



# Fibromialgia

W.A. Sifuentes-Giraldo\* y J.L. Morell-Hita

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

## Palabras Clave:

- Fibromialgia
- Dolor generalizado
- Dolor neuropático
- Sensibilización central

## Keywords:

- Fibromyalgia
- Generalized pain
- Neuropathic pain
- Central sensitization

## Resumen

**Introducción.** La fibromialgia es un trastorno caracterizado por dolor musculoesquelético crónico generalizado que se asocia a otros síntomas somáticos y alteraciones cognitivas, que tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes afectados y es una causa potencial de discapacidad.

**Etiopatogenia.** Estudios recientes sugieren que el mecanismo patogénico predominante en la fibromialgia es la alteración de la regulación del dolor a nivel cerebral, por lo que se considera un síndrome de sensibilización central, pero existen otros factores periféricos implicados cuyo papel no está claramente establecido.

**Diagnóstico.** No existen pruebas diagnósticas específicas para la fibromialgia, por lo que la historia clínica y la exploración física continúan siendo esenciales para una adecuada diferenciación de otros procesos que cursan con dolor musculoesquelético generalizado.

**Tratamiento.** La fibromialgia representa un desafío terapéutico y requiere un abordaje multidisciplinar, incluyendo medidas farmacológicas y no farmacológicas.

## Abstract Fibromyalgia

**Introduction.** Fibromyalgia is a disorder characterized by chronic widespread musculoskeletal pain that is associated with other somatic symptoms and cognitive impairment, which has a significant impact on the quality of life of affected patients and is a potential cause of disability.

**Etiopathogenesis.** Recent studies suggest that the predominant pathogenic mechanism in fibromyalgia is the dysregulation of pain transmission in the brain, so currently it is considered a syndrome of central sensitization, but other peripheral factors are involved whose role is not clearly established.

**Diagnosis.** There are no specific diagnostic tests for fibromyalgia, so the medical history and physical examination remain essential for proper differentiation of other processes that may present with widespread musculoskeletal pain.

**Treatment.** Fibromyalgia represents a therapeutic challenge and requires a multidisciplinary approach, including pharmacological and non-pharmacological measures.

## Introducción

La fibromialgia es un trastorno caracterizado por dolor musculoesquelético difuso, de curso crónico, con frecuencia asociado con una serie de comorbilidades, dentro de las que se

incluyen fatiga, alteraciones cognitivas y del ritmo del sueño, síndromes psiquiátricos y síntomas somáticos múltiples tales como hipersensibilidad cutánea, sensación de hinchazón o acorchamiento e intolerancia al frío<sup>1-3</sup>. A pesar de que el dolor se localiza en estructuras periarticulares (tendones, ligamentos, entesis) y masas musculares, habitualmente no existe evidencia de inflamación tisular en las pruebas analíticas o de imagen, y la exploración física, exceptuando la presencia de dolor, suele ser anodina en estos pacientes. Es por esto que

\*Correspondencia

Correo electrónico: albertosifuentesg@gmail.com

se ha cuestionado que la fibromialgia sea problema orgánico, y durante mucho tiempo ha sido considerada como un trastorno psicomático<sup>1</sup>. No obstante, estudios recientes sugieren que la fibromialgia es un trastorno de la regulación del dolor a nivel cerebral, por lo que podría clasificarse dentro de los síndromes de sensibilización central<sup>4</sup>.

La fibromialgia tiene una distribución mundial en todos los grupos étnicos y socioeconómicos, con una prevalencia estimada del 2-8% a nivel global<sup>1</sup> y del 2,37% en nuestro medio<sup>5</sup>. Afecta generalmente a mujeres (proporción mujer/hombre: 10/1)<sup>6</sup> entre los 20 y 55 años, con una media de edad al diagnóstico de 35 años<sup>7-10</sup>. Los pacientes con fibromialgia refieren un impacto considerable en su calidad de vida, lo cual ocasiona discapacidad y un nivel de distrés psicológico mayor que el de otros procesos dolorosos<sup>11</sup>. El manejo de la fibromialgia es complejo, y requiere un enfoque multidisciplinar e individualizado que incluya tanto medidas farmacológicas como no farmacológicas<sup>12</sup>.

## Clasificación

La fibromialgia se encuentra incluida como un diagnóstico en la décima revisión de La Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud de la Organización Mundial de la Salud<sup>13</sup>. Figura dentro de la categoría de “Otros trastornos de partes blandas, no especificados en otra sección”, lo cual probablemente no sea adecuado, ya que sus manifestaciones no se limitan a dichas estructuras, sino que además puede asociar otros síntomas no relacionados como las alteraciones cognitivas, por lo que es más adecuado considerarla como un espectro de trastornos con una expresividad clínica común y una intensidad variable que va de cuadros leves a los más graves y discapacitantes<sup>14</sup>. Asimismo, puede ocurrir de forma aislada o asociada a otros trastornos, especialmente con patología reumatológica inflamatoria como la artritis reumatoide (AR) o el síndrome de Sjögren<sup>15</sup>.

Con el objetivo de homogeneizar grupos de pacientes para estudios clínicos, se han desarrollado y validado criterios diagnósticos y de clasificación para la fibromialgia. Los criterios del *American College of Rheumatology* (ACR) fueron publicados en 1990 (tabla 1), y desde entonces han sido utilizados tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual<sup>16</sup>. Estos criterios se basaron en la opinión de reumatólogos expertos respecto a los datos de la historia clínica y los hallazgos físicos con mejor valor para discriminar la fibromialgia de otros procesos reumatológicos y del dolor crónico. Dichos criterios comprenden la presencia de síntomas de dolor generalizado por encima y por debajo de la cintura pelviana y en las mitades derecha e izquierda del cuerpo, asociado al hallazgo en la exploración de al menos 11 puntos dolorosos de 18 definidos, que incluyen los trapecios, epicóndilos laterales, rodillas, supraespinosos, segunda costilla y trocánteres mayores. La sensibilidad y especificidad de estos criterios es mayor del 85% para diferenciar la fibromialgia de otros problemas reumatológicos. Es importante tener en cuenta que estos puntos son aproximaciones para detectar el dolor generalizado, que el número exacto necesario para

TABLA 1

### Criterios 1990 del *American College of Rheumatology* para la clasificación de la fibromialgia

#### Historia de dolor generalizado

Definición. El dolor se considera generalizado cuando todos los siguientes están presentes: dolor en los lados derecho e izquierdo del cuerpo, dolor por encima y por debajo de la cintura y dolor en el esqueleto axial (columna cervical, tórax anterior, columna dorsal o lumbalgia)

#### Dolor con la palpación digital\*, en al menos 11 de los siguientes 18 puntos

##### Definición

- Occipucio: inserción de músculos suboccipitales, bilateral
- Cervical bajo: anterior a espacios intertransversos C5-C7, bilateral
- Trapecio: punto central del borde superior, bilateral
- Supraespinoso: sobre la espina de la escápula cerca del borde medio, bilateral
- Segunda costilla: lateral a unión condrocostal, bilateral
- Epicóndilos laterales: 2 cm distal a epicóndilos, bilateral
- Glúteo: cuadrante superior externo, bilateral
- Trocánter mayor: posterior a la prominencia trocántérica, bilateral
- Rodilla: proximal a la almohadilla grasa media de la línea articular, bilateral

Para el propósito de la clasificación, los pacientes tienen fibromialgia si ambos criterios se cumplen. El dolor generalizado debe estar presente durante al menos 3 meses. La presencia de una segunda enfermedad clínica no excluye el diagnóstico de fibromialgia.

\*La palpación digital debería ser realizada con una fuerza aproximada de 4 kg. Para considerar un punto doloroso como “positivo” el paciente debe afirmar que la palpación fue dolorosa. La sensación de dolor no debe considerarse sinónimo de “doloroso”. Adaptada de: Wolfe F, et al<sup>16</sup>.

diagnosticar la fibromialgia fue definido de manera arbitraria, y que no se incluyeron otros síntomas diferentes al dolor en estos criterios. Es por esto que algunos expertos sugieren no usar la exploración de puntos dolorosos (cuya identificación requiere además un entrenamiento especial) como parte del diagnóstico de la fibromialgia y confiar solo en los síntomas del paciente<sup>17</sup>.

En el año 2010 se propusieron unos nuevos criterios por parte de la ACR<sup>14</sup> (tabla 2), con la finalidad de proporcionar un enfoque alternativo para el diagnóstico y clasificación de la fibromialgia, que no requiere un examen de puntos dolorosos, pero proporciona una escala para medir la gravedad de los síntomas que son característicos de fibromialgia. Estos criterios también reconocen la importancia de los problemas cognitivos y síntomas somáticos en pacientes con fibromialgia que no fueron considerados en los de 1990, aunque existe una buena correlación entre ambos. Los criterios de 2010 se pueden utilizar en pacientes con síntomas presentes con una intensidad similar durante al menos tres meses, y ningún otro trastorno que explique el dolor de forma alternativa. Incluyen un índice generalizado de dolor (*Widespread Pain Index* –WPI–) y una escala de gravedad de los síntomas (*Symptom Severity Score* –SSS–) (tabla 2). El WPI mide el número de regiones del cuerpo dolorosas a partir de una lista definida de 19 áreas. La puntuación del SSS incluye una estimación del grado de fatiga, descanso nocturno no reparador y los síntomas cognitivos, así como el número de síntomas somáticos en general<sup>14</sup>. Estos criterios son particularmente útiles para los médicos que no tienen experiencia en la realización de los exámenes de los puntos sensibles y se pueden aplicar en el entorno de Atención Primaria. Sin embargo, están basados en cuestionarios y por sí solos no pueden ser utilizados para establecer el diagnóstico de fibromialgia, por lo que requieren una validación adicional en diferentes poblaciones de pacientes<sup>17</sup>. En el año 2011 se

TABLA 2

**Criterios diagnósticos propuestos/preliminares del American College of Rheumatology para la fibromialgia**

Un paciente cumple criterios diagnósticos para fibromialgia si están presentes las siguientes tres condiciones

- Índice de dolor generalizado (*widespread pain index* [WPI])  $\geq 7$  e índice de gravedad de síntomas (*symptom severity score* [SSS])  $\geq 5$  o WPI 3-6 y SS  $\geq 9$
- Los síntomas han estado presentes, en un nivel similar, durante los últimos tres meses
- El enfermo no tiene otra patología que pueda explicar el dolor

## Comprobación

- WPI: anote el número de áreas en las que el paciente ha tenido dolor durante la última semana ¿En cuántas ha tenido dolor? El valor debe estar entre 0 y 19

Áreas: cintura escapular izquierda/derecha, pierna inferior izquierda/derecha, brazo superior izquierdo/derecho, mandíbula izquierda/derecha, brazo inferior izquierdo/derecho, pecho (tórax), abdomen, cadera (glúteo/trocánter) izquierda/derecha, cuello (nuca y cara anterior), espalda superior, espalda inferior, pierna superior izquierda/derecha

2. *Symptom Severity Score*

## Fatiga

Sueño no reparador

Síntomas cognitivos

Para cada uno de los tres síntomas indicados, elija el nivel de gravedad durante la pasada semana, en base a la siguiente escala

- 0 = sin problemas
- 1 = leve, casi siempre leve o intermitente
- 2 = moderado, produce problemas considerables, casi siempre presente a nivel moderado
- 3 = grave, persistente, afectación continua, gran afectación de la calidad de vida

Considere los síntomas somáticos en general, indicando si el paciente presenta\*:

- 0 = asintomático (0 síntomas)
- 1 = pocos síntomas (entre 1 y 10)
- 2 = un número moderado de síntomas (entre 11 y 24)
- 3 = una gran acumulación de síntomas (25 o más)

El *Symptom Severity Score* es la suma de la gravedad de los tres síntomas (fatiga, sueño no reparador y síntomas cognitivos) más el valor de síntomas somáticos. La puntuación final debe estar entre 0 y 12

\*Dolor muscular, síndrome de colon irritable, fatiga/agotamiento, problemas de comprensión o memoria, debilidad muscular, dolor de cabeza, calambres abdominales, entumecimiento/hormigueo, mareo, insomnio, depresión, estreñimiento, dolor epigástrico, náuseas, ansiedad, dolor torácico, visión borrosa, diarrea, boca seca, picores, sibilancias, fenómeno de Raynaud, urticaria, tinnitus, vómitos, acidez de estómago, aftas orales, pérdida o cambios en el gusto, convulsiones, ojo seco, respiración entrecortada, pérdida de apetito, erupciones/rash, intolerancia al sol, trastornos auditivos, equimosis frecuentes, caída del cabello, micción frecuente, micción dolorosa, espasmos vesicales. Adaptada de: Wolfe F, et al<sup>14</sup>.

desarrolló una modificación de los criterios de 2010 que pueden ser autoadministrados y se recomiendan para estudios epidemiológicos<sup>18</sup>.

## Etiopatogenia

El origen de la fibromialgia no está claro, pero se han identificado varios factores de riesgo que pueden predisponer a su desarrollo, incluyendo experiencias traumáticas previas, síndromes de dolor regional, estrés posttraumático, trastornos afectivos, antecedentes de abuso de sustancias, tipo de personalidad y estilo de vida<sup>19</sup>. Actualmente se considera que la fibromialgia es un trastorno de la regulación del dolor producida por un mecanismo de sensibilización central, al igual que otros cuadros como la cefalea tensional, la migraña, el trastorno temporomandibular o el síndrome de intestino irritable, con los cuales comparte manifestaciones clínicas y características de procesamiento del dolor a nivel del sistema nervioso central<sup>20</sup>. Algunos estudios han sugerido

además la participación de mecanismos neuropáticos periféricos en algunos casos, así como factores inflamatorios, infecciosos y autoinmunes, aunque con escasa evidencia que los sustente<sup>21</sup>.

## Factores genéticos y epigenéticos

Se ha demostrado que la fibromialgia presenta una clara agregación familiar, por lo cual se ha considerado que tiene un trasfondo genético. Varios estudios han sido llevados a cabo al respecto, enfocándose en genes que juegan un papel en la transmisión y procesamiento del dolor. Inicialmente se enfocaron en sistemas de neurotransmisores tradicionales como las catecolaminas (catecol-O-metiltransferasa, receptor  $\beta_2$  adrenérgico) y serotonina (receptor de serotonina HTR2A, cotransportador de sodio dependiente de serotonina SLC6A4), pero estudios recientes han identificado nuevos marcadores potenciales que incluyen la  $\alpha$ -antitripsina, receptor de dopamina D4, guanosina trifosfato ciclohidrolasa, TAAR1 (modulador de receptores dopaminérgicos), CNR1 (receptor de cannabinoides), RGS4 (señalización por proteína G), GRIA4 (subunidad 4 del receptor de glutamato sensible a AMPA) y los alelos del complejo de histocompatibilidad mayor. Se están realizando estudios de asociación de genoma extendido (GWAS) que en los próximos años nos aclararán estas asociaciones. Otro campo nuevo de investigación son los micro-RNA, los cuales producen inhibición posttranscripcional de la expresión genética y que están siendo actualmente evaluados en la patogenia de la fibromialgia<sup>22</sup>. También se han observado alteraciones de la metilación de ciertos genes en este trastorno, como es el caso del HTR2A<sup>21</sup>.

## Sensibilización central

Como se mencionó anteriormente, los pacientes con fibromialgia muestran manifestaciones típicas de la sensibilización central incluyendo alodinia, hiperalgesia y sumación temporal, siendo hipersensibles no solo a los estímulos mecánicos sino también a los eléctricos y auditivos. En este mecanismo puede desempeñar un papel importante el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), habiéndose demostrado que la infusión de ketamina (un antagonista del NMDA) reduce el dolor y la hipersensibilidad clínica del dolor en torno al 60% en pacientes con fibromialgia. También se han descrito alteraciones en la regulación de los receptores de opioides y un aumento de niveles de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, no todos los pacientes expresan este mecanismo de manera uniforme. Estudios de distribución espacial de la hipersensibilidad a la presión en pacientes con fibromialgia han demostrado dos patrones en estos pacientes, uno en el que el dolor se presenta solo en los puntos "gatillo", pero no en otros puntos control, y otro en el que el dolor es más generalizado. Estas diferencias pueden estar relacionadas con el mecanismo de dolor implicado, correspondiendo el último patrón a un predominio de la amplificación del dolor del origen central, mientras en el primero podrían

estar implicados mecanismos neuropáticos periféricos o alteraciones focales de partes blandas. Esta hipótesis se ve reforzada por la observación de la diferencia de respuesta de los pacientes con fibromialgia frente a los tratamientos analgésicos utilizados, lo cual podría estar asociado con el mecanismo de dolor predominante subyacente<sup>20,21</sup>.

## Mecanismos de dolor periférico

Los pacientes con fibromialgia con frecuencia presentan alteraciones focales en partes blandas, incluyendo puntos “gatillo” miofasciales o ligamentosos, así como cambios degenerativos asociados a nivel periférico y vertebral. Estos puntos generadores de dolor periférico pueden iniciar o perpetuar el dolor crónico<sup>20</sup>. Algunos estudios han encontrado cambios neuropáticos periféricos, incluyendo disminución de la densidad y alteración de la morfología de las fibras nerviosas de la epidermis, sugestivos de neuropatía de fibra pequeña<sup>23</sup>, la cual ha sido descrita en otros procesos reumatológicos como el síndrome de Sjögren<sup>24</sup>.

Otros datos que evidencian la participación de mecanismos periféricos en la fibromialgia incluyen<sup>20</sup>:

1. Alteraciones inespecíficas en la biopsia muscular tales como un aumento de la frecuencia de fibras moteadas y rojas rasgadas que reflejan una alteración del número, forma y distribución de las mitocondrias, que pueden ser corroboradas por microscopía electrónica.

2. Cambios metabólicos musculares tales como concentraciones bajas de trifosfato de adenosina y fosfocreatina intracelulares y aumento del contenido de grasa del músculo cuádriceps que son significativamente más frecuentes en pacientes con fibromialgia que en controles sanos.

3. Disminución de la densidad capilar muscular y mayor variabilidad del tamaño y distribución de fibras musculares en pacientes con fibromialgia respecto a los controles.

## Disfunción del sistema nervioso autónomo

El funcionamiento anormal del sistema nervioso autónomo en pacientes con fibromialgia es sugerido por la presencia de hipotensión ortostática, la disminución de la capacidad de respuesta a la estimulación por beta-adrenérgicos y niveles de catecolaminas urinarias disminuidos<sup>20</sup>.

## Alteraciones endocrinas

Diferentes estudios han demostrado una hiperactividad de la respuesta al estrés, evidenciada por alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Existe una fuerte correlación entre los niveles de cortisol y el dolor al despertar y una hora después de hacerlo en pacientes con fibromialgia en comparación con los controles. También se han descrito niveles anormales de la hormona del crecimiento en algunos estudios, pero no existe una buena evidencia para sugerir que haya alteraciones de las hormonas sexuales en la fibromialgia<sup>20</sup>.

## Alteraciones inmunológicas

Existe poca evidencia para apoyar el concepto de que la fibromialgia es un trastorno mediado por mecanismos inmunológicos. Se ha descrito la presencia de autoanticuerpos con afinidad por una proteína kD 68/48 en un subconjunto de pacientes con fibromialgia, no en los controles sanos, y un aumento de los niveles séricos de citoquinas como la IL-6, IL-8 y el antagonista del receptor de la IL-1, pero los estudios no han sido consistentes o bien controlados respecto a las alteraciones del estado de ánimo y los niveles de actividad de los pacientes. También se ha descrito una reducción de los niveles de citoquinas Th2, tales como IL-4, IL-5, y IL-13<sup>20</sup>.

## Manifestaciones clínicas

Las principales características clínicas de la fibromialgia son el dolor crónico generalizado, la fatiga, el sueño no reparador y otros síntomas somáticos variables. Las personas con fibromialgia pueden experimentar hipersensibilidad frente a estímulos sensoriales tales como luces brillantes, olores o usar ropa ajustada<sup>25</sup>. Las manifestaciones cognitivas de la fibromialgia incluyen el denominado “*fibrofog*”, un fenómeno de pérdida de memoria a corto plazo, disminución del estado de alerta, dificultad de concentración y para realizar múltiples tareas debido a distracción<sup>26</sup>. La incidencia de trastornos afectivos como ansiedad y depresión también es mayor en estos pacientes que en la población general, por lo que es importante monitorizar el estado de salud mental de estos pacientes durante su evolución<sup>25</sup>. Las manifestaciones clínicas de la fibromialgia se resumen en la tabla 3. Las personas con fibromialgia a menudo refieren que sus síntomas son exacerbados por los cambios de clima, privación de sueño,

TABLA 3  
Manifestaciones clínicas de la fibromialgia

### Síntomas comunes

Ansiedad  
Dolor musculoesquelético crónico generalizado  
Deterioro cognitivo (*fibrofog*)  
Depresión  
Dolor difuso con la palpación  
Cansancio que no alivia con el reposo  
Alteraciones del patrón de sueño y sueño no reparador

### Síntomas del aparato locomotor variables

Debilidad muscular  
Parestesias (adormecimiento no dermatómico o sensación de hormigueo)  
El fenómeno de Raynaud  
Síndrome de piernas inquietas  
Rigidez

### Síntomas no locomotores variables

Mareos  
Retención de líquidos  
Cefalea  
Vejiga hiperactiva (micción frecuente, espasmos vesicales)  
Síndrome del intestino irritable (cólicos abdominales, estreñimiento, diarrea)

el aumento de la actividad física y el estrés<sup>26</sup>. Un grupo importante de pacientes con fibromialgia presenta otros trastornos de dolor central asociados como el síndrome de fatiga crónica (SFC), síndrome de intestino irritable o síndrome premenstrual, por lo que estos también deberían ser considerados en su valoración<sup>15</sup>.

## Pruebas complementarias

El diagnóstico de la fibromialgia es fundamentalmente clínico, por lo que son indispensables una buena historia clínica y una exploración física adecuada. No disponemos en la actualidad de ninguna prueba complementaria que nos permita diagnosticar la fibromialgia, pero pueden ser de utilidad para excluir otros procesos que cursan con dolor musculoesquelético generalizado y fatiga, asegurando de esta forma que la orientación diagnóstica y terapéutica del paciente es la correcta<sup>19</sup>. En la tabla 4 se reflejan algunas pruebas complementarias recomendadas en la valoración de pacientes con fibromialgia<sup>15</sup>.

## Diagnóstico diferencial

El cuadro clínico de la fibromialgia incluye múltiples síntomas inespecíficos que son comunes a otros trastornos, por lo que esto debe ser tomado en cuenta antes de diagnosticarla. La exploración física y las pruebas complementarias tampoco aportan datos específicos, pero permiten adecuadamente diferenciar la fibromialgia de otros problemas, especialmente enfermedades reumatológicas inflamatorias como la AR, espondiloartritis, conectivopatías, polimialgia reumática, miopatías inflamatorias y metabólicas y desórdenes endocrinos como el hipotiroidismo (tabla 5).

## Patología reumatológica inflamatoria

Las enfermedades reumatológicas como la AR, el lupus eritematoso sistémico (LES) y el síndrome de Sjögren (SS) pueden presentar artralgiyas generalizadas, mialgias y astenia y, al igual que la fibromialgia, afectan con frecuencia a mujeres adultas jóvenes. Sin embargo, la presencia de inflamación poliarticular en la AR y las lesiones cutáneas características e inflamación sistémica en el LES pueden permitir distinguirlos. Una historia clínica y una exploración física adecuadas suelen ser suficientes para diferenciarlas, por lo que no se recomienda hacer detecciones de autoanticuerpos de forma rutinaria en estos pacientes<sup>27</sup>. El SS puede plantear mayores dificultades debido a que los síntomas del síndrome seco son prevalentes en pacientes con fibromialgia<sup>28</sup>, pudiendo en esta situación ser de ayuda las pruebas inmunológicas. No obstante, los pacientes con trastornos inflamatorios cuyo dolor es inicialmente nociceptivo pueden desarrollar durante su evolución sensibilización central y un cuadro clínico asociado de dolor generalizado compatible con fibromialgia, encontrándose una prevalencia del 11-30% de fibromialgia en pacientes con patología reumatológica con daño estructu-

TABLA 4

**Pruebas complementarias recomendables en la valoración de pacientes con sospecha de fibromialgia**

Hemograma
Velocidad de eritrosedimentación
Proteína C reactiva
Creatinaquinasa
Calcemia
Fosfatasa alcalina
Glicemia
Hormona estimulante de la tiroides
Anticuerpos antinucleares/factor reumatoide (recordar riesgo de falsos positivos)
Examen de orina simple y sedimento urinario

TABLA 5

**Entidades incluidas en el diagnóstico diferencial de la fibromialgia**

### Patología reumatológica inflamatoria

Artritis reumatoide  
 Espondiloartritis  
 Conectivopatías: síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico  
 Polimialgia reumática  
 Vasculitis sistémicas  
 Miopatías inflamatorias y metabólicas  
 Miopatía por estatinas

### Patología reumatológica mecánica

Artrosis  
 Tendinitis  
 Bursitis

### Patología infecciosa

Virus hepatotropos: VHC, VHB  
 Infección por el virus de inmunodeficiencia humana  
 Enfermedad de Lyme  
 Virus Chikungunya

### Endocrinopatías

Hipotiroidismo  
 Hiperparatiroidismo  
 Síndrome de Cushing  
 Insuficiencia suprarrenal  
 Deficiencia de vitamina D

### Trastornos neurológicos

Polineuropatía periférica  
 Síndromes de atrapamiento  
 Esclerosis múltiple  
 Miastenia  
 Radiculopatía cervical

### Síndromes de dolor miofascial

### Otros síndromes de dolor regional

Cefalea tensional  
 Lumbalgia y cervicalgia mecánicas  
 Esguinces de repetición  
 Lesiones por sobreuso  
 Alteraciones relacionadas con actividad laboral  
 Trastorno temporomandibular

VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B.

ral<sup>29</sup>. Es importante tener esto en cuenta, ya que el desarrollo de fibromialgia puede tener un impacto negativo sobre el estado del paciente, incrementando el dolor, la limitación física y la fatiga, lo cual puede ser interpretado como un aumento de actividad inflamatoria de la enfermedad y conducir a incrementar la dosis de corticosteroides o tratamientos biológicos.

Los pacientes con espondiloartritis presentan síntomas axiales tales como dolor y rigidez que pueden confundirse con fibromialgia y retrasar su diagnóstico<sup>27</sup>. Aunque los pacientes con espondiloartritis axial pueden cumplir criterios de fibromialgia, la aplicación de los criterios de clasificación del grupo ASAS (*Ankylosing Spondylitis Assessment Study*) puede ayudar a diferenciarlos, ya que los pacientes con fibromialgia no los cumplen, mostrando una sensibilidad del 2% y una especificidad del 91,7%<sup>30</sup>. Otros datos que pueden ayudar a distinguirlas son la ausencia de limitación de movilidad axial y de hallazgos característicos en las pruebas de imagen de sacroilíacas y de columna en pacientes con fibromialgia<sup>27</sup>.

La polimialgia reumática también puede imitar la presentación de la fibromialgia por la presencia de mialgias y rigidez que afectan predominantemente las cinturas escapular y pelviana, así como astenia, pero se pueden diferenciar porque el comienzo suele producirse en pacientes ancianos, con un cuadro de rigidez más intenso, aumento de reactantes de fase aguda y una respuesta rápida y característica a la corticoterapia que no ocurre en pacientes con fibromialgia<sup>27</sup>.

Las miopatías inflamatorias idiopáticas, metabólicas y tóxicas cursan con mialgias, debilidad muscular y astenia, siendo poco común el dolor generalizado, lo que permite diferenciarlas de la fibromialgia, además de otros datos en las pruebas complementarias como el aumento de enzimas musculares y los hallazgos característicos en pruebas de imagen, estudios neurofisiológicos y biopsia muscular<sup>27</sup>.

## Patología reumatológica mecánica

Los pacientes con artrosis pueden presentar habitualmente dolor localizado y restricción de la movilidad en las articulaciones afectadas que no suelen estar presentes en la fibromialgia, pero ambas entidades pueden coexistir. Asimismo, pacientes con patología de partes blandas como tendinitis o bursitis pueden ser diagnosticados inadecuadamente como fibromialgia debido a la presencia de dolor periarticular sin datos de inflamación local o sistémica. Sin embargo, el cuadro clínico más generalizado y los síntomas asociados ayudan a diferenciarlas<sup>27</sup>.

## Patología infecciosa

Ciertas infecciones víricas y bacterianas crónicas tales como las hepatitis B y C, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la enfermedad de Lyme pueden producir cuadros de artralgiyas, mialgias e inflamación articular, pero también dolor musculoesquelético generalizado cumpliendo criterios de fibromialgia y el SFC, también conocido como enfermedad

sistémica con intolerancia al ejercicio<sup>27</sup>. La prevalencia de fibromialgia en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C en diferentes estudios varía entre 1,9-57%<sup>31</sup>. En estos pacientes, también es frecuente el desarrollo de síndrome seco y alteraciones inmunológicas compatibles con SS. La fibromialgia puede encontrarse hasta en el 26% de los pacientes portadores asintomáticos del virus de hepatitis B, pero aumenta hasta un 40% en aquellos con infección crónica activa y un 36% en los que reciben terapia antirretrovírica<sup>32</sup>. Las tasas de prevalencia de fibromialgia descritas en pacientes con infección por el VIH son del 1 al 17%, siendo mayores en países occidentales<sup>33</sup>. Aproximadamente entre el 25-40% de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Lyme que han sido adecuadamente tratados con antibióticos desarrollarán un cuadro compatible con fibromialgia o SFC<sup>27</sup>. Recientemente se ha descrito que hasta un 6% de los pacientes con síndrome posinfección por el virus Chikungunya pueden desarrollar dolor crónico persistente y cumplir criterios de fibromialgia<sup>34</sup>.

Aunque la fibromialgia puede asociarse con estas infecciones crónicas, su presencia puede excluirse por falta de datos serológicos de infección o cultivos negativos, mala respuesta a tratamientos antimicrobianos o antivíricos, reactantes de fase aguda y hemograma normales y otras manifestaciones típicas de la fibromialgia<sup>27</sup>.

## Endocrinopatías

El hipotiroidismo puede ser a veces difícil de diferenciar de la fibromialgia, ya que puede presentarse con dolor generalizado, fatiga y trastorno del sueño. El estudio hormonal tiroideo puede ser útil para diferenciarlas, aunque ambos trastornos pueden coexistir. Otros trastornos endocrinos que pueden cursar con dolor generalizado y astenia incluyen el hiperparatiroidismo, el síndrome de Cushing, la insuficiencia suprarrenal y el déficit de vitamina D<sup>27</sup>. Este último está recibiendo especial atención actualmente, debido a que los estudios demuestran que la hipovitaminosis D es prevalente en pacientes con fibromialgia y, aunque hay experiencia limitada con la suplementación de vitamina D en estos pacientes, los resultados parecen indicar un potencial beneficio en el dolor y severidad de la fibromialgia, pero se carece actualmente de recomendaciones al respecto<sup>35</sup>.

## Trastornos neurológicos

Las neuropatías periféricas, síndromes de atrapamiento (como el síndrome del túnel del carpo) y los trastornos neurológicos (tales como la esclerosis múltiple y la *miastenia gravis*) pueden imitar a la fibromialgia. La esclerosis múltiple y la *miastenia gravis* se asocian con fatiga muscular tras el ejercicio físico, así como astenia. Sin embargo, el dolor crónico generalizado es inusual. La exploración neurológica puede ayudar a diferenciar la fibromialgia de estas enfermedades neurológicas. La realización de otras pruebas más complejas, incluyendo la resonancia magnética y los estudios neurofisiológicos, no debería solicitarse sistemáticamente en todos

los pacientes con fibromialgia, a menos que haya evidencia de compresión de un nervio o estenosis de canal asociadas<sup>27</sup>.

**Síndromes de dolor miofascial**

El cuadro clínico del dolor miofascial y otros síndromes de dolor regional se superponen considerablemente con la fibromialgia. Los pacientes con síndrome miofascial se quejan de dolor en una región anatómica, con hipersensibilidad que se limita a esa área. Parte de la confusión radica en la diferenciación entre puntos “gatillo” y puntos dolorosos. El dolor miofascial se define por la presencia de puntos “gatillo” que se encuentran en una banda tensa del músculo. Un patrón de dolor referido característico es desencadenado cuando se aplica presión sobre dichos puntos<sup>27</sup>.

**Tratamiento**

La fibromialgia es un trastorno que representa un desafío terapéutico. Varias modalidades terapéuticas no farmacológicas y farmacológicas han demostrado ser eficaces en algunos estudios y habitualmente se utilizan en combinación. Los pacientes con fibromialgia generalmente responden mejor a un programa de tratamiento multidisciplinar e individualizado que incorpore tanto a médicos como a otros profesionales de la salud, incluyendo medicina física, rehabilitación y especialistas en salud mental<sup>12</sup>.

En el año 2008, un grupo de trabajo multidisciplinar de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) elaboró 9 recomendaciones para el tratamiento de la fibromialgia<sup>36</sup> (tabla 6) mediante la revisión de 146 estudios, incluyendo intervenciones no farmacológicas y farmacológicas, aunque en muchos de dichos estudios el tamaño muestral era pequeño

y la calidad insuficiente para elaborar recomendaciones importantes.

**Medidas no farmacológicas**

Estas medidas son importantes en el tratamiento inicial de la fibromialgia y continúan siendo beneficiosas en pacientes que no responden al tratamiento farmacológico, incluso algunos pacientes podrían requerir solo estas medidas y evitar la medicación. Existe evidencia proveniente de revisiones sistemáticas y metaanálisis que sustenta la utilidad de medidas tales como la educación del paciente, el ejercicio cardiovascular, las terapias cognitivo conductuales (TCC) y otras terapias psicológicas que logran mejoras a corto plazo en el dolor y la calidad de vida del paciente<sup>12</sup>.

La educación del paciente con fibromialgia debería considerar los siguientes aspectos clave<sup>12</sup>:

1. La seguridad de que la fibromialgia es un problema de salud real.
2. La ausencia de evidencia de un proceso infeccioso persistente.
3. Revisión del papel de los trastornos del estado de ánimo y el estrés en la fibromialgia.
4. Corrección de malos hábitos de sueño y reconocer y obtener tratamiento para los trastornos del sueño.
5. Aclarar las dudas respecto al pronóstico de la fibromialgia.

El ejercicio físico se recomienda en todos los pacientes con fibromialgia, ya que tiene efectos positivos sobre el bienestar general, la función física y el dolor. Se les debería animar a elegir un tipo de ejercicio que refleje sus intereses y objetivos físicos, que pueda ser incorporado en su rutina dia-

TABLA 6  
**Recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* para el manejo de la fibromialgia**

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
<b>General</b>		
La comprensión plena de la fibromialgia requiere una evaluación integral del dolor, la funcionalidad y el contexto psicosocial. La fibromialgia debe ser reconocida como una condición compleja y heterogénea en la que existe un procesamiento anormal del dolor y otras características secundarias	IV	D
El tratamiento óptimo requiere un enfoque multidisciplinario con una combinación de modalidades de tratamiento no farmacológicos y farmacológicos adaptadas en función de la intensidad del dolor, la funcionalidad, las características asociadas tales como la depresión, fatiga y trastornos del sueño que se deben comentar con el paciente	IV	D
<b>Tratamiento no farmacológico</b>		
El tratamiento en piscina climatizada con o sin ejercicio es eficaz en la fibromialgia	Ila	B
Los programas de ejercicios adaptados individualmente, incluyendo el ejercicio aeróbico y el entrenamiento de fuerza, pueden ser beneficiosos para algunos pacientes con fibromialgia	Ilb	C
La terapia cognitivo-conductual puede ser beneficiosa en algunos pacientes con fibromialgia	IV	D
Otras terapias tales como relajación, rehabilitación, fisioterapia y apoyo psicológico pueden ser utilizadas dependiendo de las necesidades de cada paciente	Ilb	C
<b>Tratamiento farmacológico</b>		
Se recomienda el uso de tramadol para el tratamiento del dolor en la fibromialgia	Ib	A
Los analgésicos simples como paracetamol y los opioides débiles también pueden ser considerados en el tratamiento de la fibromialgia. No se recomiendan los corticosteroides ni los opioides mayores	IV	D
Los antidepresivos como amitriptilina, fluoxetina, duloxetina, milnacipran, moclobemida y pirlindol pueden reducir el dolor y mejorar la funcionalidad, por lo que se recomiendan para el tratamiento de la fibromialgia	Ib	A
Tropisetron, pramipexol y pregabalina reducen el dolor y se recomiendan para el tratamiento de la fibromialgia	Ib	A

Fuente: Carville SF, et al<sup>36</sup>.

ria con facilidad<sup>37</sup>. Los programas de ejercicios deben adaptarse al grado de acondicionamiento físico del paciente, ya que los síntomas pueden ser exacerbados si se desarrolla demasiado rápido, por lo que se recomiendan incrementos graduales para evitar que se desanimen a participar.

La información sobre conductas de mala adaptación para una enfermedad crónica debería ser brindada al paciente por su médico habitual o de manera conjunta con un programa más formal de TCC. La TCC puede realizarse de forma individual o en sesiones de grupo<sup>12</sup>. Otras medidas psicológicas que pueden ser beneficiosas incluyen tratamientos basados en la conciencia (*mindfulness*), la relajación, la biorretroalimentación, los tratamientos conductuales y las intervenciones educativas<sup>38</sup>.

Alguna evidencia sugiere que el *tai chi*, el yoga o la acupuntura pueden tener algún beneficio en la fibromialgia. Estas intervenciones pueden ser de particular interés para algunos pacientes, especialmente aquellos que desean evitar el uso de medicamentos adicionales o el uso de cualquier medicamento<sup>2,38</sup>.

## Tratamientos farmacológicos

El arsenal farmacológico estándar en la fibromialgia incluye analgésicos, antidepresivos, anticonvulsivantes y relajantes musculares. Los pacientes con fibromialgia a menudo utilizan antiinflamatorios no esteroideos, pero no hay estudios clínicos que hayan demostrado su eficacia en este trastorno<sup>21</sup>.

### Antidepresivos tricíclicos

Estos fármacos han demostrado una mejoría clínicamente importante en un 25-45% en pacientes con fibromialgia y tienen un coste bastante accesible, pero su uso se ve limitado por la falta de eficacia uniforme y una frecuencia relativamente alta de efectos secundarios, especialmente en ancianos. Además, su eficacia puede disminuir a través del tiempo en algunos pacientes. Sin embargo, son eficaces como tratamiento inicial, aconsejándose comenzar con una dosis baja de un fármaco tricíclico (por ejemplo, amitriptilina 10 mg), que puede irse incrementando progresivamente (5 mg a intervalos de dos semanas). Una dosis de 20 a 30 mg es suficiente en la mayoría de los pacientes y no debería excederse de 75 mg/día. En pacientes con síntomas de leves a moderados, ciclo-benzaprina es una alternativa a amitriptilina. Desipramina es un antidepresivo tricíclico que ha sido menos estudiado en la fibromialgia, pero que sigue siendo otra alternativa, ya que tiene menos efectos secundarios anticolinérgicos<sup>12</sup>.

### Inhibidores duales de la recaptación de serotonina y norepinefrina

Los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IDRSN), que incluye duloxetina, venlafaxina y milnaciprán, han sido evaluados en pacientes con fibromialgia. Duloxetina y milnaciprán han mostrado beneficio en múltiples ensayos aleatorios, mientras que venlafaxina tiene estudios más limitados. Son los medicamentos de elección cuando los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas son ineficaces o tienen efectos secundarios intolerables, recomendán-

dose sobre todo en pacientes que tienen problemas graves de fatiga. Se puede utilizar duloxetina 20-30 mg en el desayuno, aumentado gradualmente a 60 mg/día según la tolerancia<sup>12</sup>.

### Anticonvulsivantes

Los moduladores de los canales de calcio  $\alpha 2\delta$ , también denominados  $\alpha 2$ -ligandos, incluyendo pregabalina y gabapentina, son beneficiosos para el tratamiento de la fibromialgia y otras condiciones que causan dolor crónico. Estos dos agentes anticonvulsivantes son los únicos para los que hay evidencia convincente sobre beneficio en la fibromialgia<sup>39,40</sup>. Ambos fármacos tienen efectos similares sobre los canales de calcio celulares y pueden ejercer su actividad analgésica mediante el bloqueo de la liberación de varios neurotransmisores. Un metaanálisis que incluyó ensayos clínicos aleatorizados (cuatro con pregabalina y otro con gabapentina) comprobó la reducción significativa del dolor y la mejora del sueño y la calidad de vida<sup>41</sup>. Se sugiere iniciar el tratamiento con pregabalina al acostarse, con una dosis de 25 a 50 y que se puede ir aumentando en función de la tolerancia hasta 300-450 mg/día. Gabapentina es una alternativa aceptable para los pacientes en los que el coste o las restricciones reglamentarias limitan la disponibilidad de pregabalina.

### Terapia combinada

En la práctica clínica habitual, es poco frecuente que un paciente con fibromialgia se encuentre bien controlado en monoterapia, por lo que se aconseja la terapia combinada en base a los síntomas que más afectan al paciente, aunque esto se basa más en la experiencia clínica, ya que hay pocos datos con respecto a los beneficios relativos o los efectos adversos de las combinaciones de fármacos<sup>38</sup>. Las combinaciones más empleadas son:

1. Una dosis baja de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (por ejemplo, fluoxetina) o una dosis matutina de un IDRSN con una dosis baja de antidepresivo tricíclico (por ejemplo, amitriptilina) por la noche. Un ensayo demostró una mejoría significativamente mayor en el dolor con esta combinación de agentes en comparación con fluoxetina o amitriptilina solas o con placebo<sup>42</sup>.

2. Una dosis baja de un IDRSN por la mañana con una dosis baja de un anticonvulsivante (por ejemplo, pregabalina) por la noche. Esta combinación ha sido evaluada hasta ahora en un solo ensayo abierto aleatorizado, en el cual los pacientes con respuesta inadecuada a pregabalina experimentaron una reducción significativamente mayor del dolor y la mejoría global con la adición de milnaciprán, en comparación con los pacientes con pregabalina sola continua<sup>43</sup>.

En pacientes sin una respuesta adecuada a estos medicamentos o con una necesidad temporal de un tratamiento adicional durante una exacerbación de los síntomas de dolor, otros agentes como la asociación de paracetamol y tramadol<sup>44</sup> pueden ser útiles. Sin embargo, hay menos evidencia de su beneficio que los tricíclicos, IDRSN o anticonvulsivantes citados anteriormente.

Otros medicamentos que se han utilizado en pacientes con fibromialgia incluyen analgésicos opiáceos distintos de tramadol y relajantes musculares, pero no hay pruebas suficientes para determinar su eficacia o seguridad en el tratamiento de este trastorno<sup>38</sup>.



## Pronóstico

El pronóstico de la fibromialgia es variable. Los pacientes tratados por los médicos de Atención Primaria en la comunidad tienen un mejor pronóstico que la población de pacientes atendidos en centros de tercer nivel. Aproximadamente un 10-30% de los pacientes con fibromialgia desarrollan discapacidad laboral, una incidencia mayor que las de otros grupos de pacientes con dolor crónico. Algunos factores demográficos y psicosociales afectan sustancialmente el pronóstico de la fibromialgia, dentro de los cuales se incluye el sexo femenino, un nivel socioeconómico bajo, desempleo, obesidad, depresión, antecedentes de abuso, catastrofismo y el exceso de síntomas somáticos. Las tasas de mortalidad no parecen estar aumentadas en pacientes con fibromialgia, pero los pacientes presentan un mayor riesgo de suicidio, al igual que otros procesos de dolor crónico<sup>12</sup>.

## Conclusiones

La fibromialgia es un trastorno doloroso crónico de origen central, relativamente frecuente y potencialmente discapacitante, que tiene un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes afectados y representa un importante reto terapéutico. Su abordaje requiere un enfoque multidisciplinar integral individualizado que debe tener como objetivo tanto el control del dolor como mejorar el bienestar del paciente en todos los aspectos de su vida. Es importante tener en cuenta que una sola medida terapéutica suele ser insuficiente para su manejo, requiriendo habitualmente una combinación de tratamientos tanto farmacológicos como no farmacológicos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. ● Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*. 2014;311(15): 1547-55.
2. Deare JC, Zheng Z, Xue CC, Liu JP, Shang J, Scott SW, Littlejohn G, et al. Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD007070.
3. Juuso P, Skar L, Olsson M, Soderberg S. Living with a double burden: Meanings of pain for women with fibromyalgia. *Int J Qual Stud Health Well-being*. 2011;6(3).
4. Schmidt-Wilke T, Kairys A, Ichesco E, Fernández-Sánchez ML, Barjola P, Heitzeg M, et al. Changes in clinical pain in fibromyalgia patients correlate with changes in brain activation in the cingulate cortex in a response inhibition task. *Pain Med*. 2014;15(8):1346-58.
5. Campos Sánchez S. *Fibromialgia*. *Rev Esp Reumatol* 2000;27(10):417-20.
6. Ralston SH, McInnes IB. *Rheumatology and Bone Disease*. En: Walker BR, Colledge NR, Ralston SH, editors. *Davidson's principles and practice of medicine*. 22<sup>nd</sup> ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2014. p. 1057-135.
7. Walitt B, Nahin RL, Katz RS, Bergman MJ, Wolfe F. The Prevalence and Characteristics of Fibromyalgia in the 2012 National Health Interview Survey. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138024.
8. Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(5):786-92.
9. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):19-28.
10. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Fluss E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):568-75.
11. ● Verbunt JA, Pernot DH, Smeets RJ. Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:8.
12. ● Goldenberg DL. Initial treatment of fibromyalgia in adults. *UpToDate 2016*. Disponible en: <http://www.UpToDate.com>
13. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. World Health Organization 2014. Disponible en: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>
14. ●● Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-10.
15. ● Glennon P, Stafford GP. Fibromyalgia syndrome: management in primary care. *Arthritis Research UK* 2010. Disponible en: <http://www.arthritisresearchuk.org/health-professionals-and-students/reports/hands-on/hands-on-autumn-2010.aspx>
16. ● 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. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160-72.
17. ● Goldenberg DL. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults. *UpToDate 2016*. Disponible en: <http://www.UpToDate.com>
18. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2011;38(6):1113-22.
19. ● Walker J. Fibromyalgia: clinical features, diagnosis and management. *Nurs Stand*. 2016;31(5):51-63.
20. ● Goldenberg DL. Pathogenesis of fibromyalgia. *UpToDate 2016*. Disponible en: <http://www.UpToDate.com>
21. ● Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: a critical and comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49:100-51.
22. Ablin JN, Buskila D. Update on the genetics of the fibromyalgia syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(1):20-8.
23. Caro XJ, Winter EF. The role and importance of small fiber neuropathy in fibromyalgia pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2015;19(12):55.
24. Birnbaum J. Peripheral nervous system manifestations of Sjogren syndrome: clinical patterns, diagnostic paradigms, etiopathogenesis, and therapeutic strategies. *Neurologist*. 2010;16(5):287-97.
25. BMJ Best Practice: fibromyalgia. *British Medical Journal* 2015. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/187.htm>
26. ● Firestone KA, Holton KF, Mist SD, Wright CL, Jones KD. Optimizing fibromyalgia management. *Nurse Pract*. 2012;37(4):12-21.
27. ● Goldenberg DL. Differential diagnosis of fibromyalgia. *UpToDate 2016*. Disponible en: <http://www.UpToDate.com>
28. Barton A, Pal B, Whorwell PJ, Marshall D. Increased prevalence of sicca complex and fibromyalgia in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(7):1898-901.
29. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, Karaaslan Y, Kosar A. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int*. 2014;34(9):1275-80.
30. Khan A, Georgiou A, Roussou E. THU0060 Application of the ASAS criteria for spondyloarthritis to patients with fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2014;73Suppl2:197.
31. Palazzi C, D'Amico E, D'Angelo S, Gilio M, Olivieri I. Rheumatic manifestations of hepatitis C virus chronic infection: Indications for a correct diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(4):1405-10.

32. Yazmalar L, Deveci Ö, Batmaz I, Ipek D, Çelepkoğlu T, Alpaycı M, et al. Fibromyalgia incidence among patients with hepatitis B infection. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(7):637-43.
33. Fox C, Walker-Bone K. Evolving spectrum of HIV-associated rheumatic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(2):244-58.
34. Bletterry M, Brunier L, Polomat K, Moinet F, Deligny C, Arfi S. Management of chronic post-chikungunya rheumatic disease: The Martinican Experience. *Arthritis Rheumatol*. En prensa 2016.
35. Karras S, Rapti E, Matsoukas S, Kotsa K. Vitamin D in fibromyalgia: a causative or confounding biological interplay? *Nutrients*. 2016;8(6).
36. ●● Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(4):536-41.
37. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*. 2013;18(3):119-26.
38. ●● Goldenberg DL. Treatment of fibromyalgia in adults not responsive to initial therapies. *UpToDate* 2016. Disponible en: <http://www.UpToDate.com>
39. ●● Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (11):CD010567.
40. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA*. 2014;312(2):182-3.
41. ●● Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain*. 2009;145(1-2):69-81.
42. ●● Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1996; 39(11):1852-9.
43. ●● Mease PJ, Farmer MV, Palmer RH, Gendreau RM, Trugman JM, Wang Y. Milnacipran combined with pregabalin in fibromyalgia: a randomized, open-label study evaluating the safety and efficacy of adding milnacipran in patients with incomplete response to pregabalin. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013;5(3):113-26.
44. Ghini M, Carpenito G, Mascia MT. Effects of a paracetamol and tramadol fixed-dose combination on pain, asthenia, cognitive disorders and sleep quality in fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2)Suppl96: S152.