermedades reumáticas^(64,66). En una revisión sistemática recientemente realizada por la SER⁽⁶⁸⁾ se planteó si diagnosticar la fibromialgia podía perjudicar el pronóstico de la enfermedad. El resultado de esa revisión sistemática mostró que no se ha demostrado que la etiqueta diagnóstica en sí lleve aparejado un peor desenlace en cuanto a síntomas clínicos ni mayor uso de recursos sanitarios. Ningún estudio publicado ha demostrado lo contrario y los publicados, que son muy pocos pero algunos de elevada calidad, demuestran que incluso puede tener ventajas, especialmente para disminuir el uso de recursos⁽⁶⁹⁾.

EVALUACIÓN

Para la evaluación inicial de un paciente con FM recomendamos seguir el esquema de la tabla 1. A la hora de evaluar el impacto de la FM en el paciente, se deben tener en cuenta todos los aspectos de la enfermedad. Aunque no hay consenso sobre qué

Tabla 1: **Estudio inicial del paciente con fibromialgia**

- Anamnesis de los síntomas del enfermo, la interferencia con su vida personal, familiar y laboral, y las exigencias sociolaborales
- Evaluación de los factores psicológicos y psiquiátricos
- Identificar los factores agravantes y la comorbilidad asociada
- Examen físico: general, del aparato locomotor, neurológico, cardíaco, respiratorio, autonómico y endocrino
- Laboratorio: no hay ningún test específico para la fibromialgia. Sin embargo, es importante estudiar la existencia de otros cuadros clínicos que pueden producir síntomas similares o complicar su evolución, y se recomienda: hemograma, velocidad de sedimentación globular, creatinina, proteína C reactiva, tiroxina y proteinograma. El médico explorador debe considerar detenidamente otros exámenes según su posible rendimiento. En caso de alteraciones en las pruebas recomendadas, se sugiere hacer un seguimiento de los enfermos a fin de asegurarse de los síntomas y poder valorar la existencia de otra entidad clínica
- Pruebas de imagen: no hay ninguna prueba específica que ayude al diagnóstico. Con el fin de descartar enfermedades concomitantes, se sugiere valorar radiografías de manos, sacroilíacas y de raquis cervical y lumbar

medidas se deben incluir, la mayoría de los estudios incluyen una o varias escalas de dolor, uno o varios cuestionarios de medida de la salud y la cuantificación de la hiperalgesia. En determinadas situaciones también interesa evaluar de forma independiente la capacidad funcional y las alteraciones psicológicas, y en otras ocasiones, realizar una valoración objetiva de determinadas funciones físicas, como se expone en la tabla 2.

Dolor

Una manera sencilla y adecuada de medir el dolor en curso es mediante una escala analógica visual (EVA). Pero, cuando se trata de valorar el dolor que ha padecido el paciente durante un determinado período, la adición de descriptores numéricos mejora la fiabilidad y la comprensión del paciente⁽⁷⁰⁾. En los niños se recomienda usar las escalas faciales gráficas. También se puede evaluar el dolor mediante alguno de los múltiples cuestionarios de dolor disponibles:

Tabla 2: **Instrumentos de evaluación disponibles más usados para la valoración de diversos aspectos del paciente con fibromialgia (disponible en: <http://www.ser.es>)**

Variable a evaluar	Test recomendado	Test alternativo
Dolor	Escala analógica visual	McGill Pain Questionnaire
Hiperalgnesia	Puntos dolorosos	Dolorímetro
Calidad de vida	FIQ	SF-36
Capacidad funcional	HAQ	F-HAQ
Psicopatías en general	GHQ	SCL-90R
Depresión	HADS	BDI, CES-D
Ansiedad	HADS	STAI
Funciones físicas	6 min de marcha	

- El McGill Pain Questionnaire (MPQ)⁽⁷¹⁾ valora los aspectos sensorial-discriminativo, motivacional-afectivo y cognitivo-evaluativo del dolor; se dispone de una adaptación española⁽⁷²⁾.
- El Multidimensional Pain Inventory (MPI)⁽⁷³⁾ permite clasificar a los pacientes con FM y otros tipos de dolor crónico en 3 grupos: a) disfuncional, caracterizado por gran intensidad del dolor, malestar emocional e incapacidad funcional; b) estrés interpersonal, que es similar al anterior, pero presenta, además, escaso apoyo de los demás, y c) adaptativo, con menos dolor, menos incapacidad funcional y menor estrés emocional⁽⁷⁴⁾.
- El Brief Pain Inventory, inicialmente diseñado para el dolor oncológico, también se ha usado en pacientes con FM, y se dispone de una adaptación al español⁽⁷⁵⁾.

Hiperalgnesia

Se evalúa mediante el recuento de puntos dolorosos establecidos por la ACR2 y, con menor frecuencia, mediante la determinación del umbral doloroso en esos mismos puntos utilizando dolorímetros especialmente diseñados al efecto. Ambas medidas se han utilizado tras diversas intervenciones terapéuticas; sin embargo, la magnitud de la mejoría en ocasiones es tan baja que su utilidad clínica está por determinarse^(76,77).

Calidad de vida y estado de salud general

Se utilizan fundamentalmente los cuestionarios siguientes:

- El Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)⁽⁷⁸⁾ es un cuestionario específico para la FM que se ha convertido durante los últimos años en el instrumento de medida más utilizado en la evaluación de estos pacientes. Entre sus ventajas destaca, aparte de la brevedad, que es fácil de aplicar y

corregir y que es sensible a los cambios en la gravedad de la enfermedad⁽⁷⁹⁾. Se dispone de 4 versiones españolas del FIQ⁽⁸⁰⁾.

- El Short Form 36 (SF-36)⁽⁸¹⁾, es el cuestionario general de salud más utilizado actualmente. Se ha usado también en pacientes con FM, y se dispone de una versión adaptada a la población española⁽⁸²⁾.

Capacidad funcional

El cuestionario que se emplea con más frecuencia es el Health Assessment Questionnaire (HAQ)⁽⁸³⁾; diseñado inicialmente para su uso en la artritis reumatoide, también se ha utilizado en la FM. Se dispone de una versión española⁽⁸⁴⁾ y una versión reducida de 8 ítems, el FHAQ, diseñada específicamente para pacientes con FM⁽⁸⁵⁾. La capacidad funcional de los pacientes con FM también puede evaluarse mediante las escalas de función física incluidas tanto en el FIQ como en el SF-3681, aunque estas últimas opciones parecen ser de menor utilidad.

Aspectos psicológicos

Una valoración psicológica debería formar parte habitual de la evaluación de los pacientes con FM, con el objeto de plantear la estrategia terapéutica más adecuada. Se puede evaluar distintos aspectos psicológicos del paciente. Para el cribado general psicopatológico:

- El General Health Questionnaire (GHQ28)⁽⁸⁶⁾ es un cuestionario de salud general que, por su brevedad, puede ser de gran utilidad en la práctica clínica.
- El Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90R)⁽⁸⁷⁾ es el más utilizado, aun cuando su longitud (90 ítems) y su carácter exploratorio no siempre justifican su uso.
- El Minnesota Multiphasic Personality Inventory

(MMPI)⁽⁸⁸⁾ también ha sido bastante utilizado, aunque su extensión es todavía mayor.

Más común es evaluar la depresión. Para ello se utilizan fundamentalmente 2 cuestionarios:

- El Beck Depression Inventory (BDI)⁽⁸⁹⁾ es sencillo de utilizar y uno de los más usados.
- La Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)⁽⁹⁰⁾ también ha sido utilizada en muestras de pacientes con FM⁽⁹¹⁾.

La ansiedad ha sido menos evaluada, en general, y de forma menos homogénea y menos clínica. Así, se han utilizado principalmente:

- El State-Trait Anxiety Inventory (STAI)⁽⁹²⁾, si bien en unos casos se ha utilizado la medida de ansiedad rasgo y en otros, de ansiedad estado.
- La Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)⁽⁹³⁾ es un cuestionario diseñado para evaluar ansiedad y depresión en enfermedades médicas. Aunque no se han publicado estudios en FM, puede ser de utilidad por su brevedad, sólo 14 ítems, y porque no incluye síntomas somáticos en su formulación.

Hay otras medidas de interés relacionadas con el modo en que los síntomas afectan a los pacientes y que se pueden evaluar con los siguientes cuestionarios:

- El Chronic Pain Coping Inventory (CPCI)⁽⁹⁴⁾ permite determinar la existencia de las estrategias de afrontamiento y su tipo, y se ha aplicado con éxito en pacientes con FM⁽⁷⁶⁾.
- La Arthritis Self-Efficacy Scale (ASES)⁽⁹⁵⁾ evalúa la eficacia propia, esto es, el modo en que el paciente se ve capaz de resolver o manejar alguno de los aspectos relacionados con la enfermedad, especialmente los síntomas que más interfieren en su vida. Existe una versión traducida al español⁽⁹⁶⁾.
- La Chronic Pain Self-Efficacy Scale (CPSS)⁽⁹⁷⁾ es una versión modificada de la ASES desarrollada para pacientes con dolor crónico que también se ha utilizado en pacientes con FM en nuestro medio⁽⁷⁶⁾.

Valoración objetiva de funciones físicas

Para evaluar los efectos de los tratamientos basados en el ejercicio físico, se utilizan sobre todo las siguientes:

- Pruebas para determinar la capacidad aeróbica de los pacientes, generalmente mediante tests espiroergométricos en los que el paciente pedalea en una bicicleta estática mientras se analiza los gases expulsados por la respiración y la frecuencia cardíaca, y se cuantifica el trabajo realizado. Hay varios protocolos disponibles.
- El test de 6 min de marcha consiste en hacer andar al paciente durante 6 min a un ritmo

rápido pero cómodo y medir el espacio recorrido. Se puede encontrar una descripción más detallada de este test en un reciente trabajo que evalúa los efectos del ejercicio físico aeróbico en la FM⁽⁹⁸⁾.

- La medición de la fuerza de determinados grupos musculares y el grado de movilidad de la columna o las articulaciones periféricas también pueden ser de interés en algunos estudios.

En la actualidad no existe ningún cuestionario, prueba analítica o exploración complementaria que permita hacer una clasificación de los pacientes con FM según el grado de afección. Recientemente, la SER ha realizado una revisión sistemática⁽⁹⁹⁾ que trata de averiguar si existe algún instrumento capaz de discriminar a los pacientes con FM respecto al pronóstico o la respuesta clínica. Según esa revisión sistemática, el único instrumento validado suficientemente en estos pacientes es el FIQ, que ayuda en la valoración clínica y se recomienda para los ensayos clínicos. El SF-36 evidenció que todas las subescalas son relevantes en pacientes con FM y es útil para valorar a este tipo de pacientes.

TRATAMIENTOS EN LA FIBROMIALGIA

Tras los pasos iniciales del diagnóstico y la evaluación individual de cada paciente, se debe planificar el tratamiento con base en la mejor evidencia disponible sobre las distintas modalidades terapéuticas. El conocimiento que el paciente adquiera sobre su enfermedad, el tratamiento farmacológico, la realización diaria de ejercicio físico moderado y el tratamiento psicológico son los principios básicos del tratamiento en estos pacientes.

Fármacos

La utilización de fármacos está dirigida a la mejoría de aspectos parciales de la FM, y no a curarla. En la actualidad no existe ningún medicamento para el tratamiento de la FM aprobado por la Agencia Europea del Medicamento o la Food and Drug Administration estadounidense. Basándonos en la revisión sistemática realizada por los revisores de la SER⁽¹⁰⁰⁾, pasamos revista a los fármacos más utilizados y al grado de evidencia disponible sobre su uso.

Analgésicos y antiinflamatorios:

No existe ninguna evidencia de la eficacia de los antiinflamatorios en el tratamiento de la FM⁽¹⁰¹⁾. Existe una evidencia débil sobre la eficacia del opioide tramadol para el control del dolor en la

Tabla 3: **Fármacos recomendados para el tratamiento inicial de los pacientes con fibromialgia**

	Dosis	Horario
Analgésicos		
Paracetamol	1 g	6-8 h
Tramadol	50 mg	8 h
Paracetamol+tramadol	350 mg/	6-8 h / 12,5 mg
Inductores del sueño/relajantes		
Amitriptilina	25-50 mg	Noche
Ciclobenzaprina	10-30 mg	Noche (tratamientos cortos)
Zolpidem	10 mg	Noche (tratamientos cortos)
Zopiclona	7,5 mg	Noche (tratamientos cortos)
Antidepresivos		
Fluoxetina	20-40 mg	Mañana
Ansiolíticos		
Alprazolam	1 mg	12-24 h
Otras benzodiazepinas	Variable	Variable

FM. No existe ninguna evidencia de la eficacia de los opioides mayores.

Relajantes musculares:

La ciclobenzaprina en dosis bajas ha mostrado utilidad en la mejoría del dolor y el sueño, pero su efecto se atenúa con el paso del tiempo.

Antidepresivos tricíclicos:

Este tipo de fármacos, a corto plazo, produce una mejoría clínicamente significativa hasta en el 30% de los pacientes. La mejoría es moderada en el dolor, la calidad del sueño y la sensación de bienestar, leve en la sensación de fatiga y mínima en el número de puntos dolorosos^(77,102). No existen diferencias entre la amitriptilina y la nortriptilina.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:

Fármacos como la fluoxetina son útiles para tratar los síntomas depresivos, pero apenas son eficaces para el tratamiento del dolor si no hay depresión concomitante, lo cual indica que el efecto noradrenérgico es tan importante como el serotoninérgico en el tratamiento de estos pacientes. En este sentido, parece que los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina, como la venlafaxina, el minalcipram y la duloxetina, son más eficaces que los inhibidores selectivos⁽¹⁰³⁻¹⁰⁵⁾. La combinación de fluoxetina y amitriptilina también ha mostrado cierto efecto analgésico⁽¹⁰³⁾.

Otros fármacos:

Hay un gran número de fármacos de diversa índole estructural (como los antagonistas de los receptores 5-HT₃, la hormona de crecimiento, el oxibato sódico, la calcitonina, la melatonina, la ketamina, la gabapentina, el interferón alfa, la s-adenosilmetionina, el 5-hidroxitriptófano, etc.) que no han demostrado hasta la fecha una eficacia que avale su uso en la FM. Recientemente, otro ensayo clínico aleatorizado sobre la pregabalina ha mostrado también su superioridad frente al placebo⁽¹⁰⁶⁾.

La SER recomienda utilizar los fármacos y en las dosis expuestas en la tabla 3 como fármacos de elección para tratar las principales manifestaciones de los pacientes con FM.

Es importante racionalizar al máximo el uso de fármacos, en especial si presentan efectos centrales, ya que a los síntomas -como la fatiga, la inestabilidad, los mareos, la dificultad de concentración y los trastornos de memoria- pueden exacerbarse con estos fármacos. Es común que se atienda a pacientes polimedcados sin que el propio paciente ni el profesional que lo trata puedan discernir su utilidad y sí la extrema dificultad que entraña eliminarlos. Es conveniente tener en cuenta la posible aparición de un síndrome serotoninérgico en pacientes tratados con inhibidores de la recaptación de serotonina que además reciben fármacos inhibidores de la monoaminoxidasa⁽²⁶⁾. Consiste en la aparición de un cuadro de letargia, falta de descanso, confusión, sofocos,

sudoración, temblor y sacudidas mioclónicas. Cuando progresa el cuadro aparecen hipertermia, mioclonías e hipertonicidad que pueden conducir a un desenlace fatal.

Ejercicio físico

El ejercicio aeróbico, en cualquiera de sus modalidades (natación, bicicleta, ejercicios en el suelo, danza, etc.), ha mostrado en ensayos clínicos un efecto beneficioso por sí mismo. En la revisión sistemática de la Cochrane⁽¹⁰⁷⁾, los autores llegan a la conclusión de que existe una evidencia moderada-fuerte de que la terapia por medio de ejercicio físico mejora la capacidad aeróbica y la presión dolorosa en los puntos de los pacientes con FM. La revisión sistemática posterior de los revisores de la SER⁽¹⁰⁸⁾ con el análisis de las últimas publicaciones permite afirmar que el ejercicio físico aeróbico produce mejorías en: el síntoma dolor, la salud mental en términos generales, el grado de ansiedad y el impacto global de la FM en la vida del paciente. Existe una evidencia limitada en cuanto a la mejoría de otros síntomas de la enfermedad, como la fatiga, la función física y los síntomas de depresión, y en la eficacia conseguida por los pacientes en los programas de ejercicio aeróbico. No existen evidencias consistentes sobre la superioridad de un tipo de ejercicio aeróbico sobre otro como, por ejemplo, el realizado en piscina frente a los realizados en un gimnasio, o los ejercicios aeróbicos frente a los ejercicios de fortalecimiento y flexibilización. Es importante destacar que no se ha encontrado evidencia de que el ejercicio físico empeore las manifestaciones clínicas de la enfermedad^(107,108).

Tratamiento psicológico

Su objetivo es controlar los aspectos emocionales de la ansiedad y la depresión, cognitivos, conductuales y sociales que agravan el cuadro clínico de los pacientes con FM. El tratamiento cognitivoconductual es la intervención psicológica que ha demostrado más eficacia para el tratamiento de la ansiedad y la depresión⁽¹⁰⁹⁾, el dolor crónico⁽¹¹⁰⁾, el dolor inflamatorio⁽¹¹¹⁾ y la FM⁽¹¹²⁾. Este tratamiento combina técnicas de condicionamiento clásico y operante (extinción, refuerzo positivo, moldeado, etc.), aprendizaje observacional, estrategias de solución de problemas y habilidades de afrontamiento (relajación y técnicas de autocontrol emocional). Incluye una fase educacional que informa al paciente sobre la naturaleza del trastorno y el modo en que lo afronta, una fase de adquisición de habilidades (aumento de actividades, relajación, solución de problemas, higiene del sueño, etc.) y

una fase de puesta en práctica en que el paciente comprueba y optimiza los recursos para controlar los síntomas de la FM. El número de sesiones de tratamiento puede variar de 6 a 24 y se puede aplicar de forma adecuada en grupo, por lo que mejora su eficiencia⁽¹¹⁰⁾. El tratamiento cognitivoconductual produce modestas mejorías en los síntomas principales de la FM: dolor, fatiga, actividad física y estado de ánimo⁽¹¹³⁾. Estas mejorías, en parte, están relacionadas con la práctica de ejercicio físico⁽¹¹⁴⁾ y producen también una mejoría en la percepción de los pacientes de su propia eficacia⁽⁷⁶⁾, aunque con un grado de evidencia limitada⁽¹⁰⁸⁾. Las técnicas de biofeedback y de relajación también se han mostrado eficaces en mejorar la eficacia propia de los pacientes, aunque la evidencia es más limitada en otros síntomas de la FM^(115,116). Existe un fuerte grado de evidencia de que la combinación de tratamiento psicológico y ejercicio físico reduce el impacto global de la FM en la vida de los pacientes⁽¹⁰⁸⁾.

Tratamiento multidisciplinario

Algunos estudios muestran la eficacia del tratamiento multidisciplinario en pacientes con FM⁽¹¹⁷⁾. Sin embargo, en una revisión sistemática⁽¹¹⁸⁾ no se ha podido encontrar una buena evidencia sobre la eficacia de dicha estrategia, aunque los propios autores reconocen no haber hallado ningún ensayo clínico de alta calidad, lo que merma considerablemente el grado de evidencia disponible. No obstante, parece lógico pensar que la combinación de varias de las modalidades terapéuticas disponibles para el tratamiento de estos pacientes debe de ser superior al uso de cualquiera de ellas en solitario. En este sentido, proponemos como tratamiento básico en los pacientes con FM una combinación de ejercicios físicos, terapia cognitivoconductual y tratamiento farmacológico a base de analgésicos, amitriptilina en dosis bajas y relajantes musculares.

Medicinas complementarias

Se entiende como tales el conjunto de prácticas sanitarias que forman parte de la propia tradición o han sido asimiladas sin integrarlas al sistema sanitario. La revisión sistemática de la SER⁽¹⁰⁸⁾ aporta los siguientes datos sobre las modalidades de medicina complementaria más utilizadas:

Algunos estudios sobre acupuntura⁽¹¹⁹⁾, homeopatía⁽¹²⁰⁾ y masajes⁽¹²¹⁾ han demostrado ciertos beneficios para los pacientes, pero tienen debilidades metodológicas significativas, por lo que no se puede obtener conclusiones sobre la eficacia de

estas modalidades terapéuticas en los pacientes con FM. En cuanto a la quiropraxia y la utilización de campos electromagnéticos, no existen evidencias para recomendarlas en el tratamiento de la FM⁽¹⁰⁸⁾. No existen publicaciones sobre la eficacia de la ozonoterapia en la FM ni en el dolor crónico⁽¹⁰⁸⁾.

ESTRATEGIAS DE ATENCIÓN SANITARIA

Las manifestaciones clínicas por las que un paciente con FM busca inicialmente atención sanitaria se suelen plantear, en la mayoría de los casos, en la consulta del médico de atención primaria (MAP). En este primer escalón es donde debe hacerse el diagnóstico, orientar al paciente, iniciar el tratamiento y comenzar con el seguimiento evolutivo. No obstante, las variadas manifestaciones clínicas que puede presentar un enfermo con FM obligan a tener en cuenta que en algunos de estos pacientes hace falta la intervención de otros especialistas para diagnosticar y controlar adecuadamente el cuadro. El facultativo de asistencia especializada debe hacer una valoración de las manifestaciones clínicas del paciente dentro del ámbito de su especialidad para asumir la parte del tratamiento que le corresponda y que, por su naturaleza o complejidad, sólo el especialista pueda realizar. Esto significa que es necesario que tanto el MAP como el médico de medicina especializada conozcan la problemática de la FM y cuáles son los aspectos que cada uno de ellos puede resolver. Debido a que la FM se manifiesta fundamentalmente como dolor generalizado en el aparato locomotor, con mucha frecuencia corresponde al reumatólogo distinguir los síntomas de la FM de los de otras enfermedades reumáticas e indicar cuál es el planteamiento adecuado en cada uno de los pacientes. Por todo ello, creemos que la intervención del reumatólogo en el manejo y en el seguimiento de los pacientes con FM debe adecuarse a los criterios establecidos en la tabla 4. En una revisión sistemática recientemente realizada por la SER⁽¹²²⁾ se planteó si el pronóstico de la FM es mejor o peor si un reumatólogo realiza el seguimiento. No existen estudios definitivos que puedan responder a la pregunta de si el pronóstico de la FM a corto y largo plazo depende del médico consultor y, en concreto, si éste es un reumatólogo. No obstante, los resultados de estudios prospectivos muestran la necesidad de que alguien con entrenamiento para el diagnóstico de enfermedades reumáticas crónicas confirme el diagnóstico, dado que la precisión diagnóstica del MAP es muy baja⁽¹²³⁾.

Tabla 4: **Recomendaciones para la derivación de enfermos con fibromialgia a la consulta especializada de reumatología**

- Duda diagnóstica del MAP u otros especialistas
 - Alteraciones analíticas indicativas de enfermedad inflamatoria articular
 - Falta de control por el MAP después de un tratamiento básico recomendado, con progresión de los síntomas
 - Coordinación del tratamiento multidisciplinario
- MAP:** médico de atención primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fibromyalgia: the Copenhagen declaration. *Lancet*. 1992;340:663-4.
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1990;33:160-72.
3. Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2001.
4. Carmona L, Ballina FJ, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a nation-wide study. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1040-5.
5. Reid G, Lang A, Mcgrath P. Primary juvenile fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1997;40:752-60.
6. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995;38:19-28.
7. Fundación Grünenthal, Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPIDOR: estudio epidemiológico del dolor en España. Madrid: Edipharma; 2003.
8. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004;50:944-52.
9. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1996;26:605-11.
10. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003;23:104-7.
11. Offenbaecher M, Bondy B, De Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum*. 1999; 42:2482-8.
12. Goldberg RT, Pachas WN, Keith D. Relationship between

- en traumatic events in childhood and chronic pain. *Disabil Rehabil.* 1999;21:23-30.
13. Imbierowicz K, Egle UT. Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder. *Eur J Pain.* 2003;7:113-9.
 14. Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, et al. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia: A multicenter investigation. *Psychosom Med.* 1999;40:57-63.
 15. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationships to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med.* 2004;66:837-44.
 16. Anderberg UM, Forsgren T, Ekselius L, Marteinsdottir I, Hallman J. Personality traits on the basis of the temperament and character inventory in female fibromyalgia syndrome patients. *Nord J Psychiatry.* 1999;53:353-59.
 17. Villagran MJM, Paez CM, Campo GF, Verez V, Salaberro MJ. Psychopathology and fibromyalgia. *Arq Psiquiatr.* 2000;63:159-81.
 18. Crofford LJ. The relationship of fibromyalgia to neuropathic pain syndromes. *J Rheumatol Suppl.* 2005;75:41-5.
 19. Kivimäki M, Leino-Arjas P, Virtanen M, Elovainio M, Keltikangas-Järvinen L, Puttonen S, et al. Work stress and incidence of newly diagnosed fibromyalgia prospective cohort study. *J Psychosom Res.* 2004;57:417-22.
 20. Campbell SM, Clark S, Tindall EA, Forehand ME, Bennett RM. Clinical characteristics of fibrositis: A "blinded" controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum.* 1983;26:817-24.
 21. Arenas Cabrera C, Bautista Lorite J. Estudios neuromusculares en la fibromialgia. *Rev Esp Reumatol.* 2000;27:430-5.
 22. Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:267-84.
 23. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:197-9.
 24. Blanco LE, De Serres FJ, Fernández-Bustillo E, Kassam DA, Arbesu D, Rodríguez C, et al. Alpha1-antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia. *Med Hypotheses.* 2005;64:759-69.
 25. Price DD, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl.* 2005;75:22-8.
 26. Kranzler JD, Gendreau JF, Rao SG. The psychopharmacology of fibromyalgia: a drug development perspective. *Psychopharmacol Bull.* 2002;36:165-213.
 27. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1333-43.
 28. Russell IJ. The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:329-42.
 29. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): a clinical study of 50 patients with matched controls. *Semin Arthritis Rheum.* 1981;11:151-71.
 30. Leavitt F, Katz RS, Golden HE. Comparison of pain properties in fibromyalgia patients and rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 1986;29:775-81.
 31. Reilly PA, Littlejohn GO. Peripheral arthralgic presentation of fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19:281-3.
 32. Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol.* 1996;23:1407-17.
 33. Fukuda K, Strauss SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A, for the Chronic Fatigue Syndrome Group. Chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med.* 1994;121:953-9.
 34. Jennun P, Drewes AM, Andreassen A, Nielsen KD. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *J Rheumatol.* 1993;20:1756-9.
 35. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1988;15:1271-3.
 36. Albornoz J, Povedano J, Quijada J, De la Iglesia JL, Fernández A, Pérez-Vílchez D, et al. Características clínicas y sociolaborales de la fibromialgia en España: descripción de 193 pacientes. *Rev Esp Reumatol.* 1997; 24:38-44.
 37. Yunus MB, Aldag JC. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome. A controlled study. *BMJ.* 1996;312:1339.
 38. Cohen H, Newman L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29: 217-27.
 39. Dick B, Eccleston C, Crombez G. Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis and musculoskeletal pain patients. *Arthritis Rheum.* 2002;47:639-44.
 40. Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2125-33.
 41. Cott A, Parkinson W, Bell M, Adachi J, Bedard M, Cividino A, et al. Interrater reliability of the tender points criterion for fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1992;19:1955-9.

42. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis, worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize RA patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2004;31:695-700.
43. Chamizo E. ¿Existe asociación entre la fibromialgia y el aumento de la comorbilidad: enfermedad neoplásica, cardiovascular e infecciones y de la mortalidad? *Reumatol Clin.* 2005;1:200-10.
44. Nimnuan C, Hotopf M, Wessely S. Medically unexplained symptoms: an epidemiological study in seven specialties. *J Psychosom Res.* 2001;51: 361-7.
45. Malt EA, Berle JE, Olafsson S, Lund A, Ursin H. Fibromyalgia is associated with panic disorder and functional dyspepsia with mood disorders. A study of women with random sample population controls. *J Psychosom Res.* 2000;49:285-9.
46. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorders in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32:38-50.
47. Sansone RA, Whitecar P, Meier B, Murry A. The prevalence of borderline personality among primary care patients with chronic pain. *Gen Hosp Psychiatry.* 2001;23:193-7.
48. Ledingham J, Doherty S, Doherty M. Primary fibromyalgia syndrome—an outcome study. *Br J Rheumatol.* 1993;32:139-42.
49. Kennedy M, Felson DT. A prospective long-term study of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1996;39:682-5.
50. Granges G, Zilko P, Littlejohn GO. Fibromyalgia syndrome: assessment of the severity of the condition 2 years after diagnosis. *J Rheumatol.* 1994;21:523-9.
51. Poyhia R, Da Costa D, Fitzcharles MA. Pain and pain relief in fibromyalgia patients followed for three years. *Arthritis Rheum.* 2001;45:355-61.
52. Goldenberg DL, Mossey CJ, Schmid CH. A model to assess severity and impact of fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1995;22:2313-8.
53. Martínez JE, Barauna Filho IS, Kubokawa K, Pedreira IS, Machado LA, Cevasco G. Evaluation of the quality of life in Brazilian women with fibromyalgia, through the medical outcome survey 36 item short-form study. *Disabil Rehabil.* 2001;23:64-8.
54. Bernard AL, Prince A, Edsall P. Quality of life issues for fibromyalgia patients. *Arthritis Care Res.* 2000;13:42-50.
55. Reisine S, Fifield J, Walsh SJ, Feinn R. Do employment and family work affect the health status of women with fibromyalgia? *J Rheumatol.* 2003;30:2045-53.
56. Martínez JE, Ferraz MB, Sato EI, Atra E. Fibromyalgia versus rheumatoid arthritis: a longitudinal comparison of the quality of life. *J Rheumatol.* 1995;22:270-4.
57. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. Fibromyalgia and quality of life: a comparative analysis. *J Rheumatol.* 1993;20:475-9.
58. Paulson M, Norberg A, Soderberg S. Living in the shadow of fibromyalgic pain: the meaning of female partners' experiences. *J Clin Nurs.* 2003; 12:235-43.
59. Neumann L, Buskila D. Quality of life and physical functioning of relatives of fibromyalgia patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;26:834-9.
60. Bennett RM. Fibromyalgia disability: appearance versus reality [editorial]. *J Rheumatol.* 1993;11:1829.
61. Rivera J. Controversias en el diagnóstico de fibromialgia. *Rev Esp Reumatol.* 2004;3:501-6.
62. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Caro XJ, Goldenberg DL, Russell IJ, et al. Work and disability status of persons with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1997;24:1171-8.
63. Tornero J, Vidal J. Impacto social y económico de las enfermedades reumáticas: la discapacidad laboral. *Rev Esp Reumatol.* 1999;26:347-66.
64. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1560-70.
65. Robinson RL, Birnbaum HG, Morley MA, Sisitsky T, Greenberg PE, Claxton AJ. Economic cost and epidemiological characteristics of patients with fibromyalgia claims. *J Rheumatol.* 2003;30:1318-25.
66. White KP, Speechley M, Harth M, Østbye T. The London fibromyalgia epidemiology study: direct health care cost of fibromyalgia syndrome in London, Canada. *J Rheumatol.* 1999;26:885-9.
67. Boonen A, Van der Heuvel R, Van Tubergen A, Goossens M, Severens JL, Van der Heijde D, et al. Large differences in cost of illness and wellbeing between patients with fibromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;396-402.
68. Carmona L. ¿El diagnóstico en sí de fibromialgia tiene algún efecto deletéreo sobre el pronóstico? Revisión sistemática de la SER, 2005. *Reumatol Clin.* 2006 [En prensa].
69. White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M. Does the label "Fibromyalgia" alter health status, function, and health service utilization? A prospective, within-group comparison in a community cohort of adults with chronic widespread pain. *Arthritis Care Res.* 2002; 47:260-5.
70. Bosi Ferraz M, Quaresma MR, Aquino LR, Atra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1990;17:1022-4.
71. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain.* 1975;1:277-99.
72. Ruiz López R, Pagerols Bonilla M, Ferrer Marrades I, Collado Cruz A. El lenguaje del dolor. *Med Clin (Barc).* 1991;96:196.

73. Kerns RD, Turk DC, Rudy TE. The West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (WHYMPI). *Pain*. 1985;23:345-56.
74. Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Pain, disability, and physical functioning in subgroups of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1996;23:1255-62.
75. Badia X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, Perulero N, Gálvez R, et al. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med Clin (Barc)*. 2003;120: 52-9.
76. Rivera Redondo J, Moratalla Justo C, Valdepeñas Moraleda F, García Velayos Y, Osés Puche JJ, Ruiz Zubero J, et al. Long-term efficacy of therapy in patients with fibromyalgia: a physical exercise-based program and a cognitive-behavioral approach. *Arthritis Rheum*. 2004;51: 184-92.
77. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2000;15:659-66.
78. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: Development and validation. *J Rheumatol*. 1991;18: 728-33.
79. Rivera J, González T. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: A validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:554-60.
80. Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E. Evaluación de pacientes con fibromialgia: estudio comparativo de cuatro versiones españolas del Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ). 2006. [En prensa].
81. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992; 30:473-83.
82. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1995;104:771-6.
83. Fries JF. The assessment of disability: from first to future principles. *Br J Rheumatol*. 1983;22 Suppl 3:48-58.
84. Esteve-Vives J, Batlle Gualda E, Reig A, Grupo para la Adaptación del HAQ a la población Española. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. *J Rheumatol* 1993;20:2116-22.
85. Wolfe F, Hawley DJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Buskila D, Neumann L. The assessment of functional impairment in fibromyalgia (FM): Rasch analyses of 5 functional scales and the development of the FM Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol*. 2000;27:1989-99.
86. Goldberg DP, Hillier VF. A scaled version of the General Health Questionnaire. *Psychol Med*. 1979;9:139-45.
87. Derogatis LR. SCL-90 Manual. Baltimore: Johns Hopkins University School of Medicine; 1977.
88. Dahlstrom WG, Welsh GS, Dahlstrom LE. An MMPI handbook. Vol. 1. Minneapolis: University of Minnesota Press; 1972.
89. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
90. Radloff LS. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *App Psychol Meas*. 1977;1:385-401.
91. Serber ER, Cronan TA, Walen HR. Predictors of patient satisfaction and health care cost for patients with fibromyalgia. *Psychol Health*. 2003; 18:771-87.
92. Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. Manual for the state-trait anxiety inventory. Palo Alto: Consulting Psychology Press; 1970.
93. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psy Scan*. 1983;67:361-70.
94. Jensen MP, Turner JA, Romano JM, Strom SE. The Chronic Pain Coping Inventory: development and preliminary validation. *Pain*. 1995;60: 203-16.
95. Lorig K, Chastain RL, Ung E, Shoor S, Holman HR. Development and evaluation of a scale to measure perceived self-efficacy in people with arthritis. *Arthritis Rheum*. 1989;32:37-44.
96. González VM, Stewart A, Ritter PL, Lorig K. Translation and validation of arthritis outcome measures into Spanish. *Arthritis Rheum*. 1995; 38:1429-46.
97. Anderson KO, Dowds BN, Pelletz RE, Edwards WT, Peeters-Asdourian C. Development and initial validation of a scale to measure self-efficacy beliefs in patients with chronic pain. *Pain*. 1995;63:77-84.
98. Gowans SE, De Hueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE. Six-month and one-year follow-up of 23 weeks of aerobic exercise for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2004;51:890-8.
99. Nishishinya B. ¿Existen instrumentos capaces de discriminar a pacientes con dolor crónico y fibromialgia respecto a pronóstico y/o respuesta clínica? Revisión sistemática de la SER, 2005. *Reumatol Clin*. 2006 [En prensa].
100. Alegre C, Pereda CA, Nishishinya B, Rivera J. Revisión sistemática de las intervenciones farmacológicas en la fibromialgia. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:784-7.
101. Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, Hagglund KJ, Thayer JF, McIntosh MJ, et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med*. 1999;21:180-91.
102. Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics*. 2000;41:104-13.

103. Rao SG. The neuropharmacology of centrally-acting analgesic medications in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28:235-59.
104. Vitton O, Gendreau M, Kranzler J, Rao G. A double blind placebo-controlled trial of minalcipram in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2004;19:27-35.
105. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2974-84.
106. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. Results of a randomized double blind placebo controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1264-73.
107. Busch A, Schachter CL, Peloso PM, Bombardier C. Exercise for treating fibromyalgia síndrome [Cochrane Review]. En: *The Cochrane Library*, issue 1. Oxford: Update Software; 2003.
108. Nishishinya MB, Rivera J, Alegre de Miquel C, Pereda CA, Carbonell Abelló J. Revisión sistemática de las intervenciones no farmacológicas y alternativas en la fibromialgia. 2006 [En prensa].
109. Barlow DH, Lawton J, Vitali AE. Psychosocial treatments for panic disorders, phobias, and generalized anxiety disorders. En: Nathan P, Gorman JM, editores. *A guide to treatments that work.* New York: Oxford; 1998. p. 288-388.
110. Díaz MI, Comeche MI, Vallejo MA. Guía de tratamientos psicológicos eficaces en el dolor crónico. En: Pérez M, Fernández JR, Fernández C, Amigo I, editores. *Guía de tratamientos psicológicos eficaces II. Psicología de la salud.* Madrid: Pirámide; 2003. p. 123-40.
111. Keefe FJ, Caldwell DS. Cognitive behavioural control of arthritis pain. *Med Clin North Am.* 1998;81:277-90.
112. Wells-Federman C, Arnstein P, Caudill-Slosberg M. Comparing patients with fibromyalgia and chronic low back pain participating in an outpatient cognitive-behavioral treatment program. *J Musculoskeletal Pain.* 2003;11:5-12.
113. Williams DA. Psychological and behavioural therapies in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17:649-65.
114. Hadhazy VA, Ezzo J, Creamer P, Berman BM. Mind-body therapy for the treatment of fibromyalgia. A systematic review. *J Rheumatol.* 2000; 27:2911-8.
115. Buckelew SP, Conway R, Parker J, Deuser WE, Read J, Witty TE, et al. Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: a prospective trial. *Arthritis Care Res.* 1998;11:196-209.
116. Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, Bjelle A. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1994;21:714-20.
117. Collado Cruz A, Torresi Mata X, Arias i Gassol A, Cerdà Garbaroi D, Vilarrasa R, Valdés Miyar M, et al. Eficacia del tratamiento multidisciplinario del dolor crónico incapacitante del aparato locomotor. *Med Clin (Barc).* 2001;117:401-5.
118. Karjalainen K, Malmivaara A, Van Tulder M, Roine R, Jauhiainen M, Hurri H, et al. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults [Cochrane Review]. En: *The Cochrane Library*, Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons; 2003.
119. Sim J, Adams N. Systematic review of randomized controlled trials of nonpharmacological interventions for fibromyalgia. *Clin J Pain.* 2002;18: 324-36.
120. Bell IR, Lewis DA 2nd, Brooks AJ, Schwartz GE, Lewis SE, Walsh BT, et al. Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43:577-82.
121. Field T, Diego M, Cullen C, Hernández-Rif M, Sunshine W, Douglas S. Fibromyalgia pain and substance P decrease and sleep improves after massage therapy. *J Clin Rheumatol.* 2002;8:72-6.
122. Carmona L. ¿El pronóstico de la fibromialgia es mejor o peor si el seguimiento lo realiza un reumatólogo? Revisión sistemática de la SER, 2005. *Reumatol Clin.* 2006 [En prensa].
123. Fitzcharles MA, Boulos P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42:263-7.