

J. R. González-Escalada

Fibromialgia. Etiología y patogenia

Unidad del Dolor
Hospital Ramón y Cajal
Madrid

La denominación de fibromialgia (FM) ha cambiado durante el transcurrir del siglo xx. Finalmente, la Academia Americana de Reumatología en 1990 define el síndrome y los criterios de su diagnóstico. Existen serias dudas sobre la etiología de la enfermedad. La controversia enfrenta a distintos especialistas y científicos.

No está claro que los trastornos indicados sean primarios o secundarios a procesos psiquiátricos. Muchas de las alteraciones neuroendocrinas de la FM están presentes en la depresión. Las enfermas presentan altas tasas de somatización y algunos autores han propugnado que la enfermedad pudiera considerarse una depresión somatizada y otros acercan la enfermedad a los trastornos conversivos; los más audaces la incluyen entre los trastornos facticios.

En cualquier caso, las terapias más eficaces combinan los antidepresivos tricíclicos con una fisioterapia suave y progresiva, psicoterapia cognitivo-conductual, maniobras de relajación y analgesia central suave y controlada. Los resultados parecen confirmar que existen factores psíquicos involucrados en el desarrollo de la FM. A pesar de todo, el tratamiento es insuficiente y no evita que aún sigamos con muchas dudas sobre su etiología. El futuro deberá aclarar muchos interrogantes.

Palabras clave:
Fibromialgia. Depresión. Somatización. Dolor crónico. Trastorno por dolor

Actas Esp Psiquiatr Monogr 2005;3:41-47

Fibromyalgia. Etiology and pathogeny

The denomination of fibromyalgia (FM) has changed during the elapsing of the century xx. Finally the American Academy of Rheumatology in 1990 defines the syndrome and the criteria for its diagnostic. Exist serious doubts on the etiology of the disease. The controversy faces to different specialists and scientific.

It is not clear that this disorder will be primary or secondary to psychiatric diseases. Many of the alterations neuroendocrines of the FM are present in the depression. Female patients present high rates of somatization and some authors have proposed that the disease could be considered a depression somatized, and other approach the disease the conversion disorders; the boldest include it between the disorders facticios.

In any case, the most effective therapies combine the triciclics antidepressants with a soft and progressive physical therapy, cognitive-conductual psychotherapy, maneuvers of easing and central analgesia soft and controlled. The results seem to confirm that exist psychological factors involved in the development of the FM. In spite of all, the treatment is insufficient and it does not avoid that yet we continue with many doubts on its etiology. The future will have to clarify many questions.

Key words:
Fibromyalgia. Depression. Somatization. Chronic pain. Pain disorder.

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia (FM) es una entidad nosológica controvertida, de etiología desconocida¹, que hereda un pasado histórico en el que recibió numerosas denominaciones^{2,3}: «fibrositis, miofibrositis, fibromiositis, tendomiopatía generalizada» hasta que finalmente adoptó su denominación actual.

En un principio se le asumió un origen reumático, como una forma de «reumatismo muscular»⁴, para posteriormente, al demostrarse la ausencia de correlatos inmunológicos, se integra en los cuadros de etiología desconocida en el que se implica un importante perfil psicógeno, aunque actualmente se valora la posibilidad de estar ante una alteración neuroendocrina del sistema adaptativo.

La ACR en 1990⁵ define esta entidad como «un proceso de dolor generalizado, sin causa reconocible, que se acompaña de más de 11 puntos dolorosos a la presión de los 18 explorables localizados en regiones musculotendinosas concretas».

Correspondencia:
José Ramón González-Escalada
Unidad del Dolor
Hospital Ramón y Cajal
Carretera de Colmenar, km 9.900
28034 Madrid

La incidencia de FM es alta, ya que entre el 1 y el 2% de la población cumplen criterios para ser diagnosticados de esta enfermedad. Esta prevalencia es del 5 % para los pacientes que consultan con el médico general y llega a ser del 12 al 20% en la consulta de reumatología⁶⁻⁸.

Suele aparecer entre los 25 y 50 años, con una edad media de presentación de 47 años. La forma infantil tiene una incidencia mucho menor que la que presentan los adultos.

Afecta mayoritariamente a las mujeres con una relación mujer/hombre de 8/1⁷. Parece existir una cierta predisposición constitucional y una distribución demográfica preferencial hacia las clases sociales más deprimidas⁹.

Existe una alta incidencia de antecedentes depresivos entre los pacientes diagnosticados de FM, así como percentiles elevados en las escalas de hipocondría, histeria, manía, psicostenia, esquizofrenia y desviaciones psicopáticas.

Este perfil ha estimulado a muchos autores a considerar este cuadro dentro de las alteraciones emocionales, compartiendo con otros procesos (tales como el síndrome de fatiga crónica) características clínicas comunes y ha motivado que algunos autores hayan propuesto la creación de un nuevo grupo de patologías con el nombre de «trastornos afectivos», entre los que se encontraría esta entidad¹⁰.

A pesar de estas evidencias ningún autor ha conseguido demostrar una psicopatología concreta en estos pacientes, y aunque el tratamiento con psicotropos mejora el estado de ánimo y la calidad de vida del paciente, el dolor no suele seguir una evolución paralela.

En conclusión, en la actualidad la FM no puede ser considerada como un trastorno psiquiátrico.

ALTERACIONES ANATÓMICAS Y BIOQUÍMICAS EN LA FIBROMIALGIA

Haciendo una abstracción de los comportamientos emocionales o psicológicos de los enfermos portadores de fibromialgia, existen muchas especulaciones sobre el origen del dolor muscular continuo y espontáneo de estos pacientes, así como de la etiología de la hiperalgesia que se manifiesta por la presión en los puntos fibromiálgicos.

Existen tres posibilidades teóricas: que el origen del dolor esté en una enfermedad no conocida que afecte al músculo o las fascias, que exista una alteración del sistema de adaptación con déficit en las respuestas autonómicas y defensivas o que sea la manifestación de una disminución adquirida o constitutiva del umbral doloroso.

En este síndrome, la patología muscular se ha buscado concienzudamente¹¹. Hace años se describieron algunas alteraciones histológicas en los músculos que fueron denomi-

nadas y descritas en detalle como fibras *ragged-red*, *rubber band* y fibras «apolilladas»¹²⁻¹⁵. Sin embargo, más adelante se ha demostrado que todas estas alteraciones pueden aparecer en otras patologías, que su incidencia está por debajo de la esperada, e incluso es menor que en otras enfermedades¹⁶.

Por otro lado, estos cambios histológicos son inespecíficos y se han encontrado en atrofas musculares por desuso. E incluso últimamente se tiene la sospecha de que puedan ser artefactos técnicos, ya que alguna de ellas se ha encontrado en músculos normales tras la toma de biopsias e incluso tras mínimas manipulaciones de laboratorio.

Se han descrito atrofas fibrilares y trastornos mitocondriales y funcionales inespecíficos que podrían justificar el dolor y la fatiga muscular^{17,18}. Sin embargo, los estudios electrofisiológicos y las determinaciones metabólicas y enzimáticas son rigurosamente normales, por lo que considerar a la FM como una patología de origen muscular carece de base anatómica, molecular y fisiopatológica¹⁹.

Se especula sobre si el dolor muscular pueda ser producido de forma indirecta por alteración de estructuras y anejos musculares y no por la propia fibra, y en este caso ser secundario a la sensibilización de los nociceptores de vainas y músculos por la presencia de sustancias algogénicas secretadas localmente. En este sentido se ha buscado la existencia de cambios isquémicos microcirculatorios, que no se han encontrado en ningún estadio de la enfermedad, o alteraciones reumáticas inmunológicas del conectivo muscular que tampoco han podido ser demostradas.

Una vez descartado que se trate de una patología muscular, las investigaciones fisiopatológicas se dirigieron hacia el sistema neuroendocrino. La preponderancia en mujeres cercanas a la menopausia²⁰, el aumento de la sensibilidad al frío y el empeoramiento tras situaciones de estrés psíquico o físico justifica que hace unos años se buscara una etiología neurohormonal²¹. El eje hipotálamo-hipofisario-adrenal parecía ser una buena diana para iniciar las investigaciones. Se han descrito algunos cambios hormonales que afectan al eje hipotálamo-hipofisario y sobre todo a la producción o secreción de las hormonas involucradas en el sistema de adaptación²². Estos primeros hallazgos parecían justificar la señalada intolerancia a los cambios de temperatura y a las situaciones de estrés y el cansancio extremo tras ejercicios violentos.

Entre los cambios descritos destacan la baja producción de GH y somatomedina C, sobre todo tras los requerimientos agudos que se producen con el ejercicio²³. Al ser hormonas eminentemente plásticas, su disminución justifica la existencia de reposo poco reparador, la falta de recuperación muscular y la fatiga fácil.

Los niveles de cortisol también son bajos en estos pacientes. Este descenso se produce como consecuencia de altera-

ciones a distintos niveles: en el nivel superior se ha demostrado la existencia de una disminución de CRH y por tanto de la producción de ACTH y a nivel periférico se aprecia una disminución de la secreción de cortisol²⁴.

El descenso de cortisol provoca una disminución en la producción de adrenalina²⁵, la principal hormona de los mecanismos de alerta y adaptación al estrés²⁶. También puede ser la responsable de la disminución de la glucólisis, de las alteraciones del sueño y un firme candidato a influir negativamente en el desarrollo de depresión.

Se han descrito otras alteraciones hormonales, como hiperprolactinemia²⁷ y disminución en la producción de gonadotropinas, pero su trascendencia clínica es dudosa²⁸.

El aumento de prolactina puede aparecer como consecuencia de la disminución de catecolaminas en sangre, ya que la dopamina constituye el inhibidor más potente de la producción de prolactina y por tanto tratarse de una manifestación más del déficit. A su vez el aumento de prolactina puede ser el responsable de la disminución de la producción androgénica, sobre todo de la dehidroepiandrosterona y testosterona.

La disminución de catecolaminas es una de las características más acusadas de la FM, aunque este hecho dista mucho de ser específico de la enfermedad. Se han encontrado niveles bajos de dopamina y noradrenalina, aunque en el contexto de la enfermedad parece más trascendente la disminución de los niveles plasmáticos de serotonina^{29,30}.

La presencia de alteraciones en el genotipo de la región reguladora del gen de la serotonina³¹ y las diferencias en la distribución de los distintos genotipos hacen preveer grandes avances en el conocimiento de la enfermedad y ponen a la serotonina en el primer plano de su génesis. Se ha tratado de relacionar el descenso de serotonina con la presencia de dolor, pero esta reciprocidad no se ha confirmado ya que la aportación exógena de 5-HT no ha conseguido revertir el cuadro doloroso. A pesar de ello algunos datos clínicos permiten insistir en este concepto. Los niveles de serotonina parece relacionarse de forma directa con el número de puntos dolorosos³², la intensidad del dolor espontáneo³³, el grado de afectación funcional y las alteraciones del sueño³⁴. También se han encontrado cambios cíclicos en la sintomatología dolorosa que coinciden con las modificaciones fisiológicas cíclicas menstruales de los niveles de serotonina³⁵.

El reciente descubrimiento de anticuerpos antiserotonina²⁹ pone de manifiesto una nueva visión de la enfermedad e implica que se abra un novedoso camino de investigación con el objetivo de encontrar un proceso autoinmune como origen del cuadro³⁶.

Finalmente, otra posibilidad planteada por muchos autores es que se trate de una enfermedad con sensibilidad dis-

minuida al dolor y a los procesos estresantes. Una de las alteraciones bioquímicas de la FM que más interés ha despertado en los últimos años es el aumento de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes^{37,38}. Este aumento además de ser específico triplica al nivel de este neuropéptido en condiciones normales y puede ser el responsable de la hiperalgesia paraespinal, estando en relación directa con la gravedad del dolor y el número de puntos dolorosos³⁸. El aumento de la sustancia P en LCR incide en la producción orgánica de GH y cortisol, la hiperprolactinemia y de forma secundaria la disminución de serotonina. Por tanto, es el candidato idóneo para constituir el núcleo principal de la enfermedad.

Se han descrito alteraciones en otros péptidos^{39,40}, algunos relacionados con la percepción dolorosa como la betaendorfina y el factor de crecimiento neuronal, pero es difícil distinguir si éstas son causa o efecto de la alteración de la percepción dolorosa.

A pesar de los hallazgos descritos, hasta el momento actual no se ha encontrado ninguna alteración anatómica patognomónica⁴¹ ni se ha descrito una causa y un mecanismo fisiopatológico capaz de dar explicación al comienzo de la enfermedad, a su evolución y a la ausencia de respuesta analgésica a los tratamientos⁴²⁻⁴⁹. Por este motivo muchos científicos han expresado muchas dudas sobre el origen de la enfermedad e incluso cuestionan su existencia. La ausencia de una justificación orgánica no debería hacer dudar sobre la existencia de la enfermedad. Antes habría que descartar la presencia de un trastorno psiquiátrico^{50,51}.

ALTERACIONES PSICOLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS EN LA FIBROMIALGIA

Cualquier cuadro de dolor crónico puede reflejar o estar influido por diversos procesos psíquicos o psiquiátricos⁵². Según el criterio de la DSM-IV las condiciones que pueden formar parte del síndrome doloroso son⁵³: los trastornos por somatización, la hipocondriasis, los trastornos facticios, la simulación y el dolor asociado a factores psicológicos. Otras enfermedades psiquiátricas pueden influir considerablemente en la manifestación dolorosa: la depresión, la ansiedad, el pánico y los trastornos por estrés tras traumatismo. Surgen dos preguntas: ¿está siempre presente alguno de estos últimos procesos?; si es así, ¿tienen alguna influencia etiológica?

La gran mayoría de los pacientes con FM manifiestan un comportamiento similar y peculiar que no es frecuente observar en otras patologías dolorosas crónicas⁵⁴. Por regla general estos pacientes manifiestan una inusual conformidad con su limitación funcional, hasta tal punto, que en muchos casos queda enormemente comprometida su relación social, laboral e incluso familiar, sin que el enfermo intente modificar este comportamiento patológico, constituyendo un signo casi patognomónico del síndrome^{55,56}.

Los pacientes con FM tienen tasas de trastornos del ánimo, depresión y ansiedad más altas y una percepción de enfermedad mayor que otros enfermos con enfermedades reumatológicas, aun a pesar de carecer de lesiones tan invalidantes como aquéllas^{57,58}.

Los trastornos somatomorfos son muy frecuentes en medicina; pueden afectar a cualquier sistema, pero con mucha frecuencia se manifiestan en forma de dolor (síndromes dolorosos crónicos). Este grupo de patologías ha cambiado su antigua denominación de «síndromes funcionales» por el de trastornos somatomorfos, como se les cataloga en la nueva clasificación CIE-10. Dentro de este grupo se encuadran los cuadros denominados trastornos por dolor somatomorfo persistente, que se definen como aquellos síndromes clínicos dolorosos en los que no existe evidencia de procesos fisiológicos u orgánicos objetivables.

La inclusión de la FM entre los trastornos por dolor somatomorfo se presenta muy tentadora, ya que esta patología comparte con este grupo de patologías algunas de sus características^{59,60}. Además, el dolor en el esqueleto axial es patognomónico de la FM y el 26% de los pacientes que padecen lumbalgia inespecífica presentan más de 12 síntomas somáticos en su anamnesis, hallazgo que tan sólo se encuentra en un 4% de los sujetos control⁶¹. Si se aplicaran los criterios del DSM-IV en lugar de los del ICD-10, se establecería con mayor solidez esta relación, ya que el 51% de los pacientes tienen entre 7 y 11 síntomas y el 72% cumplen todos los criterios de somatización de esta clasificación⁶².

Sin embargo, la presencia de somatización y los antecedentes psiquiátricos del paciente parecen estar relacionados de forma directa⁶³. El 78% de los pacientes con FM tienen antecedentes psiquiátricos y presentan más de siete síntomas psicósomáticos, mientras que el 22% restante, sin historia psiquiátrica previa, tienen el mismo número de síntomas que pueden apreciarse en la artritis reumatoide e incluso que otros pacientes sin dolor crónico.

Otro enfoque acerca a la FM a los trastornos conversivos⁶⁴. La palabra histeria ha sido borrada de la terminología psiquiátrica y en su lugar el DSM-IV la clasifica como trastorno por somatización, trastorno conversivo o trastorno por dolor⁶⁵. El ser humano tiene la capacidad de desarrollar síntomas idénticos a los que presentan las enfermedades orgánicas de cada época. Durante siglos las somatizaciones se referían como parestesias y déficits sensoriales; en el siglo XIX se presentaban con síntomas motóricos y en estos últimos años como dolor de origen desconocido. De acuerdo con la teoría de Shorte⁶⁶ el cambio cíclico de estas manifestaciones se debe interpretar como producido por la evolución y la influencia cultural, sin olvidar que contienen el mismo significado patológico; es decir, sirven para expresar el mismo fenómeno subyacente. El trastorno funcional secundario al dolor en la FM llega a ser tan invalidante como lo fueron las antiguas parálisis de Charcot. En este sentido cabría decir que el enfermo y su «estatus» no han variado, aunque lo ha-

ya hecho la manifestación de su enfermedad. No es raro que esta enfermedad fuese considerada como una manifestación de histeria durante la primera mitad del siglo XX, aunque la presencia de signos y síntomas estables y reproducibles alejen definitivamente a este síndrome de los síntomas cambiantes y desestructurados propios de la histeria⁶⁷. Tampoco los test son válidos para interpretar las altas escalas de histeria, ya que en estos enfermos existen profundas alteraciones en la percepción de salud que pueden producir artefactos en los resultados.

Algunos autores opinan que la FM está próxima a los trastornos facticios por su agrado al sentirse «enfermo», el consumo médico excesivo y la complacencia con intervenciones físicas agresivas e incluso maniobras quirúrgicas, por lo que es frecuente encontrar un elevado número de intervenciones médicas y quirúrgicas en los antecedentes personales. Entre la FM y los trastornos facticios se han encontrado coincidencias tales como: altas tasas de utilización de recursos sanitarios, inclinaciones autodestructivas con mayor incidencia de intentos autolíticos, autolesiones encubiertas y una tasa muy elevada de intervenciones quirúrgicas. A pesar de todas estas coincidencias faltan muchas otras características para clasificar a los pacientes con FM dentro de este trastorno.

No es banal interpretar a la FM como un cuadro de origen psicogénico⁶⁸. Aplicar términos de somatización, trastorno doloroso o trastorno del ánimo puede ayudar a desdramatizar la enfermedad y a desmontar el clima creado alrededor del paciente. Este andamio más que mejorar al paciente, potencia su autoafirmación como «enfermo» y tiene una influencia muy negativa en la recuperación. La utilización del término «enfermedad muscular generalizada» implica la presencia de una patología orgánica, crónica e incurable, reforzando las tendencias pesimistas e hipochondriacas del paciente.

Los pacientes con FM manifiestan un comportamiento peculiar que no suelen presentar otros pacientes con patologías dolorosas crónicas y que en su gran mayoría se presenta previo al cuadro doloroso; por tanto no parece lógico considerar que la presencia de psicopatología es secundaria al dolor, sino que lo antecede⁶⁹. El comportamiento patológico consiste esencialmente en sensación de mala salud, pesimismo, catastrofismo, apatía, desánimo, desinterés con ausencia de incentivos vitales, relación psicosocial y familiar deficitaria, trastornos de relación sexual, irritabilidad y altos grados de incapacidad⁷⁰.

Otra de las características psiquiátricas de estos pacientes es su bajo umbral para la percepción dolorosa⁷¹. Esto explicaría la hiperalgesia en las inserciones tendinosas y el dolor generalizado. Estos síntomas, que podrían explicarse por los cambios neuroendocrinos, parecen tener una relación directa con el grado de depresión^{72,73}. En este caso es más difícil hacer una separación entre ambas patologías, y aunque los tratamientos con antidepresivos son capaces de mejorar el

estado general del enfermo, se muestran totalmente ineficaces para aliviar la hiperalgesia espontánea y provocada⁷⁴. Podría deducirse que ambas manifestaciones dolorosas tienen una patogenia distinta. Si fuera así se asentaría el concepto de alteración psicogénica para el dolor espontáneo y los trastornos del ánimo, dejando para otras elucubraciones más organicistas la patogenia de la hiperalgesia en las inserciones tendinosas. Pero surgen algunas preguntas: si los antidepresivos son capaces de mejorar el trastorno depresivo y todo su correlato sintomático, ¿por qué no se alivia el dolor?, ¿qué impide al paciente hacer una vida normal? Posiblemente haya que buscar las respuestas en trastornos psíquicos más profundos.

Por otro lado debemos considerar el concepto de somatización. Muchos autores coinciden en señalar las altas tasas de síntomas de somatización que presentan los enfermos con FM. Si fuera así habría que considerar a la propia sintomatología dolorosa como una somatización más⁷⁵. Ésta es una teoría que barajan muchos autores y que se afirma en sí misma por el hecho de que el enfermo empeora o mejora cíclicamente de todos los síntomas somáticos de una manera «global». Cuando un enfermo pasa por un período de mejoría, que suele coincidir con los períodos estivales de descanso o distracción lúdica, todos sus síntomas desaparecen, incluido el dolor. Cuando recae reaparecen todos los síntomas, incluido el dolor. La gravedad de los síntomas suele ir paralela al grado de depresión del paciente y con cierta frecuencia existen factores estresantes que desencadenan la agudización; por este motivo muchos autores defienden la teoría de que la FM es una manifestación de una depresión somatizada⁷⁶ y señalan la necesidad de separar dos grupos de pacientes: los que manifiestan síntomas prevalentes depresivos y los que no, aunque nos quedan serias dudas de si existe la FM sin depresión⁷⁷.

Finalmente algunos autores han propuesto clasificar este cuadro dentro de un conjunto de patologías que integrarían un grupo denominado «trastornos afectivos»¹⁰. Curiosamente todas las patologías que integran el grupo presentan manifestaciones somáticas, además de ánimo deprimido. Por tanto su inclusión o no dentro del grupo referido no modifica ni se contradice con el planteamiento previo de depresión somatizada⁷⁶.

CONCLUSIÓN

Aunque es indudable que en la FM existen cambios neuroendocrinos que pueden sugerir la existencia de trastornos moleculares cercanos al eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, también es posible que estos cambios sean secundarios a otros procesos o acompañantes a la existencia de depresión mayor^{78,79}. Muchos autores buscan marcadores capaces de diferenciar ambas entidades, pero hasta el momento, salvo algunas diferencias inmunológicas cuya trascendencia se desconoce, los datos existentes son poco relevantes o están pendientes de validación. Además al no existir una clara pa-

togenia neuroendocrina y por tanto no disponer de una terapia reparadora de estos supuestos trastornos conviene que nos centricemos en el tratamiento de los trastornos psicosociales que, por otro lado, han demostrado de forma reiterada que inciden muy negativamente en el desarrollo y mantenimiento del cuadro, así como en la calidad de vida de los pacientes.

Con la esperanza de que futuros adelantos científicos sean capaces de aportar un conocimiento más profundo de esta enfermedad y con el convencimiento de que en pocos años se habrán aclarado muchas de las incógnitas de este y otros síndromes relacionados, intuimos que los factores psicogénicos, algunos rasgos específicos de la personalidad y la presencia de enfermedades psiquiátricas concomitantes, posiblemente en el centro de todas ellas la depresión, son el origen más cercano de la enfermedad. Por tanto, un enfoque multidisciplinar entre psiquiatras, psicólogos, rehabilitadores y terapeutas ocupacionales, con el apoyo de un algólogo con intenciones poco intervencionistas, constituyen el ambiente idóneo para la elaboración de un plan conservador y dirigista hacia comportamientos más higiénicos y menos estresantes, adecuando de forma individual el tratamiento para cada paciente. En ocasiones la relación médico-enfermo condiciona respuestas mucho más fructíferas que el tratamiento mejor planteado; en este sentido hay que asegurar la condición de médico-cuidador para evitar iatrogenias, convencer de la ineficacia de las curas «milagrosas» y explicar detalladamente del efecto beneficioso de la actividad física diaria en conjunción con un tratamiento psiquiátrico-psicológico.

Según los conocimientos actuales de la enfermedad, el tratamiento debe incluir fármacos antidepresivos bajo la supervisión de un especialista para tratar la comorbilidad psicológica, la psicoterapia activa y conductual, la fisioterapia dirigida por un rehabilitador conocedor del problema y un tratamiento sintomático personalizado⁸⁰. Este planteamiento terapéutico es la que tiene mayores probabilidades de alcanzar algunas cotas de éxito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Russell IJ. Fibromyalgia syndrome. En: Loeser DJ, editor. *Bonica's. Management of pain*. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p. 543-56.
2. González-Escalada JR. La patogenia de la fibromialgia. Parte I. Algo más que un modelo de dolor con perfil afectivo. *Algía* 2001;3:2-28.
3. Smythe HA. Fibrositis syndrome: a historical perspective. *J Rheumatol* 1989;15:91-103.
4. Hench PK. Nonarticular rheumatism (22nd Rheumatism review of 1973-1976 literature). *Arthritis Reum* 1976;19:1088.
5. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB. The American College of Rheumatology. 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;30:160-72.

6. Wolfe F. The epidemiology of fibromyalgia. *J Musc Med* 1993; 1:137-48.
7. 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.
8. Zoppi M. Editorial: Original observations on fibromyalgia. *Pain Clinic* 2000;12:177-9.
9. Alexander RW, Bradley LA, Alarcon GS. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia: association with outpatient health care utilization and pain medication usage. *Arthritis Care Res* 1998;11:102-15.
10. Hudson JI, Pope HG, Jr. Fibromyalgia and psychopathology: is fibromyalgia a form of «affective spectrum disorder?» *J Rheumatol* 1989;16(S-19):15-22.
11. Bennett RM. Beyond fibromyalgia: ideas on etiology and treatment. *J Rheumatol* 1989;19:185-91.
12. Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K, Yunus MB. Muscle pathology in primary fibromyalgia syndrome. A light microscopic, histochemical and ultrastructural study. *J Rheumatol* 1984;11:808-13.
13. Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B. Histological abnormalities in muscle from patients with certain types of fibrositis. *Lancet* 1986;1:755-7.
14. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1986;15:1-6.
15. Bengtsson A, Henriksson KG. The muscle in fibromyalgia. A review of Swedish studies. *J Rheumatol* 1989;16(S-19):144-9.
16. Bennett RM, Clark SR, Cambell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatostatin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992;35:1113-6.
17. Jacobsen S, Wildschiodtz G, Danneskiold-Samsøe B. Isokinetic and isometric muscle strength combined with transcutaneous electrical muscle stimulation in primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1991;18:1390-3.
18. Bengtsson A, Bäckman E, Lindblom B, Skoogh T. Long term follow-up of fibromyalgia patients: clinical symptoms, muscular function, laboratory tests an eight-year comparison study. *J Musculoskeletal Pain* 1994;2:67-80.
19. Simms RW. Fibromyalgia is not a muscle disorder. *Am J Med Sci* 1998;315:346-50.
20. Ostensen M, Rugelsjoen A, Wigors SH. The effect of reproductive events and alterations of sex hormone levels on the symptoms of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1997;26:355-60.
21. Smythe HA. Fibrositis as a disorder of pain modulation. *Clin Rheum Dis* 1976;5:823-32.
22. Dessein PH, Shipton EA, Cloete A. Fibromyalgia as a syndrome of neuroendocrine deficiency: a hypothetical model with therapeutic implications. *Pain Review* 1997;4:79-88.
23. Demitrack MA, Crofford LJ. Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998;840:684-97.
24. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1993;20:469-74.
25. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37:1583-92.
26. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:550-6.
27. Buskila D, Fefer P, Harman-Boehm I. Assessment of non articular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol* 1993;20:2112-5.
28. Dessein PH, Shipton EA, Joffe BI, Hadebe DP, Stanwix AE, Vander Merwe BA. Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin and insulin-like growth factor-1 to clinical features in women with fibromyalgia. *Pain* 1999;83:313-9.
29. Klein R, Bansch M, Berg PA. Clinical relevance of antibodies against serotonin and gangliosides in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:593-8.
30. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 1992;19:90-4.
31. Offenbæcher M, Bondy B, de Jonge S. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999;42:2482-8.
32. Stratz T, Samborski W, Hrycaj P, Mackiewicz S, Mennet P, Müller W. Serotonin concentration in serum of patients with generalized tendomyopathy (fibromyalgia) and chronic polyarthritis. *Med Klin* 1993;88:458-62.
33. Yunus MB. Psychological aspects of fibromyalgia syndrome: a component of the dysfunctional spectrum syndrome. *Baillière's Clin Rheumatol* 1994;7:811-37.
34. Jacobs JWG, Rasker JJ, Griep EN. Fibromyalgia: a stress related, neuroendocrine disorder? *Rheumatol Eur* 1995;52:274-6.
35. Hapidou EG, Rollman GB. Menstrual cycle modulation of tender points. *Pain* 1998;77:151-61.
36. Klein R, Berg PA. High incidence of antibodies to 5-hydroxytryptamine, gangliosides and phospholipids in patients with chronic fatigue and fibromyalgia syndrome and their relatives: evidence for a clinical entity of both disorders. *Eur J Med Res* 1995;1:21-6.
37. Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high risk incidence of Raynaud's phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988;32:21-6.
38. Russell IJ, Orr MD, Littman B. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1593-601.
39. Older SA, Battafarano DF, Danning CL, Ward JA, Grady EP, Derman S, et al. The effects of delta wave sleep interruption on pain threshold and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects; correlations with insulin-like growth factor I. *J Rheumatol* 1998;25:1180-6.
40. Leal-Cerro A, Povedano J, Astorga R. The growth hormone (GH)-releasing hormone-GH-insulin-like growth factor-1 axis in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3378-81.
41. Park JH, Phothimat P, Oates CT, Hernanz-Schulman M, Olsen NJ. Use of P-31 magnetic resonance spectroscopy to detect metabolic abnormalities in muscles of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1998;41:406-13.
42. Bellometti S, Galzigna L. Function of the hypothalamic adrenal axis in patients with fibromyalgia syndrome undergoing mud-pack treatment. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999;19:27-33.

43. Bennett RM, Clark SR, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998;104:227-31.
44. Bonaccorso S, Lin AH, Verkerk R. Immune markers in fibromyalgia: comparison with major depressed patients and normal volunteers. *J Affect Disord* 1998;48:75-82.
45. Henriksson KG, Mense S. Pain and nociception in fibromyalgia: clinical and neurobiological considerations on aetiology and pathogenesis. *Pain Reviews* 1994;1:245-60.
46. Nicolodi M, Volpe AR, Sicureti F. Fibromyalgia and headache. Failure of serotonergic analgesia and N-methyl-D-aspartate-mediated neuronal plasticity: their common clues. *Cephalalgia* 1998;18(S21):41-4.
47. Olin R, Klein R, Berg PA. A randomised double-blind 16-week study of ritanserin in fibromyalgia syndrome: clinical outcome and analysis of autoantibodies to serotonin, gangliosides and phospholipids. *Clin Rheumatol* 1998;17:89-94.
48. Russell IJ, Vipraio GA, Michalek JE, Craig FE, Kang YK, Richards AB. Lymphocyte markers and natural killer cell activity in fibromyalgia syndrome: effects of low-dose, sublingual use of human interferon- α . *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:969-78.
49. Russell IJ, Michalek JE, Kang YK, Richards AB. Reduction of morning stiffness and improvement in physical function in fibromyalgia syndrome patients treated sublingually with low dose of human interferon- α . *J Interferon Cytokine Res* 1999;19:961-8.
50. Goldenberg DL. An overview of psychologic studies in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1989;16(S-19):12-4.
51. Aaron LA, Bradley LA, Alarcon GS. Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behaviour rather than to illness. *Arthritis Rheum* 1996;39:436-45.
52. Koutantji M, Pearce SA, Oakley DA. The relationship between gender and family history of pain with current pain experience and awareness of pain in others. *Pain* 1998;77:25-31.
53. Aigner M, Bach M. Clinical utility of DSM-IV pain disorder. *Compr Psychiatry* 1999;40:353-7.
54. Russell IJ. Fibromyalgia syndrome. En: Loeser DJ, editor. *Bonica's*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; p. 543-56.
55. Celiker R, Borman P, Oktem F, Gokce-Kutsal Y, Basgoze O. Psychological disturbance in fibromyalgia: relation to pain severity. *Clin Rheumatol* 1997;16:179-84.
56. González-Escalada JR. La patogenia de la fibromialgia. Algo más que un modelo de dolor con perfil afectivo. *Algía* 2001;3:2-28.
57. Ahles TA, Khan SA, Yunus MB, Spiegel DA, Masi AT. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnoses. *Am J Psychiatry* 1991;148:1721-6.
58. Walker EA, Keegan D, Gardner G, Sullivan M, Katon WJ, Bernstein D. Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: I. Psychiatric diagnoses and functional disability. *Psychosom Med* 1997;59:565-71.
59. Avina-Zubieta JA, Paez F, Galindo-Rodríguez G. Rheumatic manifestations of neurologic and psychiatric diseases. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:51-5.
60. Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med* 1999;130:910-21.
61. Bacon NM, Bacon SF, Atkinson JH, Slater MA, Patterson TL, Grant I, et al. Somatization symptoms in chronic low back pain patients. *Psychosom Med* 1994;56:118-27.
62. Dworkin SF. Somatization, distress and chronic pain. *Qual Life Res* 1994;3(S1):S77-81.
63. Epstein SA, Kay G, Clauw D. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosomatics* 1999;40:57-63.
64. Mai FM. «Hysteria» in clinical neurology. *Can J Neurol Sci* 1995;22:101-10.
65. King SA. Review: DSM-IV and pain. *Clin J Pain* 1995;11:171-6.
66. Shorter E. Somatization and chronic pain in historic perspective. *Clin Orthop* 1997;336:52-60.
67. Merskey H. Beware somatization. *Eur J Pain* 2000;4:3-4.
68. Wolfe F, Hawley DJ. Evidence of disordered symptom appraisal in fibromyalgia: increased rates of reported comorbidity and comorbidity severity. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:297-303.
69. Benjamin S, Morris S, McBeth J, Macfralane GJ, Silman AJ. The association between chronic widespread pain and mental disorder: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2000;43:561-7.
70. Walker EA, Keegan D, Gardner G, Sullivan M, Bernstein D, Katon WJ. Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual, physical, and emotional abuse and neglect. *Psychosom Med* 1997;59:572-7.
71. Sivik T. Alexithymia and hypersensitivity to touch and palpation. *Integr Physiol Behav Sci* 1993;28:130-6.
72. Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behaviour. *Neuropsychopharmacology* 1999;21(Suppl. 2):99-105.
73. Wetterberg L. The relationship between the pineal gland and the pituitary-adrenal axis in health, endocrine and psychiatric conditions. *Psychoneuroendocrinology* 1983;8:75-80.
74. 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.
75. Ford CV. Somatization and fashionable diagnoses: illness as a way of life. *Scand J Work Environ Health* 1997;23(Suppl. 3):7-16.
76. Meyer-Lindenberg A and Gallhofer B. Somatized depression as a subgroup of fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol* 1998;57(Suppl. 2):92-3.
77. Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *J Rheumatol* 2000;27:212-9.
78. Dinan TG. Noradrenergic and serotonergic abnormalities in depression: stress-induced dysfunction? *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl. 4):14-8.
79. van Praag HM. Faulty cortisol/serotonin interplay. Psychopathological and biological characterisation of a new, hypothetical depression subtype (SeCA depression). *Psychiatry Res* 1996;65:143-57.
80. TurkDC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Interdisciplinary treatment for fibromyalgia syndrome: clinical and statistical significance. *Arthritis Care Res* 1998;13:186-95.