



Universidad de Jaén

TESIS DOCTORAL

FACTORES PSICOSOCIALES EN EL SÍNDROME DE LA FIBROMIALGIA.

Presentada por:

Carmen María Galvez Sánchez.

Dirigida por:

Dr. Gustavo A. Reyes del Paso.



Jaén, 2019.

"Pies para qué os quiero, si tengo alas para volar".

Frida Kahlo.

(Pintora mexicana, 1907-1954)

*"El optimismo es la fe que conduce al éxito. Nada
puede hacerse sin esperanza y confianza".*

Helen Keller.

(Escritora y activista política sorda ciega estadounidense, 1880-1968)

ÍNDICE

Datos Identificativos	1
Autorización.....	2
Agradecimientos	3
Resumen	10
Abstract	18
Índice de Abreviaturas	25
1. Introducción	26
1.1. Dolor Crónico	26
1.2. Síndrome de la Fibromialgia	27
1.2.1. Definición y Principales Síntomas	27
1.2.2. Epidemiología: Prevalencia e Incidencia del Síndrome de la Fibromialgia. Principales costes asociados	31
1.2.3. Hipótesis sobre la Etiopatogenia del Síndrome de la Fibromialgia ...	33
1.2.4. Criterios Diagnósticos del Síndrome de la Fibromialgia	36
1.3. Factores Emocionales y de Personalidad en el Síndrome de la Fibromialgia	39
1.4. Déficit neurocognitivo en el Síndrome de la Fibromialgia	42
1.5. Impacto del Síndrome de la Fibromialgia en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud	44
2. Objetivos	46
3. Estudios	49
3.1. Estudio 1. Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives ...	49

3.2. Estudio 2. The Fibromyalgia´ American Colleague of Rheumatology diagnostic criteria: A critical Review	61
3.3. Estudio 3. Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: Associations with positive and negative affect, alexithymia, pain catastrophizing and self- esteem	98
3.4. Estudio 4. Cognitive deficits in fibromyalgia syndrome are associated with pain responses to low intensity pressure stimulation	113
3.5. Estudio 5. Depression and trait-anxiety mediate the influence of clinical pain on health-related quality of life in fibromyalgia.....	127
3.6. Estudio 6. Pain catastrophizing mediates the negative influence of pain and trait-anxiety on health-related quality of life in fibromyalgia.....	170
3.7. Estudio 7. Reliability, factor structure and predictive validity of the Widespread Pain Index and Symptom Severity scales of the 2010 American Colleague of Rheumatology criteria of fibromyalgia	205
4. Discusión General	245
5. Conclusiones	264
6. Conclusions	270
7. Perspectivas Futuras	275
8. Future Perspectives	278
9. Referencias	281

DATOS IDENTIFICATIVOS

Carmen María Galvez Sánchez.

NIE: Y3669530D.

Licenciada en Psicología. Universidad de la Habana. Cuba. 2011.

Máster Universitario en Investigación e Innovación en Salud, Cuidados y Calidad de Vida. Universidad de Jaén. España. 2014.

Beneficiaria de una Ayuda para la Formación de Profesorado Universitario (FPU) otorgada por el Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (MECD).

Referencia: FPU2014-02808. Universidad de Jaén. España. 2015-2019.

Universidad de Jaén. España.

Departamento de Psicología.

Área de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico.

AUTORIZACIÓN

Gustavo A. Reyes del Paso, Catedrático de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la Universidad de Jaén,

Garantiza que:

La Tesis Doctoral titulada: “Factores Psicosociales en el Síndrome de la Fibromialgia”, realizada por la doctoranda Carmen María Galvez Sánchez, ha sido elaborada bajo su dirección y reúne las condiciones de calidad, originalidad y rigor científico necesarias para que se proceda a su defensa pública de acuerdo con la legislación vigente.

Fdo.: Gustavo A. Reyes del Paso.:



Jaén, 16 de septiembre del 2019.

AGRADECIMIENTOS

Sin dudas este es un momento nostálgico e inmensamente feliz. Se mezclan en este trabajo la añoranza de todos los momentos vividos en estos años de constante estudio y trabajo, con esa dicha de haberlo logrado y de haber conocido a tantas personas maravillosas en este trayecto. Por ello quiero agradecer a todas las personas que me han acompañado en este camino que ha sido el doctorado. De todo corazón: ¡Gracias por acompañarme en este viaje!

Ante todo agradecer a mi Tutor el Dr. Gustavo A. Reyes del Paso por su guía, apoyo incondicional y dedicación. Por ser además de mi mentor, un gran apoyo en todo mi proceso de doctorado y por ser mi ejemplo y mi inspiración. Gracias por su amistad sincera, su consejo preciso y su dirección impecable. Pocas veces tenemos el placer de conocer a personas tan humildes, competentes y sacrificadas como usted. Gracias por ser mi amigo, mi apoyo, mi mentor. Gracias por acompañarme en mi boda y por preocuparse siempre por mí y por mi familia, de la que ya usted es parte. Nunca olvidaré que usted me acompañó en mis momentos más difíciles y siempre me hizo sentir querida y segura. Cada instante durante este proceso, tuve la certeza de que podía contar con usted y siempre le estaré agradecida por ello. No hay palabras de agradecimiento en las que pueda expresar mi profunda admiración, cariño y respeto por usted.

Gracias al Dr. Stefan Duschek, mi tutor durante mi estancia en la UMIT: University for Health Sciences Medical Informatics and Technology, en Hall in Tirol, Austria; por su asesoramiento durante mi estancia pre doctoral, por su valiosa contribución en varios artículos y por su confianza en mí. Gracias por hacerme sentir como en casa, y por su amistad y cariño. Ha sido un verdadero honor trabajar a su lado.

Gracias al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (MECD) por otorgarme una Ayuda para la Formación de Profesorado Universitario (FPU) en la Universidad de Jaén. Gracias por esta oportunidad de disfrutar de la maravillosa experiencia de la docencia y la investigación.

Gracias a la Universidad de Jaén, que ha sido mi hogar en estos últimos años y donde me he sentido parte de ella. Gracias por facilitar todos los medios para que se realizara esta tesis doctoral y por confiar en sus jóvenes investigadores.

Gracias especialmente al Departamento de Psicología de la Universidad de Jaén, sobretodo al Área de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico, por su acogida y apoyo. Gracias por hacerme sentir parte de esta familia y por darme la oportunidad de crecer en compañía de tan magníficos profesionales. Una mención especial a Beatriz López luengo, por su valiosa labor en la coordinación del departamento y por su amistad y apoyo incondicional. Gracias Bea por tu guía en la docencia y por permitirme

compartir contigo la docencia de Psicopatología I. Ha sido un auténtico placer trabajar contigo.

Gracias a las personas que han participado en los diferentes estudios y han hecho posible esta investigación. Especialmente a la Asociación de Fibromialgia de Jaén (AFIXA), porque sin su ayuda no hubiese sido posible realizar estos estudios. Sus socias son un auténtico ejemplo de resiliencia y de superación. Espero que sigamos colaborando y avancemos en el conocimiento y tratamiento de esta enfermedad. Un agradecimiento especial también a todas las mujeres sanas y con artritis reumatoide que participaron en nuestros estudios. Gracias por su generosa colaboración.

Gracias a Casandra por su ayuda en varios artículos y sus consejos durante mi estancia pre doctoral. Gracias también por su amistad. Gracias además a Ana, María González, Juanma y María Fontivedro por su ayuda en los laboratorios de Psicología y por brindarme su amistad sincera.

Gracias a mi abuela Carmen, mi Vivi, que sé que aunque no esté físicamente conmigo, me acompaña su ejemplo y su luz. Gracias porque tú me enseñaste a amar los libros, a creer en mí y a ser una mujer de palabra. Gracias por tu educación y tu amor sin límites. Siempre serás otra madre para mí.

Gracias a mí amada madre María del Carmen, por su amor y su vehemencia. Gracias por tu ejemplo diario de fuerza y fe. Gracias por ser mi guía y mi apoyo. Gracias por esas noches interminables de abrazos y mimos; pero sobre todo

gracias por la educación y los valores que me has inculcado. Gracias por hacerme sentir la hija más amada del mundo y por confiar en mí incondicionalmente. Gracias por ayudarme a estudiar y por no permitirme rendirme nunca. Gracias por sembrar en mí el amor por la ciencia y los libros. Sin dudas tu amor es mi fuerza y mi credo.

Gracias a mí adorado hermano Mario, por su amor y apoyo sin límites. Gracias por creer siempre en mí. Gracias por ser al mismo tiempo mi hermano, mi amigo, mi consejero, mi hijo, mi apoyo, mi cómplice y mi todo. Doy gracias cada día por el privilegio que ha sido verte crecer y convertirte en un hombre maravilloso, lleno de valores y bondad. Gracias por tu infinita generosidad y paciencia, pero sobre todo por tu palabra amiga y tu consejo preciso. Nadie como tú para hacerme sentir protegida. Gracias por tu sabiduría.

Gracias a mi amado esposo Julio Ángel. Gracias por acompañarme en cada etapa del proceso y no rendirte nunca. Gracias por llorar y reír conmigo en cada fase transitada. Eres sin duda un ángel que Dios puso en mi camino para iluminar mi vida. Gracias por dejarme ver en tu mirada la inocencia y la pureza del verdadero amor.

Gracias a mi familia cubana y española por su amor, apoyo y fe en mí. En especial a mi cuñada Chelo, mi sobrina Irene y mi cuñado Balta. Gracias por arroparme en vuestra familia como a una más y por estar siempre a mi lado.

Gracias también a mis tías Mirna, Mimí, Dora, Irene y Tina, por su amor y fe en mí.

Gracias a mis amigos Claudia María, Joan, Lien y Juan Claudio por su preocupación y cariño sincero. Gracias por acompañarme en cada nuevo reto e infundirme ánimos.

Gracias a mis compañeros y compañeras del despacho 017, trinchera de amantes de la ciencia y del mundo académico, una fragua de sueños y metas. Gracias a Teresa Amezcua por su autenticidad, a Pablo por su complicidad y confianza, a María Moreno por su cariño, a Loida por su fe y su magia, a Rocío Donaire por su tesón, a Sonia por su bella locura, a Rocío Linares por su alegría, a Teresa Fernández por su amabilidad, a Gabi por su ingenio, a José Andrés por sus consejos, a Pedro por su sabiduría y su agenda, a María Aranda por su sonrisa, a Marta por su sentido del humor, a Virginia por su mirada dulce y a David por su apoyo. Gracias por dejarme ser parte de esta maravillosa familia científica y por hacer mucho más ameno el proceso. Gracias por su paciencia con mis inagotables ansias de saber. Y sobre todo gracias por demostrarme que la amistad sincera siempre prevalece. Les admiro muchísimo y espero poder contar siempre con vuestra amistad, porque ya mi lealtad y mi alma, están atadas a ustedes.

Gracias a todos y a todas por acompañarme en la realización de este sueño que ha sido el doctorado. Me enamoré de la Psicología con 15 años y desde

entonces he vivido para honrar ese amor. No hay día que pase en el que no me sienta dichosa de haber estudiado una ciencia tan retadora y profunda. Sigo enamorada de la Psicología y le agradezco a ella el haberme permitido descubrirla y crecer en su regazo. ¡Gracias Psicología! Sin dudas, escogería nuevamente ser Psicóloga. ¡Te amo Psicología!

A Vivi,

A mi madre Carmen,

A mi hermano Mario,

A mi esposo Julio Ángel.

RESUMEN

El Síndrome de la Fibromialgia (SFM) es un trastorno de dolor crónico que se caracteriza por la presencia de dolor generalizado y una serie de síntomas acompañantes, tales como depresión, ansiedad, trastornos del sueño, déficits cognitivos y fatiga. Se estima que tiene una prevalencia entre el 2 y el 4% y que afecta mayoritariamente a las mujeres. El SFM está asociado con una reducción severa de la calidad de vida de estos pacientes y diferentes problemas psicosociales. No se conoce suficientemente la etiología del SFM, no obstante, en los modelos actuales la sensibilización central al dolor desempeña un rol clave en la explicación de la génesis del dolor en el SFM.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, el objetivo de la presente tesis doctoral fue: Analizar la interrelación entre los síntomas clínicos y afectivos y su impacto en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) y el rendimiento cognitivo en el SFM. Para cumplir con este objetivo se desarrollaron siete estudios.

El primer estudio consistió en una revisión sobre el impacto psicológico del SFM y las perspectivas actuales en su estudio. Aunque algunos factores (como los eventos vitales negativos, los ambientes estresantes y los traumas físicos o emocionales) pudiesen actuar como factores predisponentes, la etiología del SFM continúa sin conocerse. Existe evidencia de una alta prevalencia de comorbilidades psiquiátricas en el SFM (especialmente depresión, ansiedad, trastorno de la personalidad límite, trastorno de la personalidad obsesivo-compulsiva y síndrome de estrés postraumático) las cuales están asociadas a un peor perfil clínico. También existe evidencia de altos niveles de afecto

negativo, neuroticismo, perfeccionismo, estrés, ira y alexitimia en el SFM. En el SFM, la alta evitación del daño se ha descrito como la principal característica del temperamento y en el carácter destacan la alta auto-trascendencia y los bajos niveles de auto-dirección y cooperación. Además, los pacientes con el SFM tienden a tener una autoimagen e imagen corporal negativas, así como bajos niveles de autoestima y autoeficacia percibida. El SFM reduce el funcionamiento en las esferas física, psicológica y social y tiene también un impacto negativo en el rendimiento cognitivo, las relaciones interpersonales (incluidas la sexualidad y la crianza de los hijos), el trabajo y las actividades de la vida diaria. En algunos casos los pacientes con el SFM muestran ideas suicidas, intentos suicidas y suicidio consumado. Los pacientes con el SFM perciben la enfermedad como un trastorno invisible y estigmatizado y esta percepción negativa dificulta su habilidad para adaptarse a la enfermedad. Es recomendable combinar el tratamiento farmacológico con programas de ejercicio físico e intervenciones psicológicas con el objetivo de mejorar los síntomas clínicos y reducir el impacto negativo del SFM en la calidad de vida relacionada con la salud.

El segundo estudio consistió en una revisión crítica de los criterios diagnósticos de la Fibromialgia propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR). La falta de marcadores objetivos es un problema que se mantiene en la investigación, el manejo clínico y el reconocimiento del SFM. Esta revisión se estructuró de la siguiente forma: Introducción; antecedentes históricos sobre el estudio de la fibromialgia en el que se revisan los primeros estudios y procedimientos diagnósticos, el proceso de desarrollo de los criterios diagnósticos para el SFM propuestos por el ACR en sus versiones de 1990 y

2010; las revisiones de los criterios diagnósticos 2010 ACR SFM; el desarrollo de escalas a partir de los criterios del 2010 y 2011 que podrían contribuir al diagnóstico y la evaluación de la gravedad clínica de la enfermedad, tales como la Escala de estrés polisintomático y el Cuestionario diagnóstico de la fibromialgia; los cambios en la prevalencia y la proporción de sexos con los diferentes criterios diagnósticos; la validez y precisión diagnóstica de los criterios ACR SFM; la cuestión del diagnóstico diferencial y la comorbilidad; y finalmente las principales fortalezas y limitaciones de los criterios ACR SFM. Se concluye que a pesar de los nuevos criterios diagnósticos del SFM (2010, 2011 y 2016), las quejas de los profesionales de la salud y los pacientes sobre la forma de diagnosticar la enfermedad continúan y hay una proporción significativa de pacientes que no cumplen con los criterios diagnósticos a pesar de estar gravemente afectados.

El tercer estudio evaluó la contribución de las variables relacionadas con el afecto (ej., afecto negativo y positivo, autoestima, alexitimia y catastrofización ante el dolor) en los déficits cognitivos en el SFM. Los dominios cognitivos evaluados fueron la velocidad de procesamiento, la atención, la memoria visoespacial y verbal, la flexibilidad cognitiva así como la planificación mental y las habilidades organizativas. Para este propósito participaron en el estudio 67 mujeres con el SFM y 32 mujeres sanas. Los resultados mostraron que las pacientes con el SFM tenían un peor rendimiento cognitivo en todos los dominios cognitivos evaluados, en comparación con las mujeres sanas; además tenían mayores niveles de depresión, ansiedad, afectividad negativa, alexitimia y catastrofización ante el dolor y niveles más bajos de autoestima y afectividad positiva. Los análisis exploratorios de correlación mostraron que el

deterioro en el rendimiento cognitivo estaba asociado a los altos niveles de severidad del dolor, depresión, ansiedad, afectividad negativa, alexitimia y catastrofización ante el dolor y a los bajos niveles de autoestima y afectividad positiva. En los análisis de regresión, la mayor parte del deterioro cognitivo fue explicado por el dolor, la alexitimia, la catastrofización ante el dolor y la baja autoestima. Este estudio corrobora el efecto intrusivo del dolor -previamente estudiado- en el rendimiento cognitivo y sugiere como algo novedoso la relevancia de los factores emocionales en el origen de los déficits cognitivos en esta enfermedad. Esta investigación apoya la idea de que los problemas en la afectividad son un aspecto crucial en el SFM y que las estrategias para mejorar la regulación emocional serían beneficiosas para la terapia psicológica y el manejo adecuado de la enfermedad.

El cuarto estudio investigó -en 42 mujeres con el SFM- la relación entre los déficits cognitivos en el SFM (específicamente en la atención, la memoria visual y verbal, la velocidad de procesamiento de la información, la flexibilidad cognitiva y las habilidades de planificación y organización) y 1) la respuesta al dolor ante la estimulación por presión de baja intensidad ($0.45\text{-}2.25\text{ kg/cm}^2$), 2) las respuestas dolorosas a la estimulación por presión por encima del umbral del dolor (2.70 kg/cm^2), y 3) el umbral del dolor y la tolerancia al dolor como medidas tradicionales de la sensibilidad al dolor. Los resultados mostraron que no se obtuvieron asociaciones estadísticamente significativas entre el rendimiento cognitivo y el umbral y la tolerancia al dolor. Sin embargo, sí se obtuvieron asociaciones inversas estadísticamente significativas entre la intensidad del dolor durante la estimulación por presión y el rendimiento cognitivo en todos los dominios estudiados. La magnitud de estas asociaciones

aumentó en la medida en que disminuía la intensidad del estímulo. De lo anterior se deriva que la experiencia dolorosa durante la estimulación somatosensorial está más relacionada con la atención, la memoria y las funciones ejecutivas en el SFM que las medidas tradicionales de dolor (umbral y tolerancia). Además de que estas respuestas dolorosas a estimulaciones de baja intensidad reflejan la presencia de hiperalgesia y alodinia, que son fenómenos característicos en el SFM y que nos hacen hipotetizar que la sensibilización central al dolor está implicada en los déficits cognitivos en el SFM.

El quinto estudio investigó la relación de la CVRS con parámetros clínicos (dolor, insomnio y fatiga) y variables emocionales (ansiedad y depresión). Ciento cuarenta y cinco mujeres con el SFM y noventa y cuatro mujeres sanas completaron el Cuestionario de Salud SF-36 para evaluar la CVRS, y cuestionarios autoinformados sobre dolor clínico, síntomas de ansiedad y depresión, fatiga e insomnio. Los patrones de asociación fueron evaluados a través de la correlación, la regresión lineal múltiple y el análisis mediacional. Los resultados mostraron que las pacientes con el SFM obtuvieron resultados inferiores a las mujeres sanas con respecto a todas las escalas del SF-36. Los factores clínicos y emocionales estuvieron inversamente relacionados con todas las dimensiones del SF-36 en el SFM. Aunque la depresión fue el predictor global más fuerte de la CVRS (explicando el 36% de su varianza), el dolor clínico y la fatiga fueron los principales predictores del componente físico de la CVRS; y la depresión y la ansiedad rasgo fueron los principales predictores del componente mental de la CVRS. Los resultados del análisis mediacional mostraron que la depresión, la ansiedad rasgo y la fatiga

mediaban el efecto del dolor clínico en la CVRS. Además, la depresión, la ansiedad rasgo y la fatiga se influenciaban mutuamente entre ellas, aumentando sus efectos negativos en las diferentes áreas de la CVRS. Nuestros resultados sugieren que el dolor en el SFM y la pérdida de capacidad funcional relacionada con la enfermedad pueden aumentar la depresión y la ansiedad, agravando los síntomas primarios del SFM y aumentando indirectamente la influencia negativa del dolor en la CVRS. Estos resultados corroboran la necesidad de evaluar y tratar los estados afectivos negativos en el SFM.

El sexto estudio analizó el rol de las estrategias de afrontamiento ante el dolor (en especial la catastrofización) como posibles mediadores de la relación negativa entre el dolor clínico, la ansiedad y la depresión y la CVRS en el SFM. Ciento trece mujeres con el SFM y sesenta y tres mujeres sanas completaron el Cuestionario de Salud SF-36 para evaluar la CVRS, y cuestionarios autoinformados sobre dolor clínico, síntomas de ansiedad y depresión, y estrategias de afrontamiento ante el dolor. Los patrones de asociación fueron evaluados a través de la correlación, la regresión lineal múltiple y el análisis mediacional. Los resultados mostraron que la catastrofización estuvo inversamente relacionada con la función física, la percepción general de salud, la vitalidad, el rol emocional, la salud mental, los componentes generales físico y mental y el índice global de CVRS, explicando un rango de varianza entre el 9 y el 18%. Por el contrario, la distracción cognitiva mostró una asociación positiva con la función física, la percepción general de salud, la vitalidad, el rol emocional, la salud mental, el componente físico general y el índice global de CVRS, explicando un rango de varianza entre el 4 y el 7%. El análisis

mediacional mostró que la catastrofización potencia la influencia negativa del dolor clínico y la ansiedad rasgo en la función física, la percepción general de la salud, la vitalidad, la salud mental y el índice global de CVRS. No se observó un efecto de mediación por parte de la catastrofización ante el dolor en la relación entre la depresión y la CVRS. Todo lo anterior evidencia que la catastrofización ante el dolor desempeña un papel importante mediando la influencia negativa de algunos factores clínicos en la CVRS en el SFM. Estos resultados sugieren la utilidad de las intervenciones cognitivas focalizadas en la reducción de los sesgos cognitivos relacionados con la catastrofización.

El séptimo estudio evaluó la fiabilidad, la estructura factorial y la validez predictiva de las escalas Índice de Dolor Generalizado (IDG) y Severidad de los Síntomas (SS) de los criterios diagnósticos de la Fibromialgia propuestos por el ACR en el 2010. Ciento dos mujeres con el SFM y sesenta y ocho mujeres con artritis reumatoide (AR) fueron evaluadas con el IDG, la SS, el cuestionario McGill de dolor, el Inventario de ansiedad estado-rasgo y el Inventario Beck de depresión. El umbral del dolor, la tolerancia al dolor y la sensibilización central al dolor se midieron mediante algometría de presión. En el SFM, los resultados mostraron que ambas escalas tenían una distribución de frecuencia sesgada hacia la derecha, con la mayoría de las observaciones concentradas en los valores superiores de las escalas. La estructura factorial de ambas escalas no sigue un modelo unifactorial. El IDG se compone de 9 factores subyacentes de localización del dolor y el SS de 4 factores de agregación de síntomas. La consistencia interna (α de Cronbach) fue de .34 para el IDG, .83 para la SS y .82 para IDG + SS. Las puntuaciones de ambas escalas se asociaron positivamente con medidas de dolor clínico, fatiga, insomnio, depresión y

ansiedad, lo que sugiere una validez predictiva aceptable. Sin embargo, el IDG y la SS no se asociaron con la respuesta al dolor evocado o la sensibilización central al dolor. Los criterios ACR 2010 mostraron una sensibilidad del 100% y una especificidad del 81% en la discriminación entre pacientes con el SFM y la AR, siendo el IDG más útil en esa discriminación que la SS. En conclusión, a pesar de sus limitaciones en la fiabilidad, ambas escalas permiten una identificación y diferenciación altamente precisa del SFM. La inclusión de más áreas dolorosas en el IDG y de síntomas adicionales en la SS podría reducir los efectos techo y mejorar la discriminación entre pacientes que difieren en la gravedad de la enfermedad. Además, el uso de valores de corte más altos en ambas escalas podría aumentar la especificidad diagnóstica en muestras españolas.

En resumen, los resultados de la presente tesis doctoral muestran que existe una compleja interrelación entre los factores clínicos, afectivos y cognitivos en el SFM; dónde además de las relaciones lineales previamente estudiadas existen factores subyacentes que median dichas asociaciones. De hecho, los resultados del análisis mediacional mostraron que la depresión, la ansiedad rasgo y la fatiga median el efecto del dolor clínico en la CVRS. También, la depresión, la ansiedad rasgo y la fatiga se influyen mutuamente entre ellas, aumentando sus efectos negativos en las diferentes áreas de la CVRS. Además, resulta necesario continuar perfeccionando los criterios diagnósticos en el SFM para mejorar el diagnóstico y posterior tratamiento de la enfermedad.

ABSTRACT

Fibromyalgia Syndrome (FMS) is a chronic disorder characterized by widespread musculoskeletal pain and accompanying symptoms like depression, anxiety, sleep disturbance, cognitive problems and fatigue. Its prevalence is estimated at 2 to 4 % in the general population; with women being predominantly affected. FMS is associated with a severe reduction of quality of life and psychosocial impairments. While not much is known about the etiology of FMS, current models assume a key role of pain central sensitization in pain genesis in FMS.

Taking the aforementioned into account, the objective of the present doctoral thesis was to analyze the interrelation between clinical and affective symptoms and their impact on Health-Related Quality of Life (HRQOL) and cognitive performance in FMS. To fulfill this objective, seven studies were performed.

The first study consisted in a review about the psychological impact of FMS and current perspectives. Although some factors like negative vital events, stressful environments or physical/emotional traumas may act as predisposing conditions, the etiology of FMS remains unknown. There is evidence of a high prevalence of psychiatric comorbidities in FMS (especially depression, anxiety, borderline personality, obsessive-compulsive personality and post-traumatic stress disorder), which are associated with a worse clinical profile. There is also evidence of high levels of negative affect, neuroticism, perfectionism, stress, anger and alexithymia in FMS patients. High harm avoidance, together with high self-transcendence, low cooperativeness and low self-directedness, have been reported as temperament and character features in FMS patients,

respectively. Additionally, FMS patients tend to have a negative self-image and body image perception, as well as low self-esteem and perceived self-efficacy. FMS reduces functioning in physical, psychological and social spheres, and also has a negative impact on cognitive performance, personal relationships (including sexuality and parenting), work and activities of daily life. In some cases, FMS patients show suicidal ideation, suicide attempts and consummated suicide. FMS patients perceive the illness as a stigmatized and invisible disorder, and this negative perception hinders their ability to adapt to the disease. It is recommended to combine pharmacological treatments with physical exercise programs and psychological interventions in order to improve clinical symptoms and reduce the negative impact of FMS on Health-Related Quality of Life.

The second study performed a critical revision of the Fibromyalgia American College of Rheumatology (ACR) diagnostic criteria. The lack of objective markers has been a persistent problem in FMS research, and in clinical management and social recognition of the disease. A critical revision of the Fibromyalgia American College of Rheumatology diagnostic criteria was performed. This report has been structured as follows: Introduction; historical background of fibromyalgia, including studies proposing and revising the diagnostic criteria; the process of development of the American College of Rheumatology FMS diagnostic criteria (1990 and 2010 versions); revisions of the 2010 ACR FMS diagnostic criteria; the development of scales based on the 2010 and 2011 criteria, which could help diagnosis and evaluation of the clinical severity of the disease, such as the Polysymptomatic Distress Scale and the Fibromyalgia Survey Questionnaire; relationships of prevalence and sex ratio

with the different diagnostic criteria; validity and diagnostic accuracy of the ACR FMS criteria; the issues of differential diagnosis and comorbidity; and the strength and main limitations of the ACR FMS criteria. It is concluded that despite the existence of the 2010, 2011 and 2016 FMS diagnostic criteria, complaints from health professionals and patients regarding the diagnosis of the disease continue, where a significant proportion of patients do not fulfill the criteria despite being severely affected.

The third study evaluated the contribution of affect-related variables (i.e., negative and positive affect, self-esteem, alexithymia and pain catastrophizing) to cognitive impairments in FMS. The assessed cognitive domains were processing speed, attention, visuospatial and verbal memory, and cognitive flexibility, as well as mental planning and organizational skills. For this purpose, 67 female FMS patients and 32 healthy women participated in this study. Results showed that FMS patients showed markedly poorer performance than healthy controls in all of the assessed cognitive domains, in addition to greater levels of depression, anxiety, negative affect, alexithymia and pain catastrophizing, and lower self-esteem and positive affect. In exploratory correlation analysis in the FMS sample, lower cognitive performance was associated with higher pain severity, depression, anxiety, negative affect, alexithymia and pain catastrophizing, as well as lower self-esteem and positive affect. However, in regression analyses, pain, self-esteem, alexithymia, and pain catastrophizing explained the largest portion of the variance in cognitive performance. While interference effects of clinical pain in cognition have been previously described, the present findings suggest that affective factors also substantially contribute to the genesis of cognitive impairments. They support

the notion that affective disturbances form a crucial aspect of FMS pathology, and that strategies aiming to improve emotional regulation may be a beneficial element of psychological therapy in the management of FMS.

The fourth study investigated the association of cognitive performance (specifically in attention, visuospatial and verbal memory, processing speed, cognitive flexibility, mental planning and organizational skills) with 1) pain responses to low intensity pressure stimulation ($0.45\text{--}2.25\text{ kg/cm}^2$), 2) responses to stronger (above-threshold) stimulation (2.70 kg/cm^2), as well as 3) pain threshold and tolerance in 42 women with FMS. While no significant correlations were seen for pain threshold and pain tolerance, inverse associations arose between pain intensity ratings during pressure stimulation and performance in all evaluated cognitive domains. The magnitude of the correlations increased with decreasing stimulus intensity. It may be concluded that pain experience during somatosensory stimulation of low intensity is closer related to attention, memory and executive functions in FMS than the traditional measures of pain threshold and pain tolerance. Considering that pain responses to low intensity stimulation reflect the hyperalgesia and allodynia phenomena characterizing FMS, it may be hypothesized that central pain sensitization is involved in cognitive impairments in the disorder.

The fifth study investigated the relationships of Health-Related Quality of Life (HRQoL) with clinical parameters of FMS (pain, insomnia and fatigue) and affective variables (depression and anxiety). One hundred forty five women with FMS and ninety-four healthy women completed the Short-Form Health Survey (SF-36) to evaluate HRQoL, and self-report questionnaires pertaining to clinical

pain, symptoms of anxiety and depression, fatigue and insomnia. Patterns of associations were assessed by correlation, multiple linear regression, and mediation analyses. Results showed that FMS patients showed lower scores on all SF-36 scales than healthy individuals. Clinical and emotional factors were inversely associated with SF-36 scores. Although depression was the strongest predictor of global HRQoL (explaining 36% of its variance), clinical pain and fatigue were the main predictors of physical components of HRQoL; and depression and trait-anxiety were the main predictors of mental HRQoL components. Results of mediation analysis showed that depression, trait-anxiety and fatigue mediated the effect of clinical pain on HRQoL. Additionally, depression, trait-anxiety and fatigue mutually influenced each other, increasing their negative effects on the different areas of HRQoL. Our results suggest that FMS pain and related functional disability may increase depression and anxiety, in turn aggravating the primary symptoms of FMS and indirectly increasing the negative influence of pain on HRQoL. These results showed the need to evaluate and treat negative affective states in FMS.

The sixth study analyzed the mediating role of pain-coping strategies (especially catastrophizing) in the negative relationships of clinical pain, anxiety, depression and HRQoL in FMS. In total, one hundred thirteen women with FMS and sixty-three healthy women were assessed with respect to HRQoL using the Short-Form Health Survey (SF-36). In addition, participants completed self-report questionnaires to evaluate clinical pain, anxiety, depression and pain coping strategies. Results showed that pain catastrophizing was inversely associated with the physical function, general health perception, vitality, emotional role, mental health, the physical and mental general components and

the global index domains of HRQoL, with the amount of variance explained ranging from 9 to 18%. In contrast, cognitive distraction showed a positive association with the physical function, general health perception, vitality, emotional role, mental health, physical component and global index domains of HRQoL, with the amount of variance explained ranging from 4 to 7%. Mediation analysis showed that catastrophizing potentiates the negative influence of clinical pain and trait-anxiety on the physical function, general health perception, vitality, mental health and global index domains of HRQoL. No mediating effect of pain catastrophizing on the relation between depression and HRQoL was observed. Pain catastrophizing plays a role in mediating the negative influence of certain clinical factors on HRQoL in FMS. Given the predominance of cognitive biases in catastrophizing, it is suggested that cognitive interventions focused on reducing catastrophizing-related biases could be valuable.

The seventh study evaluated the reliability, factor structure and predictive validity of the Widespread Pain Index and Symptom Severity scales of the 2010 ARC criteria of fibromyalgia. In 2010, the ACR proposed new diagnostic criteria for FMS based on two scales: the Widespread Pain Index (WPI) and Symptoms Severity (SS) scale. This study evaluated the reliability, factor structure and predictive validity of the WPI and SS. In total, hundred two women with FMS and sixty-eight women with rheumatic arthritis (RA) completed the WPI, SS, McGill Pain Questionnaire, Trait Anxiety Inventory and Beck Depression Inventory. Pain threshold and tolerance, and a measure of central sensitization to pain, were obtained by pressure algometry. Values on the WPI and SS showed right-skewed frequency distributions in FMS patients, with most of the observations concentrated at the upper end of the scale. Factor analysis did not

reveal single-factor models for either scale; instead, the WPI was composed of nine pain-localization factors and the SS of four factors. The Cronbach's α (i.e., Internal consistency) was .34 for the WPI, .83 for the SS and .82 for the combination of WPI and SS. Scores on both scales correlated positively with measures of clinical pain, fatigue, insomnia, depression and anxiety, supporting their predictive validity. However, the WPI and SS scores were unrelated to pain threshold and tolerance, or central pain sensitization. The 2010 ACR criteria showed 100% sensitivity and 81% specificity in the discrimination between FMS and RA patients, where discrimination was better for WPI than SS. In conclusion, despite their limited reliability, both scales allow for highly accurate identification and differentiation of FMS. The inclusion of more painful areas in the WPI and of additional symptoms in the SS may reduce ceiling effects and improve the discrimination between patients differing in disease severity. In addition, the use of higher cut-off values on both scales may increase the diagnostic specificity in Spanish samples.

To sum up, the results of this doctoral thesis show that there is a complex interrelation between clinical, affective and cognitive factors in the FMS; where apart from linear relationships of symptoms -which have been previously studied- there are underlying factors that mediate these associations. In fact, the results of the mediation analysis showed that depression, trait anxiety and fatigue mediate the effect of clinical pain on HRQoL. In addition, depression, trait anxiety and fatigue mutually influence each other, increasing their negative effects in different areas of HRQL. Furthermore, it is necessary to continue improving the FMS diagnostic criteria to facilitate the diagnosis and subsequent treatment of the disease.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ACR: Colegio Americano de Reumatología (siglas en inglés).
- AR: Artritis Reumatoide.
- CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud.
- DELR: Dolor Evocado Lentamente Repetido.
- EVA: Escala Visual Analógica.
- IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (siglas en inglés).
- IDG: Índice de Dolor Generalizado.
- SER: Sociedad Española de Reumatología.
- SFM: Síndrome de la Fibromialgia.
- SF-36: Cuestionario de Salud SF-36.
- SS: escala de Severidad de los Síntomas.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Dolor Crónico.

El dolor ha sido definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP según sus siglas en inglés) como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de tal daño; que incluye a su vez una dimensión subjetiva (IASP, 2015). El dolor tiene además una naturaleza multidimensional en la que se suelen diferenciar tres dimensiones: la sensorial-discriminativa, la emocional-afectiva y la cognitiva-evaluativa. El dolor puede clasificarse en función de diferentes aspectos, por ejemplo la duración, la causa que lo provoca o la localización anatómica. En función de la duración se puede distinguir entre el dolor agudo, cuando es inferior a 6 meses; o el dolor crónico, si es superior a 6 meses.

El dolor crónico es un grave problema de salud, que tiene una alta comorbilidad con la ansiedad, la depresión, el insomnio y los trastornos cognitivos (Veehof, Oskam, Schreurs y Bohlmeije, 2011). Se calcula que la prevalencia del dolor crónico en Europa es del 19%, y del 17,25% en España (Change Pain, 2013; Torralba, Miquel y Darba, 2014). Estos datos implican que en España más de 7 millones de personas padecen dolor crónico. Unido a lo anterior, es necesario señalar que el estudio Pain in Europe (2006) alertó que el dolor crónico aumentaría con el envejecimiento poblacional, lo que a su vez ocasionará un mayor coste sociosanitario y demandará estrategias más efectivas de prevención, diagnóstico y tratamiento.

El dolor crónico afecta negativamente la calidad de vida de las personas que lo padecen y de sus familiares. Genera además altos gastos sociosanitarios relacionados con su manejo, así como numerosos costes económicos indirectos como resultado de las altas tasas de absentismo, reducción de la productividad laboral, invalidez, etc. (Patel y cols., 2012; SIP, 2017). Debido a todo lo anterior, el dolor crónico ha sido reconocido como un asunto bioético (Christopher, 2011) y diferentes organismos internacionales han declarado la terapia adecuada del dolor como un derecho humano (IASP, 2010; WMA, 2011).

1.2. Síndrome de la Fibromialgia.

1.2.1. Definición y principales síntomas.

El dolor musculoesquelético persistente y generalizado es el síntoma principal del Síndrome de la Fibromialgia (SFM). Su intensidad, cronicidad y las dificultades para manejarlo dificultan el tratamiento del mismo. Además, el dolor aumenta los niveles de ansiedad y depresión, lo que a su vez repercute negativamente en la calidad de vida de estas personas y aumenta su percepción del dolor (Choy y cols., 2010; Martins, Oliveira, Rocha, Foss y Dos Santos, 2011; Rodríguez y Campos, 2013; Turkyilmaz, Kurt, Karkucak y Capkin, 2012). Muchas veces los pacientes describen el dolor como “punzante, constante, o quemante” (Lázaro, Bosch, Torrubia y Baños, 1994; Leavitt, Katz, Golden, Glickman y Layfer, 1986).

Aparte del dolor crónico generalizado, los pacientes usualmente refieren otros síntomas tales como fatiga, insomnio, rigidez matutina, trastornos de ansiedad

y depresión y alteraciones cognitivas (McBeth y Mulvey, 2012; Rodríguez y Campos, 2013).

Se observan habitualmente altos niveles de fatiga en pacientes con el SFM, los cuales empeoran su calidad de vida y rendimiento cognitivo. La fatiga suele ser mayor en las mañanas y está asociada además con los problemas para conciliar un sueño reparador (Aaron, Burke y Buchwald, 2000; Faro y cols., 2014).

Otro factor fisiológico de relevancia y uno de los síntomas más comunes del SFM son las alteraciones del sueño, especialmente el insomnio y sus problemas secundarios (Wolfe y cols., 1990). En el SFM el sueño suele estar fragmentado, con una disminución del sueño lento-profundo, un aumento del número y duración de las vigilias intrasueño, intrusión de ondas alfa en el sueño profundo y una mayor presencia de mioclonias (Besteiro y cols., 2011; Wagner, DiBonaventura, Chandran y Cappelleri, 2012). Algunos estudios han encontrado que los pacientes con peor calidad del sueño presentan puntuaciones de dolor clínico significativamente mayores, así como una asociación positiva entre la calidad del sueño y el umbral doloroso en el SFM (Besteiro y cols., 2011).

La ansiedad y la depresión son también características del SFM y producen un mayor grado de incapacidad, sentimientos de culpa, dificultades para concentrarse, cambios bruscos en el peso, insomnio y pensamientos negativos recurrentes (Alpay y Cassem, 2000; Thieme, Turk y Flor, 2004). Diferentes autores afirman que en el SFM el coste emocional y económico es mayor

cuando están presentes estas comorbilidades (Bateman y cols., 2016). No obstante, es un tema en debate si se trata de comorbilidades o si son síntomas producidos por el dolor crónico (Alpay y Cassem, 2000).

Existen también una gran variedad de síntomas que suelen acompañar al SFM, destacándose los mareos y vértigos (Bennett, 2005), el incremento de la frecuencia urinaria (Wallace, 2005), los síntomas temporomandibulares (Balasubramaniam y cols., 2007), la intolerancia al frío (Yunus, 2005), la alteración de los hábitos intestinales (Kurland, Coyle, Winkler y Zable, 2006), las cefaleas tensionales (Yunus, 2005), la hipersensibilidad al calor, al frío y al estrés (De Roa, Paris, Poindessous, Maillet y Héron, 2018), la sensibilidad en la córnea y las quejas de molestias y dolor ocular (Aykut y cols., 2018) y la pérdida de audición (Kapusuz, Balbaloğlu, Özkırış y Saydam, 2017), entre otros.

Varios autores han confirmado la existencia de una serie de factores que parecen modular los síntomas del SFM. Dentro de los factores que agravan la sintomatología se encuentran el frío, el estrés, la sobrecarga de trabajo profesional o doméstico, el ruido ambiental, la obesidad y el tabaco (Aparicio, Ortega, Heredia, Carbonell-Baeza y Delgado-Fernández, 2011; Boulware, Schmid y Baron, 1990; Pamuk, Dönmez y Cakir, 2009).

El origen del término “fibromialgia” proviene del latín “fibro”, que significa tejido fibroso; del griego “mio”, que significa músculo y “algia”, dolor. Se estima que desde el siglo XVI se comenzó a estudiar el SFM, aunque no se denominaba con este término. Durante su estudio recibió diferentes denominaciones, tales

como reumatismo muscular, fibrositis, fibromiopatía, reumatismo psicogénico, miastenia, o neurastenia (Beard, 1869; Boland, 1947; Gowers, 1904; Helleday, 1986; Murray, 1929). Se considera que la primera descripción del SFM como enfermedad la hizo Guillaume de Baillou en el 1642 usando el término reumatismo muscular (Baillou, 1642).

El término “fibrositis” fue acuñado por William R. Gowers en 1904. En 1904, R. Stockman estableció los fundamentos patológicos para la teoría de la inflamación del tejido fibroso de Gowers. Algunos autores afirman que estos primeros usos del término fibrositis no podrían considerarse como un sinónimo o antecedente directo del término fibromialgia al estar ligados a respuestas inflamatorias (Vidal, 2015).

En ausencia de hallazgos que justificasen la sintomatología, E.W. Boland (1947) propuso un cambio de concepto e introdujo el término “reumatismo psicógeno”, definiéndolo como la expresión musculoesquelética de desórdenes funcionales, estados de tensión, o psiconeurosis. Posteriormente, entre otros aportes relevantes para el conocimiento del SFM, W. Graham (1953) reintrodujo el término “fibrositis”, pero esta vez conceptualizado como un síndrome de dolor en ausencia de una enfermedad orgánica específica; siendo considerado este uso del término fibrositis como un antecedente directo del SFM. E.F. Traut (1968), de acuerdo con el concepto que hoy entendemos del SFM, describió la “fibrositis muscular” o “reumatismo no articular” como un síndrome constituido por dolor generalizado, cansancio, trastornos del sueño y dolor a la palpación en áreas gatillo.

En 1976, el médico estadounidense Philip Khaler Hench acuñó el término fibromialgia, en inglés. Sin embargo no fue hasta el 1981 que la comunidad médica aceptó esta enfermedad bajo el término “fibrositis” o “fibromialgia” (Yunus, Masi, Calabro, Miller y Feigenbaum, 1981). En 1987, la Asociación Médica Americana aceptó el SFM como una enfermedad real. Poco después y como consecuencia de este reconocimiento, el Colegio Americano de Reumatología (ACR según sus siglas en inglés) creó un comité para establecer los criterios diagnósticos de este trastorno. En un inicio se referían a ella como síndrome y posteriormente algunos autores se refieren a ella como fibromialgia (Wolfe y cols., 1990) o cómo síndrome (Wolfe y cols., 2010). En la presente tesis doctoral se hará referencia a la fibromialgia como un síndrome debido al conjunto de síntomas y signos que la integran (Wolfe y cols., 2010). (*Véase el Estudio 2 para una revisión de este tema*).

1.2.2. Epidemiología: Prevalencia e incidencia del Síndrome de la Fibromialgia. Principales costes asociados.

El SFM es un trastorno de dolor crónico complejo que afecta entre el 0,25 y el 5% de la población mundial, siendo 10 veces más frecuente en mujeres que en hombres (Wolfe y cols., 2010). El estudio EPISER 2016, publicado en el 2019, confirma que la prevalencia del SFM en España está alrededor del 2.45%. Este es un estudio muy importante llevado a cabo por la Sociedad Española de Reumatología (SER), que no se había vuelto a realizar desde el año 2000 y que ha permitido conocer datos más recientes de la prevalencia de las enfermedades reumáticas musculoesqueléticas y autoinmunes sistémicas en España (SER, 2019). Otros autores han señalado que la prevalencia del SFM

en las consultas de atención primaria se encuentra entre el 5% y el 8%, mientras que en los servicios de reumatología la prevalencia está entre el 10% y el 20% (Carmona y cols., 2001; Gamero Ruiz, Gabriel Sánchez, Carbonell Abello, Tornero Molina y Sánchez-Magro, 2005).

Diferentes estudios también han confirmado la prevalencia del SFM asociado o como comorbilidad en otras enfermedades. Por ejemplo, se calcula que la prevalencia del SFM en la Artritis Reumatoide es del 10 al 20% (Coury y cols., 2009), en la Espondilitis Anquilosante es del 15 al 25% (Azevedo, Paiva, Felipe y Moreira, 2010) y en la Migraña Crónica está entre el 11,7 y el 22,2% (De Tommaso y cols., 2009).

El SFM implica altos costes personales, familiares y económicos. En lo personal genera discapacidad y dependencia de la familia para la realización de las tareas diarias, lo que a su vez causa estrés y malestar en las personas que lo padecen y sus familiares; así como sentimientos de culpa y frustración en los pacientes. Además de que muchos pacientes se ven incapacitados para ir a trabajar y esto empeora la situación económica propia y la de la familia (Busse y cols., 2013).

Con respecto a los costes socioeconómicos, el SFM conlleva altos gastos para el sistema sociosanitario, ya que estos pacientes acuden más a consulta (tanto a la de medicina general como a la de las diferentes especialidades médicas) y necesitan más prescripciones y pruebas (especialmente pruebas de neuroimagen y de laboratorio) que el resto de la población (Busse y cols., 2013). Se estima que antes de obtener el diagnóstico correcto tienen el doble

de visitas al médico general y el doble de prescripciones en comparación con otros trastornos (Hughes, Martinez, Myon, Taïeb y Wessely, 2006). Algunos estudios revelan que los gastos de los pacientes con el SFM ascienden a 5945\$ (Robinson y cols., 2003) o 7.813€ (Boonen y cols., 2005). En el caso de España, se estima que la fibromialgia provoca un gasto de 10.000€ por paciente al año (SED, 2009).

También en el plano laboral existen costes económicos producidos por las ausencias laborales, las reducciones de jornadas, el descenso del rendimiento laboral y la consecuente pérdida de productividad (Hughes y cols., 2006). En España el 66% de los costes de este trastorno se enmarcan dentro de los costes indirectos debido al impacto del SFM en el trabajo (SED, 2009).

1.2.3. Hipótesis sobre la etiopatogenia del Síndrome de la Fibromialgia.

La etiología del SFM es aún desconocida, siendo un trastorno de naturaleza biopsicosocial y multifactorial, en el que intervienen de forma interactiva numerosos factores como la predisposición genética, factores endocrinos, eventos vitales estresantes, traumatismos físicos, insomnio, etc. Es además una patología de la que no existe en la actualidad ninguna prueba clínica objetiva que permita confirmar su diagnóstico (Choy, 2015; Hooten y cols., 2013; Moyano, Kilstein y de Miguel, 2014; Okifuji y Hare, 2013).

En cuanto a la etiología o factores de riesgo del SFM, existen diferentes hipótesis. Algunos autores consideran que pueden existir influencias genéticas en el SFM, aunque no se conocen los genes específicos. No obstante, señalan que debe tratarse de una influencia poligenética y las investigaciones se han

centrado en el antígeno HLA clase I y II (ej., el DR4) y los polimorfismos relacionados con la recaptación de 5-hidroxitriptamina (o serotonina, 5-HTT) cómo el 5-HTTLPR, o los asociados a los sistemas catecolaminérgico y serotoninérgico como el catecol O-Metiltransferasa (Arnold y cols., 2004; Buskila y Sarzi-Puttini, 2006). Otros autores sin embargo señalan un posible origen neurológico del SFM, basado en el descubrimiento de menor densidad o neuropatía periférica en fibras pequeñas (Farhad y Oaklander, 2018; Martínez-Lavín, 2018) (*Véase el Estudio 1 para una revisión de este tema*).

Una de las hipótesis que ha recibido mayor apoyo es la existencia de un proceso de sensibilización central al dolor y de deficiencias en los mecanismos endógenos inhibitorios del dolor (Henriksson y Mense, 1994; Kosek y Hansson, 1997; Lautenbacher y Rollman, 1997). Estas deficiencias se corroboran en el hecho de que los neurotransmisores involucrados en la inhibición descendente del dolor (ej., la serotonina o la noradrenalina) muestran niveles anormalmente bajos en el SFM (Millan, 2002; Russell, Vaeroy, Javors y Nyberg, 1992). Igualmente, se constata un funcionamiento inadecuado de las vías inhibitorias mediadas por la actividad de los opioides endógenos en el SFM (Julien, Goffaux, Arsenault y Marchand, 2005). Así cómo un incremento en los neurotransmisores implicados en la facilitación nociceptiva tales como la Sustancia P (Russell y cols., 1994). Además, la sensibilización central impide que ocurra la inhibición que normalmente ejercen las fibras A β -responsables de la conducción de la información sensorial- (Woolf y Doubell, 1994), sobre las vías nociceptivas A δ y C (Coderre, Katz, Vaccarino y Melzack, 1993; Scholz y Woolf, 2002).

La sensibilización central al dolor implica una hiperexcitabilidad y excesiva eficacia sináptica en las neuronas del Sistema Nervioso Central (SNC) involucradas en el procesamiento sensorial y nociceptivo (Clauw, 2015; Mendell y Wall, 1965; Woolf y Salter, 2000). Esta amplificación del dolor a nivel central se debe a que las vías aferentes (ascendentes) están hiperexcitadas (Gebhart, 2004; Urban y Gebhart, 1999) y las vías eferentes (descendentes) anti-nociceptivas están inhibidas (Julien y cols., 2005; Price y Staud, 2005), por lo que no pueden inhibir la señal dolorosa (Staud, Koo, Robinson y Price, 2007).

Esta hipótesis es apoyada también por los menores umbrales y tolerancia al dolor encontrados en el SFM, la existencia de hiperalgesia y alodinia y las mayores respuestas de activación cerebral encontradas en la “neuromatriz del dolor” ante la evocación experimental del dolor. La alodinia se define como la sensación de dolor causada por estímulos no dolorosos, mientras que la hiperalgesia consiste en una respuesta exagerada ante un estímulo doloroso (Gracely, Petzke, Wolf y Clauw, 2002; Reyes del Paso, Garrido, Pulgar y Duschek, 2011) Véase *Figura 1*.

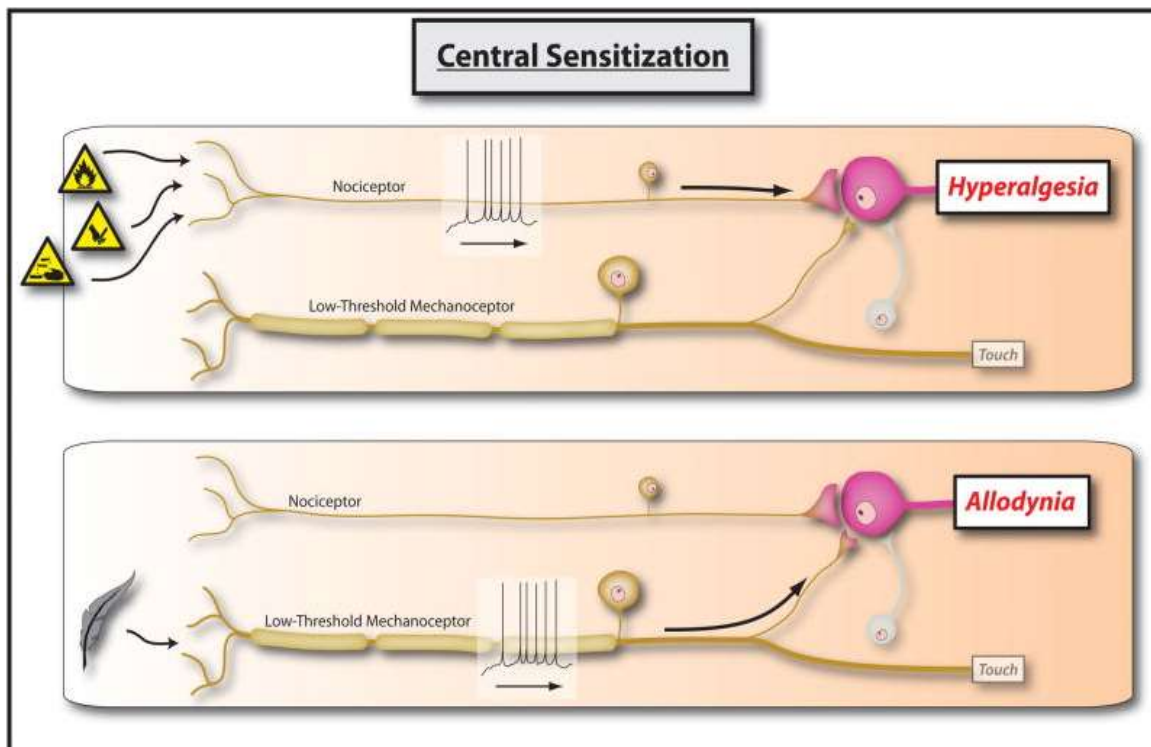


Figura 1. Proceso de Hiperalgnesia y Alodinia (Woolf, 2011).

1.2.4. Criterios diagn3sticos del S3ndrome de la Fibromialgia.

La naturaleza subjetiva de los s3ntomas del SFM, junto con la inexistencia de marcadores objetivos a los que recurrir durante el diagn3stico, ha favorecido un debate acerca de la legitimidad m3dica de este trastorno (Choy y cols., 2010; Hooten y cols., 2013; Moyano y cols., 2014; Okifuji y Hare, 2013); lo que repercute negativamente en las personas que padecen el SFM. De hecho, varios estudios corroboran que las personas con el SFM muchas veces experimentan malestar al sentir que viven con una enfermedad invisible, incomprendida y estigmatizada (S3derberg y Lundman, 2001).

El Colegio Americano de Reumatolog3a (ACR) estableci3 en 1990 los primeros criterios diagn3sticos del SFM. Era necesario que existiera una historia de dolor

generalizado durante al menos 3 meses, presente en alguna región del esqueleto axial, y en al menos 3 de los 4 cuadrantes corporales. En estos criterios se evaluaba el dolor mediante algometría de presión en 18 puntos sensibles localizados bilateralmente, debiéndose obtener respuesta dolorosa en 11 de estos puntos para realizar el diagnóstico (Wolfe y cols., 1990). Los puntos dolorosos son áreas anatómicas específicas y constantes, en las cuales se puede evocar el dolor a través de la palpación. Estos puntos estaban situados de la siguiente forma (Boulware y cols., 1990):

- Occipucio: en la intersección del músculo suboccipital (1-2).
- Cervical inferior: en la cara anterior de los espacios intertransversos entre las vértebras C5-C7 (3-4).
- Trapecio: en el punto medio del borde superior (5-6).
- Supraespinoso: en el punto de origen supraescapular del borde medio (7-8).
- Segunda costilla: en las segundas articulaciones osteocondrales (9-10).
- Epicóndilo lateral: 2 cm distal a los epicóndilos (el relieve óseo del húmero donde se originan los músculos extensores del antebrazo) (11- 12).
- Glúteo: en los cuadrantes superiores externos de las nalgas y pliegues anteriores del músculo (13-14).
- Trocánter mayor: posterior a la protuberancia trocantérica (15-16).
- Rodilla: en la almohadilla medial de grasa cerca de la articulación (músculos en la cara interna de la tibia) (17-18).

Estos criterios han sido ampliamente criticados por la dificultad de usar la algometría en los servicios primarios de salud, las valoraciones de dolor

evocado por la algometría se asocian muy pobremente y no predicen los informes de dolor clínico, y la valoración categorial de la fibromialgia como un trastorno de “todo o nada”, etc. (Okifuji et al., 1997; Wolfe et al., 2010, 2015; Wolfe y Häuser, 2011). Otra crítica es que las variables emocionales (ej., ansiedad, depresión) pese a ser un factor muy relevante en el SFM (Reyes del Paso, Pulgar, Duschek y Garrido, 2012; van Middendorp y cols., 2008); tampoco eran evaluadas en estos criterios, por la complejidad de su evaluación en la atención primaria. Por todo lo anterior estos criterios no lograron responder a las demandas de los profesionales sanitarios ni de los pacientes.

En el 2010 se realiza una nueva propuesta del ACR que plantea el SFM como un continuo dónde debe medirse su severidad (escala de Severidad de los Síntomas, SS) y la intensidad del dolor (Índice de Dolor Generalizado: IDG) sin necesidad de evaluar los engorrosos puntos sensible. Para el diagnóstico de la Fibromialgia se debe cumplir una de estas dos condiciones: un IDG ≥ 7 y SS ≥ 5 o un IDG entre 3 y 6 y SS ≥ 9 . Al igual que en el 1990, es necesario que los síntomas estén presentes de modo continuo durante al menos tres meses. Una limitación de estos criterios es que se necesita un profesional de medicina para evaluar estos síntomas (Wolfe y cols., 2016).

En el 2011, Wolfe y cols. revisaron y modificaron los criterios diagnósticos del ACR 2010 para facilitar el uso de los mismos en estudios epidemiológicos o comunitarios, pero no para ser utilizados como método de autodiagnóstico en el contexto clínico (Wolfe y cols., 2011). En el 2016 se revisaron nuevamente los criterios 2010 y 2011 señalándose dentro de sus principales limitaciones la falta de claridad en el diagnóstico del SFM en presencia de otras

enfermedades, su lenguaje poco preciso y la falta de validez y fiabilidad en determinados contextos clínicos; no así en los de investigación (Wolfe y cols., 2016). A pesar de estos nuevos criterios diagnósticos (2010, 2011 y 2016) y sus revisiones, las quejas de los profesionales sobre la forma de diagnosticar el SFM no han cesado y existen pacientes que no pueden ser diagnosticados por los mismos. (*Véase el Estudio 2 para una revisión de este tema*).

1.3. Factores emocionales y de personalidad en el Síndrome de la Fibromialgia.

Los aspectos emocionales también desempeñan un rol relevante dentro del SFM, el cual se ha asociado con una alta afectividad negativa (Finan, Zautra y Davis, 2009; Malin y Littlejohn, 2013; Watson, Clark y Tellegent, 1988). La afectividad negativa (ej., ansiedad, depresión, catastrofización ante el dolor, alexitimia, etc.) aumenta la intensidad y gravedad de los síntomas en el SFM empeorando la calidad de vida de estos pacientes (Finan y cols., 2009; Zautra y cols., 2005).

Diferentes estudios han corroborado la existencia de ansiedad y depresión en el SFM, estando ambas dentro de las comorbilidades emocionales más frecuentes en este trastorno (Gowans, Dehueck y Abbey, 2002; Munguía-Izquierdo, Legaz-Arrese, Moliner-Urdiales y Reverter-Masia, 2008; Robinson y cols., 2010; Thieme y cols., 2004).

La catastrofización es un mecanismo negativo de afrontamiento, que en el contexto del dolor puede ser conceptualizado como una orientación exageradamente negativa al dolor, que provoca miedo, incomodidad,

preocupación e impotencia, y comprende tres dimensiones principales: magnificación, impotencia y rumiación (Sullivan y cols., 2001). La catastrofización dificulta las rutinas de autocuidado (Ovayolu N, Ovayolu O y Karadag, 2011) y está muy relacionada con el dolor y la incapacidad física en el dolor crónico en general, incluido el SFM (García-Campayo y cols., 2008; Rodero, García-Campayo, Casanueva y Buriel, 2009). La catastrofización también se ha relacionado con altos niveles de estrés (García-Campayo y cols., 2008; Martin y cols., 1996), autopercepciones negativas (van Wilgen, van Ittersum, Kaptein y van Wijhe, 2008) y miedo al dolor (Almansa, Sánchez, Miró, Medina y Lami, 2011). Se considera que la catastrofización puede ser un factor relevante en el desarrollo y mantenimiento del dolor crónico (Keefe, Rumble, Scipio, Giordano y Perri, 2004; Peters, Vlaeyen y van Drunen, 2000) y en el caso concreto del SFM, donde se ha observado que la catastrofización está asociada a una mayor pérdida de funcionalidad y un aumento de la cronicidad (Edwards, Bingham, Bathon y Haythornthwaite, 2006; Rodero y cols., 2009; Toth, Brady y Hatfield, 2014; van Wilgen y cols., 2008), deterioro de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) (Börsbo, Gerdle y Peolsson, 2010; Burckhardt, Clark, O'Reilly y Bennett, 1997) y a un mayor uso de los recursos sociosanitarios (ej., mayor número de visitas a los centros de salud y de consumo de analgésicos) lo que aumenta los costes del SFM (Edwards y cols., 2006; Gracely y cols., 2004).

La alexitimia se puede conceptualizar como un rasgo de personalidad relacionado con los déficits en el procesamiento cognitivo de las emociones que implica una falta de conciencia emocional, dificultades para identificar y

comunicar los sentimientos y un estilo de pensamiento orientado externamente (Bagby, Taylor y Parker, 1994; Bagby, Taylor, Parker y Dickens, 2006). Varios estudios han mostrado niveles notablemente más altos de alexitimia en el SFM, asociándose con un aumento de la gravedad del dolor y la discapacidad, así como una reducción en la CVRS (Castelli y cols., 2012; Martínez y cols., 2014; Montoro, Reyes del Paso y Duschek, 2016).

Con respecto a las características de personalidad en el SFM, existe aún un debate sobre si existen o no características de personalidad propias de este trastorno (Johannsonn, 1993; Malin y Littlejohn, 2012). Además, algunos estudios señalan la presencia de trastornos de personalidad en el SFM tales como el trastorno de personalidad obsesivo-compulsiva (Hellström, Bullington, Karlsson, Lindqvist y Mattsson, 1999; Uguz y cols., 2010), trastorno de personalidad límite (Alciati y cols., 2012), trastorno de personalidad evitativa (Fu, Gamble, Siddiqui y Schwartz, 2015; Gumà-Uriel y cols., 2016), y trastorno de personalidad histriónica (Uguz y cols., 2010). Sobre la base del Modelo Psicobiológico de Personalidad de Cloninger, la principal característica del temperamento en el SFM parece ser la alta evitación del daño; y en el carácter destacan la alta auto-trascendencia y los bajos niveles de auto-dirección y cooperación (Balbaloglu y cols., 2018; Garcia-Fontanals y cols., 2018; Gencay-Can y Can, 2012).

La autoestima es un componente del autoconcepto que se define como el conjunto de pensamientos y sentimientos de un individuo sobre su propio valor e importancia, lo que conlleva a una actitud global positiva o negativa hacia uno mismo (Rosenberg, 1965). En este sentido, se ha constatado un deterioro de la

autoestima y la autoeficacia en pacientes con el SFM (Garaigordobil, 2013; Michielsen, Van Houdenhove, Leirs, Vandebroek y Onghena, 2006; Miró, Martínez, Sánchez, Prados y Medina, 2011; Peñacoba-Puente y cols., 2015), lo que parece influir negativamente en el rendimiento cognitivo de estos pacientes (Galvez-Sánchez, Reyes del Paso y Duschek, 2018).

1.4. Déficit neurocognitivo en el Síndrome de la Fibromialgia.

Muchos pacientes con el SFM se quejan de problemas cognitivos, en especial de dificultades en la atención, la memoria, la concentración y una reducción en la velocidad de procesamiento; problemas que son conocidos como “fibro fog” y afectan el funcionamiento diario de estos pacientes y su calidad de vida (Arnold y cols., 2008; Glass, Park, Minear y Crofford, 2005; Katz, Heard, Mills y Leavitt, 2004; Williams, Clauw y Glass, 2011).

Numerosos estudios han corroborado que las personas que padecen el SFM suelen tener menor rendimiento cognitivo que los participantes sanos en tareas que miden la atención y las funciones de la memoria (Bar-On Kalfon, Gal, Shorer y Ablin, 2016; Dick, Verrier, Harker y Rashid, 2008; Duschek, Werner, Winkelmann y Wankner, 2013; Montoro, Duschek, Muñoz Ladrón de Guevara, Fernández-Serrano y Reyes del Paso, 2015) y la velocidad de procesamiento cognitivo (Bar-On Kalfon y cols., 2016; Cherry y cols., 2014; Reyes del Paso, Montoro y Duschek, 2015; Veldhuijzen, Sondaal y Oosterman, 2012). Los déficits también se han constatado en dominios cognitivos superiores, incluidas las habilidades de planificación (Cherry y cols., 2014), toma de decisiones (Walteros y cols., 2011), pensamiento abstracto (Verdejo-García, López-

Torrecillas, Calandre, Delgado-Rodríguez y Bechara, 2009), flexibilidad cognitiva (Gelonch, Garolera, Valls, Rosselló y Pifarré, 2016), procesamiento aritmético (Reyes del Paso y cols., 2012) y habilidades relacionadas con el lenguaje (Bennett y cols., 2009; Leavitt y Katz, 2008; Park, Glass, Minear y Crofford, 2001).

Actualmente se continúa investigando sobre los posibles factores causales de estos déficits cognitivos en el SFM. La mayoría de los autores consideran al dolor como el factor explicativo fundamental. Las investigaciones corroboran que existen correlaciones positivas entre la gravedad del dolor clínico y la magnitud del deterioro cognitivo, señalando como posible causa la interferencia del procesamiento nociceptivo en el procesamiento cognitivo (Duschek y cols., 2013; Montoro y cols., 2015; Munguía-Izquierdo y cols., 2008; Reyes del Paso y cols., 2012; Weiss, Winkelmann y Duschek, 2013). A nivel teórico y empírico se ha confirmado también el impacto de los estados de ánimo negativos en la cognición (Eysenck, Derakshan, Santos y Calvo, 2007; Snyder, 2013). En esta misma línea, varios estudios han demostrado un mayor déficit cognitivo en pacientes con el SFM que tenían síntomas graves de depresión y ansiedad (Gelonch y cols., 2016; Gelonch, Garolera, Valls, Rosselló y Pifarré, 2017; Hassett y cols., 2008; Munguía-Izquierdo y cols., 2008). La alexitimia y la catastrofización ante el dolor también parece que pueden interferir con el procesamiento atencional óptimo, pudiendo contribuir a alteraciones en las funciones cognitivas superiores (Crombez, Eccleston, Baeyens y Eelen, 1998; Keefe, Taylor, Parker y Bagby, 2017; Montoro y cols., 2016; Schütze R, Rees, Preece y Schütze M, 2010).

1.5. Impacto del Síndrome de la Fibromialgia en la calidad de vida relacionada con la salud.

Desde un enfoque global, inclusivo y multidisciplinario de la salud, la CVRS se define como la evaluación individual de la salud y el nivel de funcionamiento adaptativo en las actividades cotidianas, incluidas las funciones físicas, psicológicas y sociales (Schwartzmann, 2003).

El SFM tiene un impacto negativo en la CVRS, tal y como han corroborado diferentes estudios (Arnold y cols., 2008; Jeong-Won y cols., 2017). Además, el deterioro en la CVRS en el SFM parece ser independiente de la presencia de comorbilidades (Andréll y cols., 2014; Jeong-Won y cols., 2017; Perrot, Vicaut, Servant y Ravaud, 2011). El SFM reduce notablemente el funcionamiento percibido en las esferas física, psicológica y social, y tiene un impacto negativo en las relaciones personales, la crianza de los hijos, el trabajo, las actividades de la vida diaria, la salud mental y las relaciones sociales (Freitas, Andrade, Spyrides, Micussi y Sousa, 2017; Karper, 2016; Neuprez y Crielaard, 2017). A su vez estas limitaciones en la CVRS pueden conducir a problemas económicos y/o laborales y dificultades en las relaciones interpersonales (Cabo-Meseguer, Cerdá-Olmedo y Trillo-Mata, 2017; Marques, Santo, Berssaneti, Matsutani y Yuan, 2017).

Diferentes investigaciones se han centrado en los posibles factores explicativos del deterioro de la CVRS en el SFM. El dolor clínico -sobre todo su intensidad- ha sido considerado uno de los factores que más deteriora la calidad de vida de estos pacientes, por las dificultades que ocasiona en el manejo de la

enfermedad (Choy y cols., 2010; Martins y cols., 2011; Rodríguez y Campos, 2013; Turkyilmaz y cols., 2012). Los factores emocionales (especialmente la ansiedad y la depresión) también parecen contribuir a los problemas en la CVRS (Perrot y cols., 2011; Turkyilmaz y cols., 2012). Las dificultades del sueño, sobre todo el insomnio y el consecuente despertar cansado, también provocan un deterioro notable en la CVRS y empeoran el estado general de salud (D'Aoust y cols., 2017; Turkyilmaz y cols., 2012; Wagner y cols., 2012). Véase *Figura 2*.

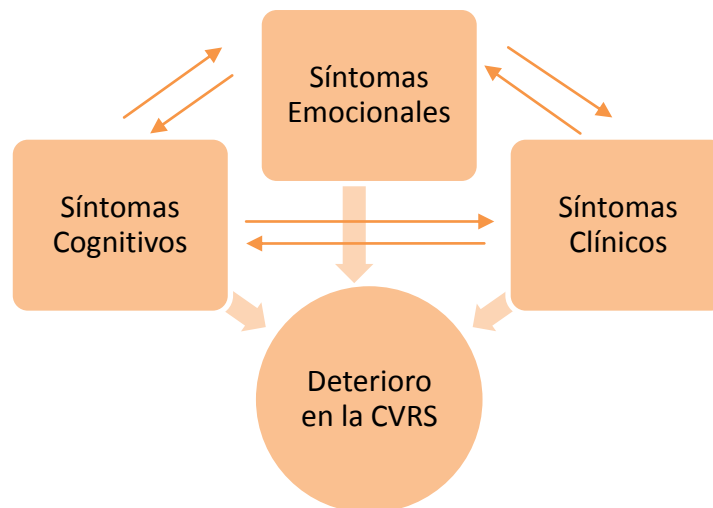


Figura 2. Interrelación e impacto de los factores clínicos, emocionales y cognitivos en la CVRS en el SFM.

2. OBJETIVOS

Objetivo General:

Analizar la interrelación entre los síntomas clínicos y afectivos y su impacto en la CVRS y el rendimiento cognitivo en el SFM.

Objetivos Específicos:

1. Realizar una revisión y puesta al día sobre el impacto psicológico del SFM, las perspectivas actuales en su estudio y el surgimiento y desarrollo de sus criterios diagnósticos.
2. Evaluar en el SFM la relación entre el afecto positivo y negativo, la alexitimia, la catastrofización ante el dolor y la autoestima con el rendimiento cognitivo. Se estudiarán específicamente las siguientes áreas: velocidad de procesamiento, atención, memoria visual y visoespacial, flexibilidad cognitiva, planificación mental y habilidades organizativas. Adicionalmente también se comparará el rendimiento cognitivo de personas con Fibromialgia con personas sanas que no padecen este trastorno.
3. Analizar la relación entre los déficits cognitivos en el SFM (específicamente en atención, memoria visual y verbal, velocidad de procesamiento, flexibilidad cognitiva y habilidades de planificación y organización) y 1) las respuestas dolorosas a estimulación por presión de baja intensidad como indicadoras de hiperalgesia y alodinia y 2) el umbral y tolerancia al dolor como medidas tradicionales de sensibilidad al dolor.

4. Evaluar la relación entre los síntomas clínicos (dolor, insomnio y fatiga) y afectivos (depresión y ansiedad) y la CVRS en el SFM. Adicionalmente, también se analizará la influencia de las comorbilidades psiquiátricas (trastornos de ansiedad y estado de ánimo) y el uso de medicación en la CVRS en el SFM.
5. Analizar el papel de la catastrofización como posible factor mediador de la relación entre el nivel de dolor clínico y las variables afectivo-emocionales (por ejemplo ansiedad y depresión) y la CVRS en el SFM.
6. Evaluar la fiabilidad y validez predictiva de las escalas Índice de Dolor Generalizado (IDG) y Severidad de los Síntomas (SS) de los criterios diagnósticos del SFM propuestos por el ACR en el 2010, a través de: (a) Estimación de la distribución de frecuencias de las puntuaciones IDG y SS en pacientes con SFM y una muestra de pacientes con Artritis Reumatoide (AR), como un síndrome de dolor crónico de origen periférico. (b) Evaluación de la estructura factorial del IDG y la SS. (c) Evaluación de la consistencia interna del IDG y la SS. (d) Evaluación de la validez predictiva del IDG y la SS con respecto a los síntomas centrales del SFM. (e) Estimación de las asociaciones entre las puntuaciones del IDG y la SS, las medidas de dolor evocado (umbral del dolor y tolerancia al dolor) y un marcador de sensibilización central al dolor. (f) Evaluación de la precisión diagnóstica de los criterios ACR 2010 y las puntuaciones IDG y SS para diferenciar entre pacientes con el SFM y AR.

En la presente Tesis Doctoral el Estudio 1 y 2 han dado respuesta al 1^{er} objetivo específico. El Estudio 3 ha respondido al 2^{do} objetivo específico. El Estudio 4 ha dado respuesta al 3^{er} objetivo específico. El Estudio 5 ha

respondido al 4^{to} objetivo específico. El Estudio 6 ha dado respuesta al 5^{to} objetivo específico. El Estudio 7 ha dado respuesta al 6^{to} objetivo específico.

3. ESTUDIOS

ESTUDIO 1.

Galvez-Sánchez, C. M., Duschek, S., & Reyes Del Paso, G. A. (2019). Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychology research and behavior management*, 12, 117–127. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S178240>

ESTUDIO 2.

Galvez-Sánchez, C. M., & Reyes Del Paso, G. A. (2020). Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *Journal of clinical medicine*, 9(4), 1219. <https://doi.org/10.3390/jcm9041219>

ESTUDIO 3.

Galvez-Sánchez, C. M., Reyes Del Paso, G. A., & Duschek, S. (2018). Cognitive Impairments in Fibromyalgia Syndrome: Associations With Positive and Negative Affect, Alexithymia, Pain Catastrophizing and Self-Esteem. *Frontiers in psychology*, 9, 377. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00377>

ESTUDIO 4.

Galvez-Sánchez, C. M., Muñoz Ladrón de Guevara, C., Montoro, C. I., Fernández-Serrano, M. J., Duschek, S., & Reyes Del Paso, G. A. (2018). Cognitive deficits in fibromyalgia syndrome are associated with pain responses to low intensity pressure stimulation. *PloS one*, 13(8), e0201488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201488>

ESTUDIO 5.

Galvez-Sánchez, C. M., Montoro, C. I., Duschek, S., & Reyes Del Paso, G. A. (2020). Depression and trait-anxiety mediate the influence of clinical pain on health-related quality of life in fibromyalgia. *Journal of affective disorders*, 265, 486–495. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.129>

ESTUDIO 6.

Galvez-Sánchez, C. M., Montoro, C. I., Duschek, S., & Del Paso, G. A. R. (2020). Pain catastrophizing mediates the negative influence of pain and trait-anxiety on health-related quality of life in fibromyalgia. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 29(7), 1871–1881. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02457-x>

ESTUDIO 7.

Galvez-Sánchez, C. M., de la Caba, P., Duschek, S., & Reyes Del Paso, G. A. (2020). Reliability, Factor Structure and Predictive Validity of the Widespread Pain Index and Symptom Severity Scales of the 2010 American College of Rheumatology Criteria of Fibromyalgia. *Journal of clinical medicine*, 9(8), 2460. <https://doi.org/10.3390/jcm9082460>

4. DISCUSIÓN GENERAL

Diferentes investigaciones han estudiado en el SFM los factores clínicos, afectivos o cognitivos de modo independiente. Sin embargo, no se ha profundizado lo suficiente en la interrelación entre estos síntomas y cómo influyen en la CVRS y en el rendimiento cognitivo. En este sentido, conocer las relaciones entre los diferentes síntomas y las variables que median su efecto en la CVRS y la función cognitiva permitiría avanzar en la comprensión del SFM y diseñar tratamientos más eficaces para aliviar la sintomatología de la enfermedad y disminuir su impacto negativo en la vida diaria de los pacientes. Por ello, el objetivo principal de esta tesis doctoral fue analizar la interrelación entre los síntomas clínicos y afectivos y su impacto en la CVRS y el rendimiento cognitivo en el SFM. A continuación se discuten los principales resultados de los diferentes estudios que integran la presente tesis doctoral:

El Estudio 1 ha dado respuesta a la primera parte del 1^{er} objetivo específico, específicamente se ha realizado una revisión sobre el impacto psicológico de la Fibromialgia y las perspectivas actuales en su estudio. Esta revisión de la literatura era fundamental para comprender mejor al SFM y su complejidad. En la misma se corrobora que algunos factores parecen predisponer a los individuos a desarrollar el SFM (ej., accidentes de tráfico y/o laborales, fracturas, politraumatismos, intervenciones médicas y complicaciones tales como cirugías e infecciones, y traumas emocionales o físicos como el abuso sexual y la negligencia (Low y Schweinhardt, 2012; Nicolson, Davis, Kruszewski y Zautra, 2010; Raphael, Janal, Nayak, Schwartz y Gallagher, 2006). También existen factores ambientales como los eventos estresantes de la vida que pueden estar asociados con el inicio del SFM (Albrecht y Rice,

2016; Gupta y Silman, 2004). En general, los traumas -tanto físicos como emocionales- parecen estar relacionados con un peor perfil clínico (Gonzalez, Baptista, Branco y Ferreira, 2013) y un aumento del nivel de estrés que podría ocasionar una desregulación en los mecanismos de respuesta al estrés y una mayor predisposición a trastornos como el SFM. El estrés sostenido parece afectar negativamente a los sistemas moduladores del cerebro, tanto del dolor como de las emociones; lo que podría explicar la alta prevalencia de alteraciones emocionales en el SFM y cómo estas afectan la modulación del dolor (Malin y Littlejohn, 2012) y de otros síntomas clínicos característicos de este trastorno.

Numerosos estudios han relacionado al SFM con la afectividad negativa; específicamente estos pacientes suelen mostrar niveles altos de ansiedad, depresión, catastrofización ante el dolor, alexitimia, neuroticismo, etc. (Finan y cols., 2009; Malin y Littlejohn, 2013). Esta afectividad negativa también parece estar reforzada por el malestar que genera el padecer una enfermedad de la que muchas veces se debate su legitimidad y en la cual no existen criterios diagnósticos objetivos (Arnold y cols., 2008; Söderberg, Strand, Haapala y Lundman, 2003; Thorne, Harris, Mahoney, Con y McGuinness, 2004).

El Estudio 2 ha dado respuesta a la segunda parte del 1^{er} objetivo específico, y en el mismo se ha realizado una revisión sobre el surgimiento y desarrollo de los criterios diagnósticos en el SFM, teniendo en cuenta que es vital comprender el origen de los criterios diagnósticos, y cómo estos han evolucionado, para poder hacer propuestas de mejora. Desde el siglo XVI comenzó a estudiarse el SFM, aunque no se le denominó inicialmente con este

término. Se considera que la primera descripción de la Fibromialgia como enfermedad fue realizada por Guillaume de Baillou en 1642 utilizando el término reumatismo muscular (Baillou, 1642). En 1976, el médico estadounidense Philip Khaler Hench acuñó el término Fibromialgia, en inglés. Sin embargo, no fue hasta 1981 que la comunidad médica aceptó esta enfermedad bajo el término fibrositis o fibromialgia (Yunus y cols., 1981). En 1977, Smythe y Moldofsky propusieron la primera medida de cuantificación para la Fibromialgia aunque se había publicado una descripción similar antes (Traut, 1968). Smythe y Moldofsky continuaron el trabajo de Hench y describieron la enfermedad e hicieron sus criterios basados en lo que consideraron como sus características claves: el sueño no reparador y los puntos sensibles. En 1987, la Asociación Médica Americana aceptó la Fibromialgia como una enfermedad real. Como resultado de este reconocimiento, el Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) creó un comité para establecer los criterios diagnósticos para la Fibromialgia (Wolfe y cols., 1990).

El ACR propuso en 1990 los primeros criterios diagnósticos oficiales del SFM. En los mismos se evaluaba el dolor a una presión de 4 kg/cm^2 mediante la palpación manual de 18 puntos corporales bilaterales, siendo necesario obtener una respuesta dolorosa en 11 de estos puntos para poder ser diagnosticados con el SFM (Wolfe y cols., 1990). El ACR propuso en el 2010 los nuevos criterios diagnósticos para el SFM basados en dos escalas: el Índice de dolor generalizado (IDG) y la Severidad de los Síntomas (SS) (Wolfe y cols., 2010). En el 2011 se revisaron los criterios diagnósticos del 2010 y se modificaron para facilitar el uso de los mismos en estudios epidemiológicos o

comunitarios, pero no para ser utilizados como método de autodiagnóstico en el contexto clínico (Wolfe y cols., 2011). En el 2016 se realizó una revisión sistemática de los criterios 2010 y 2011 que describió algunas limitaciones en dichos criterios, por ejemplo, el uso de un lenguaje y definición imprecisos, la falta de claridad con respecto al diagnóstico del SFM cuando este se acompaña de otras enfermedades, así como la incapacidad para excluir algunos síndromes de dolor regional. Sin embargo, una fortaleza detectada fue el alto nivel de concordancia entre los criterios ACR 1990 y los criterios ACR 2010/2011 con respecto a su sensibilidad y especificidad (Wolfe y cols., 2016).

Estudios recientes alertan sobre la existencia de un considerable número de diagnósticos erróneos en la población general (Walitt y cols., 2015, 2016; Wolfe y cols., 2019). Este es un problema grave de salud pública que puede conducir a un sobrediagnóstico y sobretratamiento (Doran y Henry, 2008; Tikkinen, Leinonen, Guyatt, Ebrahim y Järvinen, 2012) o a un tratamiento inadecuado de los pacientes con el SFM que no son reconocidos como tal (Wolfe y cols., 2019).

El estudio 3 ha respondido al 2^{do} objetivo específico, referido a 2) Comparar el rendimiento cognitivo de personas con el SFM con personas sanas que no padecen este trastorno; y 3) Evaluar en el SFM la relación entre el afecto positivo y negativo, la alexitimia, la catastrofización ante el dolor y la autoestima con el rendimiento cognitivo, específicamente: la velocidad de procesamiento, la atención, la memoria visual y visoespacial, la flexibilidad cognitiva, la planificación mental y las habilidades organizativas. Las personas con el SFM se quejan muchas veces de problemas cognitivos; en especial de dificultades

en la atención, la memoria, la concentración y una reducción en la velocidad de procesamiento de la información (Arnold y cols., 2008; Glass y cols., 2005; Williams y cols., 2011). Los pacientes con el SFM -en comparación con el resto de la población- suelen tener también un peor rendimiento en las tareas que miden estos dominios cognitivos (Glass y cols., 2005; Katz y cols., 2004).

En el Estudio 3 se confirma que existen déficits cognitivos en el SFM, específicamente en la velocidad de procesamiento, la atención, la memoria visual y visoespacial, la flexibilidad cognitiva, la planificación mental y las habilidades organizativas. Estos déficits se constataron en los mayores tiempos de ejecución en pruebas como el Trail Making Test (TMT, que evalúa la velocidad de procesamiento, la atención y la flexibilidad cognitiva), la Prueba de la figura compleja de Rey-Osterrieth (ROCF, memoria visoespacial), la Prueba de aprendizaje verbal (TAVEC, memoria verbal) y la Tarea del Mapa del Zoológico (ZMT, habilidades de planificación y organización). También se corroboraron un mayor número de errores en el TMT, el ROCF, el ZMT y la Prueba revisada de aplicación de estrategia (R-SAT, planificación estratégica y autorregulación).

Según el análisis exploratorio de correlaciones realizado en el grupo con el SFM, el rendimiento en las pruebas neurocognitivas se asoció con la severidad del dolor, los síntomas de depresión y ansiedad, así como con otras variables afectivas (por ejemplo, bajos niveles de afecto positivo y de autoestima; y altos niveles de afecto negativo, alexitimia y catastrofización ante el dolor). De hecho, en el análisis posterior de regresión el dolor, la baja autoestima, la alexitimia y la catastrofización ante el dolor explicaron la mayor parte de la

varianza general en las pruebas neurocognitivas. Un aspecto novedoso de este estudio ha sido la inclusión de las variables emocionales en la explicación del déficit cognitivo en el SFM. Teniendo en cuenta la relevancia de las mismas en este contexto, se sugiere incorporar en los programas de tratamiento del SFM entrenamientos en habilidades emocionales y en reducción del estrés basado en la atención plena o mindfulness; por sus efectos beneficiosos sobre la salud, el bienestar y el rendimiento cognitivo (Crowe y cols., 2016; Slaski y Cartwright, 2003).

Continuando con el análisis de la interrelación de los factores cognitivos y clínicos, el Estudio 4 ha dado respuesta al 3^{er} objetivo específico, que consistía en investigar la relación entre los déficits cognitivos en el SFM (específicamente en la atención, la memoria visual y verbal, la velocidad de procesamiento de la información, la flexibilidad cognitiva y las habilidades de planificación y organización) y 1) las respuestas dolorosas a la estimulación por presión con diferentes intensidades (incluidas las intensidades por debajo del umbral del dolor) y 2) el umbral del dolor y la tolerancia al dolor como medidas tradicionales de la sensibilidad dolor. Este estudio, a diferencia del estudio 3, ha estado centrado en las interacciones entre los déficits cognitivos y la hiperalgesia, ya que esta constituye una de las manifestaciones características del SFM (Wolfe y cols., 2010).

En el Estudio 4 se corrobora que en el SFM existen umbrales de dolor más bajos y una menor tolerancia al dolor, con respecto a las participantes sanas, lo cual coincide con los resultados de estudios previos (de la Caba y cols., 2017, 2018; Reyes del Paso y cols., 2012). Las pacientes con el SFM también

informaron de una mayor intensidad del dolor durante la estimulación por presión. El hecho de que las pacientes mostraran informes de dolor más intensos y calificaran las intensidades de presión muy bajas como dolorosas refleja los fenómenos de alodinia e hiperalgesia (de la Caba y cols., 2017; Montoro y cols., 2016; Vierck y cols., 2014).

Sin embargo, no se encontraron asociaciones significativas entre las variables cognitivas y el umbral y tolerancia al dolor. No obstante, sí se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre varios parámetros cognitivos y las valoraciones subjetivas del dolor (obtenidas a través de la EVA: Escala Visual Analógica), especialmente las obtenidas durante las intensidades de presión más bajas (es decir, de 0.45 a 1.35 kg/cm²). Por su parte la memoria visual y verbal -que fueron evaluadas a través del ROCF y el TAVEC respectivamente- mostraron más asociaciones con el dolor clínico que otras medidas cognitivas. De hecho, los aciertos durante la reproducción y la copia en el ROCF; así como los aciertos en la prueba de reconocimiento del TAVEC se asociaron negativamente con la intensidad del dolor; mientras que los falsos positivos y el sesgo de reconocimiento del TAVEC, se asociaron positivamente con la intensidad del dolor.

Estudios previos han explicado la relación inversa entre las respuestas al dolor evocado y el rendimiento cognitivo a través del efecto de interferencia que provoca el dolor sobre la atención y las funciones cognitivas superiores (Duschek y cols., 2013; Montoro y cols., 2015; Munguía-Izquierdo y cols., 2008; Reyes del Paso y cols., 2012). El dolor es una condición que demanda atención, y por lo tanto reduce los recursos neuronales disponibles para la

cognición. Además, existe una superposición parcial entre las redes cerebrales que subyacen al procesamiento del dolor y las redes encargadas de la atención, la memoria y las funciones ejecutivas superiores (Bennett, Jones, Turk, Russell y Matallana, 2007; Reyes del Paso y cols., 2012). Sin embargo, en nuestro estudio no sería apropiado explicar los resultados simplemente en términos de interferencia entre el procesamiento nociceptivo y el procesamiento cognitivo. Nuestra hipótesis es que las respuestas al dolor, especialmente ante bajas intensidades de estimulación, reflejan alodinia y sensibilización central al dolor. Considerando esto, nuestros resultados podrían representar una asociación entre la sensibilización nociceptiva y el rendimiento cognitivo, lo cual resulta novedoso pues no existen apenas estudios previos al respecto (Coppieters y cols., 2015). En el dolor crónico la sensibilización central al dolor se asocia con cambios estructurales y funcionales en el cerebro resultantes de la plasticidad neuronal debido a la persistencia del procesamiento nociceptivo (Cummiford y cols., 2016; Jensen y cols., 2013; López-Solà y cols., 2014), que también podrían estar afectando a las funciones cognitivas.

En general, las relaciones con los parámetros cognitivos fueron más fuertes con las bajas intensidades de presión dolorosa (especialmente 0.45 y 0.90 kg/cm²) que para la condición de alta estimulación por presión (2.25 kg/cm²). Este predominio de las asociaciones de las medidas cognitivas con los estímulos de bajas intensidades concuerda con la evidencia de amplificación perceptiva en el SFM (Hollins y cols., 2009). El Modelo de hipervigilancia explica que en las personas con hipervigilancia, la amplificación perceptiva ocurre independientemente de la modalidad sensorial (McDermid, Rollman y McCain, 1996). La amplificación perceptiva que involucra experiencias táctiles

(incluido el dolor por presión en este caso) puede aumentar también la hiperalgesia y alodinia (González y cols., 2010), aumentando la sensación dolorosa en el SFM (McDermid y cols., 1996). Todo lo cual podría explicar el aumento en la percepción dolorosa frente a bajas intensidades de presión en este estudio. En casi todos los casos, las clasificaciones de la EVA (independientemente de la intensidad de la presión) mostraron asociaciones más cercanas con el rendimiento cognitivo que las medidas tradicionales de umbral y tolerancia al dolor. De esta forma, los resultados del Estudio 4 sugieren la utilidad de los informes de dolor ante estimulación de baja intensidad en futuros estudios sobre hipervigilancia, amplificación perceptiva o déficits en la información somatosensorial en el SFM.

Analizando los síntomas clínicos, cognitivos y emocionales en el SFM, resulta evidente el impacto negativo de este trastorno en la CVRS (Arnold y cols., 2008; Börsbo y cols., 2010; Burckhardt y cols., 1997; Jeong-Won y cols., 2017). Es por ello que el Estudio 5 ha respondido al 4^{to} objetivo específico, referido a la evaluación de la relación entre la CVRS y los niveles de dolor, insomnio, fatiga, depresión y ansiedad en el SFM; y la influencia de las comorbilidades emocionales (ansiedad y depresión) y el uso de medicación en la CVRS en el SFM.

Diferentes estudios se han centrado en los posibles factores explicativos del deterioro de la CVRS en el SFM desde una perspectiva lineal. Sin embargo, a través del análisis mediacional, hemos estudiado los factores que subyacen a las relaciones entre las variables clínicas y afectivas y la CVRS -evaluada con el Cuestionario de Salud SF-36- en el SFM.

El Estudio 5 revela, con respecto a la existencia de depresión y ansiedad comórbidas, que las mismas se asociaron con puntuaciones más bajas en la mayoría de las variables del SF-36. La reducción de la CVRS debido a la presencia de depresión y trastornos de ansiedad puede explicarse por el deterioro que provocan las emociones negativas en el curso y pronóstico de las enfermedades en general, incluido el SFM (Campos y Vázquez, 2013; Jeong-Won y cols., 2017). Estudios anteriores también encontraron que estas comorbilidades afectan negativamente la gravedad y el curso del SFM (Arnold y cols., 2008), aunque su efecto específico sobre la CVRS ha sido poco estudiado (González y cols., 2010; Cardona-Arias, León-Mira y Cardona-Tapias, 2012). También el uso de antidepresivos, ansiolíticos y medicamentos analgésicos no opioides se asoció con puntuaciones generales más bajas en todas las variables del SF-36. El uso de opioides redujo el índice global de la CVRS y los dominios referidos a la función física, la vitalidad y la salud mental. Las puntuaciones de la CVRS más bajas en pacientes que toman medicación podrían reflejar diferencias en su estado clínico y hacernos suponer que los pacientes más gravemente afectados son aquellos que toman más medicamentos. Sin embargo, estos resultados también podrían estar indicando la baja efectividad de los tratamientos farmacológicos actuales para el SFM (Häuser, Wolfe, Tölle, Uçeyler y Sommer, 2012).

En el Estudio 5, las dimensiones más afectadas de la CVRS fueron el rol físico, la percepción general de la salud, el dolor corporal, la salud mental y el componente físico general. De acuerdo con la literatura previa y tal y como se esperaba, la severidad del dolor se relacionó inversamente con todas las dimensiones y componentes de la CVRS (Campos y Vázquez, 2013; Jeong-

Won y cols., 2017). También la fatiga (Faro y cols., 2014), el insomnio (Wagner y cols., 2012), y la ansiedad y la depresión (Capraro y cols., 2012; Soriano-Maldonado y cols., 2015) mostraron asociaciones inversas estadísticamente significativas con la mayoría de las variables del SF-36.

Sin embargo, los resultados del análisis mediacional sugieren un escenario mucho más complejo, en el que las variables clínicas y emocionales se afectan entre sí y tienen una influencia recíproca. Además de la influencia directa de los factores clínicos y afectivos en la CVRS, los niveles de ansiedad rasgo, depresión, fatiga e insomnio median la influencia del dolor clínico en la CVRS. Con respecto a las áreas específicas de funcionamiento, la depresión y la ansiedad rasgo median la mayoría de los efectos del dolor en las variables del SF-36. Nuestros resultados sugieren que el dolor promueve la depresión, la ansiedad, la fatiga y el insomnio en el SFM, lo que incrementa indirectamente la influencia negativa del dolor en la CVRS. Además, el dolor total fue un mediador significativo de las asociaciones entre depresión, ansiedad rasgo, fatiga e insomnio y la CVRS.

La fatiga tuvo un importante efecto de mediación en las relaciones de la depresión, la ansiedad rasgo y el dolor con la función física, el rol físico, la vitalidad, la percepción general de la salud y el componente físico general. Mientras que el insomnio mostró un efecto de mediación en las asociaciones entre el dolor, la ansiedad rasgo, la depresión y la fatiga con la vitalidad y la función física. Estudios previos muestran que las dificultades para dormir aumentan la fatiga y la ansiedad, lo que ocasiona deficiencias funcionales en el SFM (Turkyilmaz y cols., 2012). Además, los trastornos del sueño y el dolor

parecen tener una relación recíproca en el SFM (Roizenblatt, Neto y Tufik, 2011). De hecho, se ha sugerido que el sueño podría funcionar como un moderador de las respuestas cognitivas y afectivas al estrés y el dolor en el SFM (Hamilton, Catley y Karlson, 2007). La depresión y la ansiedad rasgo parecen ser las principales variables que median los efectos del dolor, la fatiga y el insomnio en los diferentes dominios de la CVRS. Investigaciones anteriores han demostrado que la depresión y el dolor pueden establecer un círculo vicioso de interacción negativa en el dolor crónico (Torta, Pennazio y Ieraci, 2014).

Además de la influencia directa de los factores emocionales negativos, la fatiga y los problemas del sueño en la CVRS, los resultados sugieren que estos factores agravan la severidad y las repercusiones del dolor, lo que indirectamente disminuye aún más la CVRS. El análisis mediacional indica que la ansiedad rasgo, la depresión y la fatiga se potencian entre ellas, disminuyendo la CVRS y estableciendo un círculo vicioso de influencias mediadoras nocivas.

El Estudio 6 ha dado respuesta al 5^{to} objetivo específico, que consistía en analizar el rol de la catastrofización como un posible mediador de la relación negativa entre el nivel de dolor y las variables afectivo-emocionales (ej., ansiedad, depresión) y la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) en el SFM.

El Estudio 6 mostró una relación inversa entre la catastrofización ante el dolor y la función física, la percepción general de la salud, la vitalidad, el rol emocional, la salud mental, el componente físico general, el componente mental general y

el índice global de la CVRS, explicando entre el 9 y el 18% de la varianza. Estos resultados corroboran la influencia de la catastrofización ante el dolor en la CVRS en el SFM (Börsbo y cols., 2010; Burckhardt y cols., 1997) y son coherentes con estudios previos que muestran que los niveles altos de catastrofización se asocian con un aumento del dolor y la discapacidad relacionada con el dolor en el SFM (Geisser y Roth, 1998; Geisser y cols., 2003).

Mientras que la distracción cognitiva mostró una asociación positiva con la función física, la percepción general de la salud, la vitalidad, el rol emocional, la salud mental, el componente físico general y el índice global de la CVRS, explicando entre el 4 y el 7% de la varianza. Por lo que la distracción cognitiva parece ser una estrategia de afrontamiento positiva ante el dolor (Raak, Hurtig y Wahren, 2003; Radat y Koleček, 2011) que mejora la CVRS en el SFM. Sin embargo, se necesita investigar más sobre los mecanismos a través de los cuales actúa la distracción cognitiva. Consideramos que si bien la catastrofización ante el dolor impulsa la atención hacia estímulos amenazantes, empeorando así los síntomas y la percepción de la enfermedad; la distracción cognitiva podría actuar en la dirección opuesta, evitando centrar la atención en el dolor y enfocándola hacia sensaciones más positivas. De hecho, algunos autores (Radat y Koleček, 2011) sugieren que es necesario incluir intervenciones que promuevan la distracción cognitiva en el tratamiento del dolor crónico.

El análisis mediacional mostró que la catastrofización ante el dolor incrementó la influencia negativa de la ansiedad rasgo, el dolor clínico total y la intensidad del dolor (obtenida a través de la EVA) en varios dominios de la CVRS,

especialmente en la función física, la percepción general de la salud, la vitalidad, la salud mental y el índice global de la CVRS. Se pueden proponer varios mecanismos explicativos del impacto negativo de la catastrofización en la CVRS, así como de su potenciación de los efectos del dolor y la ansiedad. Partimos del hecho de que la catastrofización se relaciona con varios sesgos cognitivos (Beck, 1987) que pueden mantener un estado negativo en el paciente. Estos sesgos podrían incluir, por ejemplo, la ampliación de la relevancia de ciertas sensaciones o síntomas negativos, un proceso de filtrado en el que solo se consideran elementos negativos (con elementos positivos que se ignoran), generalización extrema de las consecuencias de un evento negativo, pensamientos recurrentes de impotencia y pérdida de control, etc. (Beck, 1987); todo lo cual promovería un estado emocional negativo. Otros factores explicativos relevantes pueden incluir la hipervigilancia corporal y la amplificación somatosensorial, que podrían aumentar la percepción del dolor (Barsky, Wyshak y Klerman, 1990; Edwards y cols., 2006; McDermid y cols., 1996), la rumiación relacionada con los eventos negativos y los pensamientos que mantienen la actitud emocional negativa (Sullivan y cols., 2001), y la anticipación de eventos negativos (Severeijns y cols., 2002; Sullivan y cols., 2001).

Teniendo en cuenta el impacto negativo de la catastrofización ante el dolor en el SFM, se recomiendan los tratamientos centrados en enseñar a los pacientes a manejar el dolor de forma adaptativa y evitar estrategias de afrontamiento negativas (especialmente la catastrofización ante el dolor) y estados emocionales negativos (ej., depresión, ansiedad, ira). Por ejemplo, la Terapia Cognitivo Conductual podría ser un tratamiento relevante dado el papel central

de los sesgos cognitivos en la catastrofización (Bernardy, Klose, Welsch y Häuser, 2018; Lazaridou y cols., 2017). La Terapia de Aceptación y Compromiso (Luciano y cols., 2017; Simister y cols., 2018) y las Intervenciones Psicoeducativas (Nelson y Tucker, 2006) también parecen ser eficaces para reducir la afectividad negativa y las estrategias de afrontamiento poco saludables.

El Estudio 7 ha dado respuesta al 6^{to} objetivo específico, referido a evaluar la fiabilidad y la validez predictiva de las escalas Índice de Dolor Generalizado (IDG) y Severidad de los Síntomas (SS) de los criterios diagnósticos del SFM propuestos por el ACR en el 2010. Este estudio mostró que el IDG y la SS no seguían una distribución normal en nuestra muestra. En el caso del SFM las puntuaciones estaban concentradas en los valores superiores evidenciando un efecto techo mientras que en la Artritis Reumatoide (AR) se concentraban en los valores más bajos. No obstante, las escalas permitieron una buena diferenciación entre el SFM y la AR. En nuestro estudio, las pacientes con el SFM tenían más áreas dolorosas, fatiga, síntomas cognitivos, sueño no reparador y número total de síntomas que las pacientes con AR. Estos resultados concuerdan con investigaciones anteriores en las que los pacientes con el SFM, en comparación con los pacientes con AR, reportaban mayores niveles de dolor y fatiga (Moyano y cols., 2019).

Con respecto a la estructura factorial de ambas escalas, la misma no fue unifactorial. La estructura factorial del IDG está organizada en 9 factores que comprenden todas las áreas dolorosas representadas en dicha escala. La estructura factorial de la SS está compuesta por 4 factores relacionados con (1)

los principales síntomas clínicos del SFM, (2) síntomas emocionales o de nerviosismo, (3) síntomas somáticos, y (4) síntomas asociados con la piel y la sensibilidad sensorial.

En el caso del IDG la consistencia interna fue pobre. Este hecho también es coherente con la gran cantidad de factores que componen la estructura factorial del IDG, lo que indica la baja covariación entre los elementos incluidos en el instrumento (es decir, sentir dolor en un punto no está relacionado con sentir dolor en otra área). Las posibles razones que explican esta baja consistencia interna son la naturaleza binaria de la escala y su bajo número de elementos (Boateng, Neilands, Frongillo, Melgar-Quíñonez y Young, 2018). Contrariamente al IDG, la escala SS mostró una buena consistencia interna, al igual que las dos escalas conjuntamente (IDG + SS).

Además las escalas IDG y SS muestran una validez predictiva aceptable a partir de sus asociaciones con los síntomas clínicos. El IDG y el total de síntomas (SS) mostraron una asociación positiva con el dolor clínico total, la intensidad del dolor actual, el dolor emocional y el dolor sensorial. Estudios previos en poblaciones no españolas han encontrado también una asociación entre el IDG y la SS y la intensidad del dolor medida por una escala visual analógica (Yanmaz, Sevgi y Mualla, 2016). Además, la fatiga (SS), los síntomas cognitivos (SS), y el total de síntomas (SS) se asociaron positivamente con la fatiga (medida con la Escala de gravedad de la fatiga - FSS- Bulbena, 2000). Otro síntoma relevante en el SFM es el insomnio (Wolfe y cols., 1990), el cual se asoció con el IDG. También las variables emocionales se relacionaron con la SS y el IDG, especialmente el total de síntomas (SS) y el

rango de síntomas (SS) se asociaron positivamente con la depresión, la ansiedad rasgo y la catastrofización. Estos resultados son coherentes con hallazgos previos que indican que las emociones negativas aumentan y empeoran los síntomas de las enfermedades en general (Watson y Pennebaker, 1989), incluyendo el SFM (Finan y cols., 2009; Kamping, Bomba, Kanske, Diesch, y Flor, 2013; Staud y cols., 2003). Varios estudios también han demostrado que la depresión y la ansiedad predisponen a los pacientes con el SFM a estilos de vida que afectan negativamente el curso de la enfermedad y sus capacidades clínicas (Campos y Vázquez, 2012; Jeong-Won y cols., 2017).

El análisis de las asociaciones de las escalas IDG y SS con los indicadores de sensibilización central al dolor es una cuestión relevante ya que la sensibilización central al dolor es actualmente una de las principales hipótesis fisiopatológicas del SFM (Nijs y cols., 2011; Staud y cols., 2007). Para analizar este aspecto, se utilizó el protocolo DELR (Dolor Evocado Lentamente Repetido), que previamente mostró evidencias de sensibilización central al dolor en el SFM (de la Caba y cols., 2017, 2018). El total de síntomas (SS), el rango de síntomas (SS) y la gravedad total de los síntomas (SS) se asociaron negativamente con el DELR. Estas asociaciones nos sorprendieron pues son opuestas a lo que esperábamos. Dichas asociaciones pueden explicarse por la influencia mediadora de la depresión y la fatiga, que se asociaron tanto a las puntuaciones DELR como a la SS. De hecho, cuando la fatiga y la depresión se controlaron estadísticamente, no se observaron correlaciones significativas entre las puntuaciones DELR y la SS. Además, en nuestro estudio solo se observó una asociación inversa estadísticamente significativa entre el umbral del dolor y el sueño no reparador (SS). Esto es coherente con los hallazgos

anteriores en los que los pacientes con el SFM que tenían una mala calidad del sueño tenían mayores niveles de dolor clínico, así como una asociación positiva entre la calidad del sueño y el umbral del dolor (Besteiro y cols., 2011). Los criterios ACR 1990 del SFM fueron criticados debido a su limitado poder predictivo y su escasa asociación con las medidas de dolor evocado (Geisser y cols., 2007). En este sentido, y de forma similar a los criterios ACR 1990 del SFM, las puntuaciones del IDG y la SS (ACR, 2010) tampoco predicen las respuestas al dolor evocado.

Con respecto a la precisión diagnóstica de los criterios ACR 2010 para diferenciar entre pacientes con el SFM y AR, todas nuestras pacientes con el SFM, diagnosticadas con los criterios ACR 1990 al inicio de la enfermedad, cumplen con los criterios ACR 2010 que se utilizaron en nuestro estudio; demostrándose un nivel de concordancia perfecto entre ambos criterios, como se había encontrado anteriormente (Wolfe y cols., 2016). Sin embargo, trece pacientes con AR (19,12% de la muestra) cumplieron los criterios ACR 2010 (falsos positivos). En nuestra muestra, los criterios ACR 2010 mostraron una sensibilidad perfecta, ya que se detectaron todas las pacientes con el SFM, y una buena especificidad y precisión diagnóstica general.

Los resultados del análisis de regresión logística mostraron que el IDG y la SS por separado permiten una buena discriminación grupal. Sin embargo, el IDG fue un mejor predictor de discriminación grupal que la SS, confirmando el papel central del dolor en el SFM. Este resultado es coherente con estudios previos en los que el IDG se presenta como el mejor indicador de la gravedad de la enfermedad y la calidad de vida en el SFM (Ghavidel-Parsa y cols., 2016).

Cuando las dos escalas se introdujeron juntas en la regresión logística, se obtuvo un 100% de precisión diagnóstica. El hecho de que el uso de los criterios ACR 2010 permite un 81% de especificidad mientras que si se utilizan las puntuaciones continuas del IDG y la SS se obtiene una discriminación grupal perfecta, nos sugiere la posibilidad de mejorar los criterios diagnósticos. Por lo tanto, analizamos el efecto del uso de valores de corte más altos para aumentar la especificidad. Cuando los valores de corte se incrementaron hasta que el $IDG > 14$ y $SS > 7$, tanto la especificidad como la precisión diagnóstica general alcanzaron el 100%. Estudios anteriores también han propuesto diferentes valores de corte (Bidari y cols., 2013). Las diferencias interculturales en la expresión y calificación de los síntomas pueden explicar los diferentes resultados en términos de sensibilidad y valores de especificidad entre diferentes poblaciones (Casanueva y cols., 2016). En conjunto, la distribución de frecuencia de las puntuaciones del IDG y la SS, las medias del IDG y la SS obtenidas en nuestra muestra y la mejor especificidad observada cuando se utiliza un valor de corte más alto como criterio; sugiere que se tenga en consideración aumentar los valores de corte actuales del IDG y la SS en los criterios ACR 2010 del SFM para poblaciones españolas.

5. CONCLUSIONES

Después de haber presentado y discutido los estudios que conforman la presente tesis doctoral, a continuación se exponen las principales conclusiones:

1. El SFM está asociado a una alta prevalencia de desórdenes emocionales y afectivos (en particular depresión, ansiedad, trastorno de la personalidad límite, trastorno de la personalidad obsesivo-compulsiva y síndrome de estrés postraumático) y estas comorbilidades parecen empeorar los síntomas. El SFM reduce el funcionamiento en las esferas física, psicológica y social y tiene también un impacto negativo en el rendimiento cognitivo, las relaciones interpersonales (incluidas la sexualidad y la crianza de los hijos), el trabajo y las actividades de la vida diaria. Los pacientes con el SFM muestran también problemas en el rendimiento cognitivo, especialmente en la planificación, la atención, la memoria, las funciones ejecutivas y la velocidad de procesamiento. También existe evidencia de altos niveles de afecto negativo, neuroticismo, perfeccionismo, estrés, ira y alexitimia en el SFM. En el SFM la principal característica del temperamento ha sido la alta evitación del daño y en el carácter destacan la alta auto-trascendencia y los bajos niveles de auto-dirección y cooperación. Los pacientes con el SFM tienden a tener una autoimagen e imagen corporal negativas, así como bajos niveles de autoestima y autoeficacia percibida. En algunos casos los pacientes con el SFM muestran ideas suicidas, intentos suicidas y suicidio consumado. Los pacientes con el SFM perciben la enfermedad

como un trastorno invisible y estigmatizado que es difícil de entender. La percepción negativa de la enfermedad junto a la falta de apoyo social empeora los síntomas y su funcionamiento.

2. A pesar de los nuevos criterios diagnósticos del SFM propuestos en el 2010, las quejas de los profesionales de la salud y los pacientes sobre la forma de diagnosticar la enfermedad continúan y hay una proporción significativa de pacientes que no cumplen con los criterios a pesar de estar gravemente afectados. Además, en muchos casos el diagnóstico del SFM se basa fundamentalmente en la exclusión de otras enfermedades similares; a pesar de ser un procedimiento no recomendado por su falta de precisión y la alta posibilidad de realizar un diagnóstico erróneo. Además, los criterios diagnósticos actuales no incluyen suficientemente a los factores psicológicos, ambientales y/o socioculturales; a pesar del importante papel que desempeñan en la aparición, el reconocimiento, el diagnóstico y el tratamiento de las personas con el SFM. Estudios recientes alertan sobre la existencia de un número considerable de diagnósticos erróneos en la población general. A pesar de que los criterios ACR de 1990 han sido reemplazados por los criterios de 2010 y luego se han presentado otras propuestas diagnósticas (es decir, 2011, 2016), en entornos clínicos la mayoría de los profesionales de la salud continúan utilizando la palpación digital, lo que dificulta el control del nivel de presión ejercida, y no utilizan sistemáticamente ningún criterio propuesto por el ACR. Esta situación junto con los sesgos de los profesionales de medicina relacionados con el sexo y la prevalencia parecen conducir a un

diagnóstico erróneo. Esto se considera un problema grave de salud pública que puede conducir a un sobrediagnóstico y sobretratamiento o a un tratamiento inadecuado de los pacientes con el SFM que no son reconocidos como tales. Además, en algunos casos los médicos tienen prejuicios durante el diagnóstico del SFM y una tendencia a diagnosticar la enfermedad más en mujeres que en hombres. Es necesario lograr la aceptación real del SFM por parte de los profesionales de la salud y la sociedad en general.

3. Se ha revelado un nuevo conocimiento relativo a que los factores psicológicos están involucrados en la mediación de los déficits en la atención, la memoria y las funciones ejecutivas en el SFM. En especial las variables afectivas (ej. el afecto positivo y negativo, la alexitimia, la catastrofización ante el dolor y la autoestima) estuvieron estrechamente asociadas con los resultados de las pruebas neuropsicológicas y la severidad del dolor. Nuestros resultados sugieren la importancia de estas variables en la génesis de los síntomas cognitivos en el SFM. Por su importancia en la patología del SFM, la inclusión de los problemas emocionales podrían ser también relevante en la optimización de las terapias psicológicas del SFM. Las técnicas enfocadas en las variables afectivas podrían constituir un componente útil de las terapias cognitivas en el manejo del SFM.
4. Hay asociaciones más estrechas entre las respuestas a la estimulación dolorosa de baja intensidad y los déficits cognitivos que con las respuestas a la mayor estimulación dolorosa y las medidas tradicionales del umbral del dolor y la tolerancia. Considerando que las respuestas a

la estimulación dolorosa de baja intensidad reflejan hiperalgesia y la alodinia, se puede hipotetizar que la sensibilización central al dolor está involucrada en los déficits cognitivos que caracterizan el SFM. Los informes de dolor durante la estimulación dolorosa de baja intensidad podrían ser una medida útil en futuros estudios de hipervigilancia, amplificación perceptual o déficits somatosensoriales en el procesamiento de la información en el dolor crónico.

5. Los factores clínicos y psicológicos (especialmente las variables emocionales) desempeñan un rol relevante en la CVRS de los pacientes con Fibromialgia. La depresión fue el principal predictor del índice global de CVRS. Desde la perspectiva biopsicosocial, nuestros resultados sugieren que el dolor y la pérdida de funcionalidad aumentan la depresión y la ansiedad, lo que a su vez podría agravar los síntomas primarios del SFM (ej. dolor, fatiga, insomnio) y reducir la CVRS. Los resultados del análisis mediacional confirmaron que la depresión y la ansiedad podrían indirectamente aumentar la influencia negativa de los síntomas clínicos en la CVRS. Además la depresión, la ansiedad rasgo y la fatiga se influyen mutuamente entre ellas, aumentando sus efectos negativos en las diferentes áreas de la CVRS de los pacientes con el SFM. Estos resultados muestran la necesidad de evaluar y tratar los estados afectivos negativos en el SFM. Además de su efecto en los síntomas afectivos, estas intervenciones podrían mejorar directa e indirectamente (ej. limitando la influencia negativa del dolor, la fatiga y el insomnio) la CVRS en el SFM.

6. La catastrofización tiene una asociación negativa con la CVRS en el SFM y aumenta el impacto negativo del dolor clínico y los niveles de ansiedad en la CVRS. Por lo tanto, son recomendables los tratamientos enfocados en entrenar a los pacientes en cómo manejar el dolor de un modo adaptativo y evitar estrategias negativas de afrontamiento (especialmente la catastrofización) y estados emocionales negativos (ej., depresión, ansiedad, ira). Por ejemplo, la Terapia Cognitiva Conductual podría ser un tratamiento relevante dado el rol central de los sesgos cognitivos en la catastrofización. La Terapia de Aceptación y Compromiso y las Intervenciones Psicoeducativas también parecen ser efectivas en la reducción de la afectividad negativa y las estrategias de afrontamiento no saludables.
7. La precisión de las escalas Índice de Dolor Generalizado (IDG) y Severidad de los Síntomas (SS) -de los criterios diagnósticos de la Fibromialgia propuestos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en el 2010- para evaluar los síntomas del SFM parece ser limitada debido a que tienen una distribución sesgada con un fuerte efecto techo, y no siguen una estructura unifactorial. Además, la consistencia interna de la escala IDG es pobre. Sin embargo, la validez predictiva de ambas escalas con respecto a los principales síntomas del SFM es aceptable, ya que las mismas están asociadas con medidas de dolor clínico, fatiga, insomnio, depresión y ansiedad. Por el contrario, las puntuaciones de ambas escalas prácticamente no están asociadas con las respuestas al dolor evocado ni con la sensibilización central al dolor, que es considerada la principal hipótesis fisiopatológica del SFM. A

pesar de todo esto, ambas escalas mostraron una alta validez predictiva (con respecto a la discriminación entre grupos de pacientes), mostrando una muy buena capacidad de diferenciación entre pacientes con el SFM y pacientes con Artritis Reumatoide (AR). Sin embargo, al menos para su aplicación en muestras españolas, sería necesario la inclusión de más áreas dolorosas en el IDG y más síntomas en la SS para mejorar la discriminación entre pacientes con diferente gravedad clínica. Además, sería conveniente aumentar los valores de corte de ambas escalas para incrementar la especificidad del diagnóstico en muestras españolas.

6. CONCLUSIONS

After having presented and discussed the studies that make up the present doctoral thesis, the main conclusions are presented below:

1. FMS reduces functioning in the physical, psychological and social spheres, and has a negative impact on personal relationships (including sexuality and parenting), work, daily activities and mental health. FMS patients also show problems in cognitive performance, especially in planning, attention, memory, executive functions and processing speed. There is also evidence of high levels of negative affect, neuroticism, perfectionism, stress, anger and alexithymia in FMS patients. Furthermore, FMS patients tend to have a negative self-image and body image perception, as well as low self-esteem and perceived self-efficacy. In some cases, FMS patients show suicidal ideation, suicide attempts and consummated suicide. FMS patients perceived the illness as a stigmatized and invisible disorder which is difficult to understand. The negative illness perception and lack of social support worsen their symptoms and functioning.
2. Despite the new 2010, 2011 and 2016 FMS diagnostic criteria, complaints from health professionals and patients about the way the disease is diagnosed continue, and a significant proportion of patients who do not fulfill the criteria are nevertheless severely affected. Furthermore, in many cases the FMS diagnosis is fundamentally based on the exclusion of other similar diseases; in spite of that practice not being recommended because of its lack of precision and the high

possibility of misdiagnosis. Moreover, current diagnostic criteria do not take sufficient account of psychological, environmental and sociocultural factors, despite the fact that they play an important role in the onset, maintenance, diagnosis and treatment of FMS. There is also a considerably high rate of misdiagnosis among the general population. In spite of the 1990 ACR criteria being replaced by the 2010 criteria and later diagnostic proposals being made (i.e., the 2011 and 2016 criteria), in clinical settings the majority of health professionals continue to apply digital palpation, wherein it is difficult to control the level of pressure exerted, rather than systematically applying any of the criteria proposed by the ACR. This situation, together with clinician bias regarding patient sex and prevalence, seems to be responsible for misdiagnosis. This is a serious public health problem that can lead to overdiagnosis and overtreatment, or inadequate treatment of FMS patients who are not recognized as such. In addition, some clinicians have a tendency to diagnose the illness more often in women than men. It is essential that genuine acceptance of FMS by health professionals and general society be achieved.

3. Psychological factors are involved in the mediation of deficits in the domains of attention, memory and executive functions in FMS. Overall, affect-related variables (i.e., positive and negative affect, alexithymia, pain catastrophizing and self-esteem) were as closely associated with neuropsychological test scores as pain severity. Our findings underline the importance of these variables in the genesis of cognitive symptoms in FMS. As an important factor of FMS pathology, emotional aberrances

may also be relevant with respect to optimizing psychological therapy of FMS. Techniques addressing affect-related variables may constitute a helpful component of cognitive therapy in the management of FMS.

4. There are closer associations of pain responses to low intensity stimulation with cognitive impairments than responses to more intense stimulation and the traditional behavioral measures of pain threshold and tolerance. Considering that pain responses to low intensity stimulation reflect hyperalgesia and allodynia, it may be hypothesized that central pain sensitization is involved in the cognitive impairments that characterize FMS. Pain reports during low intensity stimulation may be a useful measure in future studies on hypervigilance, perceptual amplification or deficits in somatosensory information processing in chronic pain.
5. Clinical and psychological factors (especially affective variables) play a relevant role in HRQoL in FMS patients. Depression was the main predictor of the global index of HRQoL. From a biopsychosocial perspective, our results suggest that pain and disabilities increase depression and anxiety, which in turn may aggravate the primary symptoms of FMS (i.e., pain, fatigue, insomnia) and reduce HRQoL. The results of the mediation analysis confirmed that depression and anxiety may indirectly increase the negative influence of clinical symptoms on HRQoL. Additionally depression, anxiety and fatigue mutually influence each other, increasing their negative influence on the different areas of HRQoL in FMS patients. Taken together, these results underline the need to evaluate and treat aversive emotional states in FMS. Besides

their effect on affective symptoms, such interventions would directly and indirectly (i.e., by limiting the negative influence of pain, fatigue and insomnia) improve HRQoL in FMS.

6. Catastrophizing has a negative association with HRQoL in FMS, and increases the negative impact of clinical pain and anxiety levels on HRQoL. Therefore, treatments focused on training patients in how to manage pain in an adaptive manner and avoid negative coping strategies (especially catastrophizing) and negative states (i.e., depression, anxiety, anger) are advisable. For instance, Cognitive Behavioral Therapy could be a relevant treatment given the central role of cognitive biases in catastrophizing. Acceptance and Commitment Therapy and Psychoeducational Interventions seem to be also effective in reducing negative affectivity and unhealthy coping strategies.
7. The precision of the Widespread Pain Index (WPI) and Symptoms Severity (SS) scale of the 2010 ACR criteria for assessing FMS symptoms seems to be limited, as they showed skewed distributions with strong ceiling effects and did not exhibit a single-factor structure. In addition, the internal consistency of the WPI is poor. Nonetheless, the associations of the scales with measures of clinical pain, fatigue, insomnia, depression and anxiety support their predictive validity with respect to the main symptoms of FMS. In contrast, the scores of both scales were virtually unrelated to sensitivity to evoked pain and central pain sensitization. Finally, both scales exhibited high predictive validity (with respect to discrimination of patient groups), showing very good ability to differentiate between FMS and rheumatic arthritis patients.

However, at least regarding their application to Spanish samples, it may be necessary to add more painful areas to the WPI and more symptoms to the SS, to reduce ceiling effects and improve discrimination between patients who differ in disease severity. In addition, application of higher cut-off values on both scales may increase the specificity of the diagnoses in Spanish samples.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

Teniendo en cuenta los resultados de la presente Tesis Doctoral y las limitaciones previamente descritas en cada estudio, se presentan las siguientes líneas futuras de investigación, algunas de las cuales están en proceso de iniciación:

1. Replicación de los resultados del segundo estudio pero utilizando otras variables cognitivas para explorar nuevos dominios cognitivos (ej., redes atencionales y control ejecutivo) e incluyendo además de participantes sanas y personas con el SFM, personas con Artritis Reumatoide. En el segundo estudio se evaluó la contribución de las variables relacionadas con el afecto (ej., afecto negativo y positivo, autoestima, alexitimia y catastrofización ante el dolor) en los déficits cognitivos en el SFM. En este nuevo estudio se utilizarán otras técnicas cognitivas, específicamente la Attentional Network Test-Interaction (ANT-I, para medir las tres redes atencionales propuestas por Posner y Petersen en el 1990: alerta, orientación y control ejecutivo) y la Tarea Stroop (para evaluar la atención selectiva, especialmente el control ejecutivo y la inhibición cognitiva).
2. Análisis de las asociaciones entre el Dolor Evocado Lentamente Repetido (DELR) como una medida de la sensibilización central al dolor y el rendimiento cognitivo, específicamente la velocidad de procesamiento, la atención, la memoria visuoespacial y verbal, la flexibilidad cognitiva, así como la planificación mental y las habilidades organizativas en el SFM. Sobre la base de los resultados del cuarto

estudio, en el que se encontraron asociaciones más intensas para los estímulos de dolor de baja intensidad, se espera una asociación inversa entre la sensibilización (DELR) y el rendimiento cognitivo, especialmente un aumento en los errores relacionado con las interferencias y las intrusiones.

3. Comparación de los niveles de la CVRS entre una muestra de pacientes con el SFM y la Artritis Reumatoide, y evaluación de la relevancia relativa del dolor clínico y las variables afectivas (depresión y ansiedad) en la determinación de la CVRS en ambas patologías.
4. Exploración de las variables clínicas y afectivas que pueden influir en las puntuaciones de las escalas de Índice de Dolor Generalizado (IDG) y Severidad de los Síntomas (SS) (criterios ACR 2010 FMS). Esta investigación se realizará utilizando la metodología de análisis de mediación.
5. Inclusión en futuros estudios del SFM, de 1) otros participantes con síndromes de dolor también asociados con la sensibilización central, por ejemplo el dolor crónico de espalda baja, la osteoartritis, los trastornos temporomandibulares, el latigazo cervical crónico o la tendinopatía rotuliana crónica; con el objetivo de avanzar en la etiopatogenia del SFM y comparar el SFM con otras patologías dentro de la sensibilización central al dolor; y 2) hombres que padezcan el SFM para poder estudiar la influencia del género en la enfermedad y avanzar en el estudio del SFM en hombres, dada la escasa literatura sobre este tema.

6. Realización de un estudio cualitativo -desde una aproximación fenomenológica- sobre las vivencias de las personas que padecen el SFM y como este afecta sus procesos autorreferenciales (especialmente la autoestima y la autoimagen). El estudio se ejecutará a través de entrevistas semiestructuradas y grupos focales. Para la codificación y el análisis de contenido se utilizará el software ATLAS.ti 8, que es uno de los programas líderes en el análisis cualitativo. Para asegurar la calidad del estudio, el mismo se basará en la Guía COREQ (Consolidated criteria for reporting qualitative studies/ Criterios consolidados para describir estudios cualitativos).

8. FUTURE PERSPECTIVES

Taking the main results of this doctoral thesis into account together with its main limitations, the following future lines of research are presented, some of which are being carried out:

1. Replica of the results of the second study but using other cognitive variables to explore new cognitive domains (i.e., attentional networks and executive control) and including, in addition to healthy participants and people with SFM, people with Rheumatoid Arthritis. On the second study the contribution of affect-related variables (i.e., negative and positive affect, self-esteem, alexithymia and pain catastrophizing) to cognitive impairments in FMS was evaluated. In this new study other cognitive techniques will be performed, specifically, the Attentional Network Test-Interaction (ANT-I, to measure the three attentional networks proposed by Posner & Petersen in 1990: alerting, orienting, and executive control) and Stroop Task (to assess selective attention, especially executive control and cognitive inhibition).
2. Analysis of associations between Slowly Repeated Evoked Pain (SREP), as a measure of central sensitization to pain, and neurocognitive performance, especially processing speed, attention, visuospatial and verbal memory, and cognitive flexibility, as well as mental planning and organizational skills in FMS. Based on the results of the fourth study in which the strongest relations were found for low intensity pain stimuli, it is expected an inverse association between SREP sensitization and cognitive

performance, especially an increase in errors related to interference and intrusions.

3. Comparisons of levels of HRQoL between samples of FMS and Arthritis Rheumatoid patients, and evaluation of the relative relevance of clinical pain and affective variables (depression and anxiety) in determining HRQoL in both pathologies.
4. Exploration of clinical and affective variables which can influence scores in the Widespread Pain Index (WPI) and Symptoms Severity (SS) scales (ACR 2010 FMS criteria). This research will be performed using the methodology of mediation analyses.
5. Inclusions in future FMS studies of 1) other participants with pain syndromes also associated with central sensitization, such as chronic low back pain, osteoarthritis, temporomandibular disorders, chronic whiplash, and chronic patellar tendinopathy; in order to make progress in the etiopathogenesis of FMS and to compare FMS with other central sensitization diseases; and 2) men who suffer from FMS to be able to study the influence of gender on the disease and advance in the study of FMS in men, given the scarce of literature about this topic.
6. Execution of a qualitative study -from a phenomenological approach- about the experiences of people with FMS and how it affects their self-referential processes (especially self-esteem and self-image). Semi-structured interviews and focus groups will be used. For the coding and the content analysis, ATLAS.ti 8 software will be employed. This is one of the leader software in qualitative analysis. To guarantee the quality of the

research, it will be based on the COREQ (Consolidated criteria for reporting qualitative research) Guide.

9. REFERENCIAS

Aaron, L. A., Burke, M. M., y Buchwald, D. (2000). Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Archives of Internal Medicine*, 160, 221-227. doi:[10.1001/archinte.160.2.221](https://doi.org/10.1001/archinte.160.2.221)

Albrecht, P. J., y Rice, F. L. (2016). Fibromyalgia syndrome pathology and environmental influences on afflictions with medically unexplained symptoms. *Reviews on Environmental Health*, 31, 281-294. doi:[10.1515/reveh-2015-0040](https://doi.org/10.1515/reveh-2015-0040)

Alciati, A., Sarzi-Puttini, P., Batticciotto, A., Torta, R., Gesuele, F., Atzeni, F., y Angst, J. (2012). Overactive lifestyle in patients with fibromyalgia as a core feature of bipolar spectrum disorder. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 30,122-128.

Almansa, M. P., Sánchez, A. I., Miró, E., Medina, A., y Lami, M. J. (2011). The relationship between the fear-avoidance model of pain and personality traits in fibromyalgia patients. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 18, 380-391. doi:[10.1007/s10880-011-9263-2](https://doi.org/10.1007/s10880-011-9263-2)

Alpay, M., y Cassem, E. H. (2000). Diagnosis and treatment of mood disorders in patients with rheumatic disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 59, 2-4. doi:[10.1136/ard.59.1.2](https://doi.org/10.1136/ard.59.1.2)

Andréll, P., Schultz, T., Mannerkorpi, K., Nordeman, L., Börjesson, M., y Mannheimer, C. (2014). Health-related quality of life in fibromyalgia and refractory angina pectoris: a comparison between two non-malignant pain

disorders. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 46, 341-247.
doi:[10.2340/16501977-1279](https://doi.org/10.2340/16501977-1279)

Aparicio, V. A., Ortega, F. B., Heredia, J. M., Carbonell-Baeza, A., y Delgado-Fernández, M. (2011). Análisis de la composición corporal en mujeres con fibromialgia. *Reumatología Clínica*, 7, 7-12. doi:[10.1016/j.reuma.2010.05.006](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2010.05.006)

Arnold, L. M., Hudson, J. I., Hess, E. V., Ware, A. E., Fritz, D. A., Auchenbach, M. B., ... Keck, P. E. Jr. (2004). Family study of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, 50, 944-952. doi:[10.1002/art.20042](https://doi.org/10.1002/art.20042)

Arnold, L. M., Crofford, L. J., Mease, P. J., Burgess, S. M., Palmer, S. C., Abetz, L., y Martinz, S. A. (2008). Patients perspectives on the impact of fibromyalgia. *Patient Education and Counseling*, 73, 114-120.
doi:[10.1016/j.pec.2008.06.005](https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.06.005)

Aykut, V., Elbay, A., Çigdem Uçar, I., Esen, F., Durmus, A., Karadag, R., y Oguz, H. (2018). Corneal sensitivity and subjective complaints of ocular pain in patients with fibromyalgia. *Eye (London)*, 32, 763-767.
doi:[10.1038/eye.2017.275](https://doi.org/10.1038/eye.2017.275)

Azevedo, V., Paiva, E. S., Felipe, L. R., y Moreira, R. A. (2010). Concomitância de fibromialgia em pacientes com espondilite anquilosante. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50, 646-650. doi:[10.1590/S0482-50042010000600005](https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000600005)

Bagby, R. M., Taylor, G. J., y Parker, J. D. (1994). The twenty item Toronto Alexithymia Scale-II: Convergent, discriminant, and concurrent validity. *Journal of Psychosomatic Research*, 38, 33-40. doi:[10.1016/0022-3999\(94\)90006-X](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)90006-X)

Bagby, R. M., Taylor, G. J., Parker, J. D., y Dickens, S. E. (2006). The development of the Toronto structured interview for alexithymia: item selection, factor structure, reliability and concurrent validity. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 75, 25-39. doi:[10.1159/000089224](https://doi.org/10.1159/000089224)

Baillou, G. (1642). *Liber de Rheumatismo et pleuritide dorsali*. Paris: Thevart M J.

Balasubramaniam, R., de Leeuw, R., Zhu, H., Nickerson, R. B., Okeson, J. P., y Carlson, C. R. (2007). Prevalence of temporomandibular disorders in fibromyalgia and failed back syndrome patients: a blinded prospective comparison study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 104, 204-216. doi:[10.1016/j.tripleo.2007.01.012](https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.01.012)

Balbaloglu, O., Tanik, N., Alpayci, M., Hakan, A. K., Karaahmet, E., y Inan, L. E. (2018). Paresthesia frequency in fibromyalgia and its effects on personality traits. *International Journal of Rheumatic Disease*, 21, 1343-1349. doi:[10.1111/1756-185X.13336](https://doi.org/10.1111/1756-185X.13336)

Bar-On Kalfon, T., Gal, G., Shorer, R., y Ablin, J. N. (2016). Cognitive functioning in fibromyalgia: The central role of effort. *Journal of Psychosomatic Research*, 87, 30-36. doi:[10.1016/j.jpsychores.2016.06.004](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.06.004)

Barsky, A. J., Wyshak, G., y Klerman, G. L. (1990). The somatosensory amplification scale and its relationship to hypochondriasis. *Journal of Psychiatric Research*, 24, 323-334.

Bateman, L., Sarzi-Puttini, P., Burbridge, C. L., Landen, J. W., Masters, E. T., Bhadra, B. P., ... Pauer, L. R. (2016). Burden of illness in fibromyalgia patients with comorbid depression. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34, S106-S113.

Beard, G. (1869). Neurasthenia or nervous exhaustion. *The Boston Medical and Surgical Journal*, 80, 217-221.

Beck, A. T. (1987). Cognitive models of depression. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An International Quarterly*, 1, 5-37.

Belenguer, R., Ramos-Casal, M., Siso, A., y Rivera, J. (2009). Clasificación de la fibromialgia. Revisión sistemática de la literatura. *Reumatología Clínica*, 5, 55-62. doi:[10.1016/j.reuma.2008.07.001](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2008.07.001)

Bennett, R. M. (2005). Neurologic features in fibromyalgia. En D. J. Wallace y D. J. Clauw (eds.), *Fibromyalgia and other central syndromes* (p. 133-143). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Bennett, R. M., Jones, C. J., Turk, D., Russell, I. J., y Matallana, L. (2007). An Internet based survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 9, 8-27. doi:[10.1186/1471-2474-1188-1127](https://doi.org/10.1186/1471-2474-1188-1127)

Bennett, R. M., Friend, R., Jones, K. D., Ward, R., Han, B. K., y Ross, R. L. (2009). The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Research and Therapy*, 11, R120. doi:[10.1186/ar2783](https://doi.org/10.1186/ar2783)

Bernardy, K., Klose, P., Welsch, P., y Häuser, W. (2018). Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioral therapies in fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Pain*, 22, 242-260. doi:[10.1002/ejp.112.1](https://doi.org/10.1002/ejp.112.1)

Besteiro, J. L., Suárez Fernández, T. V., Arboleya Rodríguez, L., Muñiz, J., Lemos Giráldez, S., y Alvarez Fernández, A. (2011). Sleep architecture in patients with fibromyalgia. *Psicothema*, 23, 368-373.

Bidari A., Hassanzadeh, M., Ghavidel Parsa, B., Kianmehr, N., Kabir, A., Pirhadi, S., ... Karimi, F. (2013). Validation of the 2010 American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia in an Iranian population. *Rheumatology International*, 33, 2999-3007. doi:[10.1007/s00296-013-2829-6](https://doi.org/10.1007/s00296-013-2829-6)

Boateng, G. O., Neilands, T. B., Frongillo, E. A., Melgar-Quinonez, H. R., y Young, S. L. (2018). Best Practices for Developing and Validating Scales for Health, Social, and Behavioral Research: A Primer. *Frontiers in Psychology*, 6, 149. doi:[10.3389/fpubh.2018.00149](https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00149)

Boland, E. W. (1947). Psychogenic rheumatism: the musculoskeletal expression of psychoneurosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 6, 195-203.

Boonen, A., van den Heuve, R., van Tubergen, A., Goossens, M., Severens, J. L., van der Heijde, D., y van der Linden, S. (2005). Large differences in cost of illness and wellbeing between patients with fibromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64, 396-402. doi:[10.1136/ard.2003.019711](https://doi.org/10.1136/ard.2003.019711)

Börsbo, B., Gerdle, B., y Peolsson, M. (2010). Impact of the interaction between self-efficacy, symptoms and catastrophizing on disability, quality of life and health in chronic pain patients. *Disability and Rehabilitation*, 32, 1387-1396. doi:[10.3109/09638280903419269](https://doi.org/10.3109/09638280903419269)

Boulware, D. W., Schmid, L. D., y Baron, M. (1990). The fibromyalgia syndrome. Could you recognize and treat it? *Postgrado Medicina*, 87, 211-214. doi:[10.1080/00325481.1990.11704567](https://doi.org/10.1080/00325481.1990.11704567)

Bulbena, A., Berrios, G. E., y Fernández de Larrinoa, P. (2000). *Medición clínica en psiquiatría y psicología*. Masson: Madrid.

Burckhardt, C. S., Clark, S. R., O'Reilly, C. A., y Bennett R. A. (1997). Pain-coping strategies of women with fibromyalgia: relationship to pain, fatigue, and quality of life. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 5, 21-41. doi:[10.1300/J094v05n03_02](https://doi.org/10.1300/J094v05n03_02)

Buskila, D., y Sarzi-Puttini, P. (2006). Biology and therapy of fibromyalgia genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research & Therapy*, 8, 218. doi:[10.1186/ar2005](https://doi.org/10.1186/ar2005)

Busse, J. W., Ebrahim, S., Connell, G., Coomes, E. A., Bruno, P., Malik, K., ... Guyatt, G. H. (2013). Systematic review and network meta-analysis of interventions for fibromyalgia: a protocol. *Systematic Reviews*, 2, 1-9. doi:[10.1186/2046-4053-2-18](https://doi.org/10.1186/2046-4053-2-18)

Cabo-Meseguer, A., Cerdá-Olmedo, G., y Trillo-Mata, J. L. (2017). Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Medicina Clínica*, 19, 25-30. doi:[10.1016/j.medcli.2017.06.008](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.008)

Campos, R., y Vázquez, M. (2013). The impact of fibromyalgia on health-related quality of life in patients according to age. *Rheumatology International*, 33, 1419-1424. doi:[10.1007/s00296-012-2568-0](https://doi.org/10.1007/s00296-012-2568-0)

Capraro, M., Dalla Valle, M., Podswiadek, P., De Sandre, E., Sgnaolin, R., y Ferrari, C. (2012). The role of illness perception and emotions on quality of life in fibromyalgia compared with other chronic pain conditions. *Reumatismo*, 64, 142-150. doi:[10.4081/reumatismo.2012.142](https://doi.org/10.4081/reumatismo.2012.142)

Cardona-Arias, J. A., León-Mira, V., y Cardona-Tapias, A. (2012). Calidad de vida relacionada con la salud en adultos con fibromialgia. *Revista Colombiana de Reumatología*, 20, 19-29. doi:[10.1016/S0121-8123\(13\)70009-4](https://doi.org/10.1016/S0121-8123(13)70009-4)

Carmona, L., Ballina, J., Gabriel, R., Laffon, A., y EPISER Study Group. (2001). The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 60, 1040-1045. doi:[10.1136/ard.60.11.1040](https://doi.org/10.1136/ard.60.11.1040)

Casanueva, B., García-Fructuoso, F., Belenguer, R., Alegre, C., Moreno-Muelas, J. V., Hernández, J. L., ... González-Gay, M. Á. (2016). The Spanish version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Clinical Diagnostic Criteria for fibromyalgia: reliability and validity assessment. *Experimental Rheumatology*, 34, S55-S58.

Castelli, L., Tesio, V., Colonna, F., Molinaro, S., Leombruni, P., Bruzzzone, M., ... Torta, R. (2012). Alexithymia and psychological distress in fibromyalgia: Prevalence and relation with quality of life. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 30, 70-77.

Change Pain. (2013). *La primera revisión epidemiológica existente sobre el dolor crónico no oncológico realizada en España*. Recuperado de http://www.changepain.org/grt-change-pain-portal/GRT-CHANGE-PAIN-PORTAL_es_Home/Iniciativas_CHANGE_PAIN_/Estudios_valoracion_del_dolor/revision/175800217.jsp

Cherry, B. J., Zettel-Watson, L., Shimizu, R., Roberson, I., Rutledge, D. N., y Jones, C. J. (2014). Cognitive performance in women aged 50 years and older with and without fibromyalgia. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 69, 199-208. doi:[10.1093/geronb/gbs122](https://doi.org/10.1093/geronb/gbs122)

Choy, E., Perrot, S., Leon, T., Kaplan, J., Petersel, D., Ginovker, A., y Kramer, E. (2010). A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BMC Health Service Research*, 10, 102-111. doi:[10.1186/1472-6963-10-102](https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-102)

Choy, E. (2015). The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nature Review Rheumatology*, 52, 34-54. doi:[10.1038/nrrheum.2015.56](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.56)

Christopher, M. J. (2011). It's time for bioethics to see chronic pain as an ethical issue. *The American Journal of Bioethics*, 11, 3-4. doi:[10.1080/15265161.2011.589282](https://doi.org/10.1080/15265161.2011.589282)

Clauw, D. J. (2015). Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 29, 6-19. doi:[10.1016/j.berh.2015.04.024](https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.024)

Coderre, T. J., Katz, J., Vaccarino, A. L., y Melzack, R. (1993). Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 52, 259-285.

Coppieters, I., Ickmans, K., Cagnie, B., Nijs, J., De Pauw, R., Noten, S., y Meeus, M. (2015). Cognitive performance is related to central sensitization and health-related quality of life in patients with chronic whiplash-associated disorders and fibromyalgia. *Pain Physician*, 18, E389-E401.

Coury, F., Rossat, A., Tebib, A., Letroublon, M. C., Gagnard, A., Fantino, B., y Tebib, J. G. (2009). Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a frequent unrelated association complicating disease management. *Journal of Rheumatology*, 36, 58-62. doi:[10.3899/jrheum.080366](https://doi.org/10.3899/jrheum.080366)

Crombez, G., Eccleston, C., Baeyens, F., y Eelen, P. (1998). When somatic information threatens, catastrophic thinking enhances attentional interference. *Pain*, 75, 187-198.

Crowe, M., Jordan, J., Burrell, B., Jones, V., Gillon, D., y Harris, S. (2016). Mindfulness-based stress reduction for long-term physical conditions: a systematic review. *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, 50, 21-32. doi:[10.1177/0004867415607984](https://doi.org/10.1177/0004867415607984)

Cummiford, C. M., Nascimento, T. D., Foerster, B. R., Clauw, D. J., Zubieta, J. K., Harris, R. E., y DaSilva, A. F. (2016). Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Research & Therapy*, 3, 18-40. doi:[10.1186/s13075-016-0934-0](https://doi.org/10.1186/s13075-016-0934-0)

D'Aoust, R. F., Rossiter, A. G., Elliott, A., Ji, M., Lengacher, C., y Groer, M. (2017). Women veterans, a population at risk for fibromyalgia: the associations between fibromyalgia, symptoms, and quality of life. *Military Medicine*, 182, 28-35. doi:[10.7205/MILMED-D-15-00557](https://doi.org/10.7205/MILMED-D-15-00557)

de la Coba, P., Bruehl, S., Moreno-Padilla, M., y Reyes del Paso, G. A. (2017). Responses to slowly repeated evoked pain stimuli in fibromyalgia patients: evidence of enhanced pain sensitization. *Pain Medicine*, 0, 1-9. doi:[10.1093/pm/pnw361](https://doi.org/10.1093/pm/pnw361)

De Roa, P., Paris, P., Poindessous, J. L., Maillet, O., y Héron, A. (2018). Subjective experiences and sensitivities in women with fibromyalgia: quantitative and comparative study. *Pain Research and Management*, 1, 1-8. doi:[10.1155/2018/8269564](https://doi.org/10.1155/2018/8269564)

De Tommaso, M., Sardaro, M., Serpino, C., Costantini, F., Vecchio, E., Pia Prudenzano, M., ... Livrea, P. (2009) Fibromyalgia comorbidity in primary headaches. *Cephalalgia*, 29, 453-464. doi:[10.1111/j.1468-2982.2008.01754.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01754.x)

Dick, B. D., Verrier, M. J., Harker, K. T., y Rashid, S. (2008). Disruption of cognitive function in fibromyalgia syndrome. *Pain*, 139, 610-616. doi:[10.1016/j.pain.2008](https://doi.org/10.1016/j.pain.2008)

Doran, E., y Henry, D. (2008). Disease mongering: expanding the boundaries of treatable disease. *Internal Medicine Journal*, 38, 858-861. doi:[10.1111/j.1445-5994.2008.01814.x](https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01814.x)

Duschek, S., Werner, N. S., Winkelmann, A., y Wankner, S. (2013). Implicit memory function in fibromyalgia syndrome. *Journal of Behavioral Medicine*, 39, 11-16. doi:[10.1080/08964289.2012.708684](https://doi.org/10.1080/08964289.2012.708684)

Edwards, R. R., Bingham, C. O., Bathon, J., y Haythornthwaite, J. A. (2006). Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatology*, 55, 325-332. doi:[10.1002/art.21865](https://doi.org/10.1002/art.21865)

Eysenck, M. W., Derakshan, N., Santos, R., y Calvo, M. G. (2007). Anxiety and cognitive performance: attentional control theory. *Emotion*, 7, 336-353. doi:[10.1037/1528-3542.7.2.336](https://doi.org/10.1037/1528-3542.7.2.336)

Farhad, K., y Oaklander, A. L. (2018). Fibromyalgia and small-fiber polyneuropathy: what's in a name? *Muscle Nerve*, 58, 611-613. doi:[10.1002/mus.26179](https://doi.org/10.1002/mus.26179)

Faro, M., Sáez-Francàs, N., Castro-Marrero, J., Aliste, L., Collado, A., y Alegre, J. (2014). Impact of the fibromyalgia in the chronic fatigue syndrome. *Medicina Clínica*, 142, 519-525. doi:[10.1016/j.medcli.2013.06.030](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.06.030)

Finan, P. H., Zautra, A. J., y Davis, M. C. (2009). Daily affect relations in fibromyalgia patients reveal positive affective disturbance. *Psychosomatic Medicine*, 71, 474-482. doi:[10.1097/PSY.0b013e31819e0a8b](https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31819e0a8b)

Freitas, R. P. A., Andrade, S. C., Spyrides, M. H. C., Micussi, M. T., y Sousa, M. B. C. (2017). Impacts of social support on symptoms in Brazilian women with fibromyalgia. *Revista Brasileira de Reumatología*, 57, 197-203. doi:[10.1016/j.rbre.2016.07.001](https://doi.org/10.1016/j.rbre.2016.07.001)

Fu, T., Gamble, H., Siddiqui, U., y Schwartz, T. (2015). Psychiatric and personality disorder survey of patients with fibromyalgia. *Annals of Depression and Anxiety*, 2, 1064.

Galvez-Sánchez, C. M., Reyes del Paso, G. A., y Duschek, S. (2018). Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: Associations with positive and negative affect, alexithymia, pain catastrophizing and self-esteem. *Frontiers in Psychology*, 9, 1-14. doi:[10.3389/fpsyg.2018.00377](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00377)

Gamero Ruiz, F., Gabriel Sánchez, R., Carbonell Abello, J., Tornero Molina, J., y Sánchez-Magro, I. (2005). Pain in Spanish rheumatology outpatient offices: EPIDOR epidemiological study. *Revista Clínica Española*, 205, 157-163.

Garaigordobil, M. (2013). Fibromialgia: Discapacidad funcional, autoestima y perfil de personalidad. *Información Psicológica*, 106, 4-16.

García-Campayo, J., Rodero, B., Alda, M., Sobradie, N., Montero, J., y Moreno, S. (2008). Validación de la versión española de la escala de la catastrofización ante el dolor (Pain Catastrophizing Scale) en la fibromialgia. *Medicina Clínica*, 131, 487-492. doi:[10.1157/13127277](https://doi.org/10.1157/13127277)

García-Fontanals, A., García-Blanco, S., Portell, M., Pujol, J., Poca-Dias, V., García-Fructuoso, F., ... Deus, J. (2016). Cloninger's psychobiological

model of personality and psychological distress in fibromyalgia. *International Journal of Rheumatic Disease*, 19, 852-863. doi:[10.1111/1756-185X.12473](https://doi.org/10.1111/1756-185X.12473)

Gebhart, G. F. (2004). Descending modulation of pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 27, 729-737. doi:[10.1016/j.neubiorev.2003.11.008](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.11.008)

Geisser, M. E., y Roth, R. S. (1998). Knowledge of and agreement with pain diagnosis: Relation to pain beliefs, pain severity, disability, and psychological distress. *Journal of Occupational Rehabilitation*, 8, 73-88. doi:[10.1023/A:1023060616201](https://doi.org/10.1023/A:1023060616201)

Geisser, M. E., Casey, K. L., Brucksch, C. B., Ribbens, C. M., Appleton, B. B., y Crofford, L. J. (2003). Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with Fibromyalgia: Association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain*, 102, 243-250.

Geisser, M. E., Gracely, R. H., Giesecke, T., Petzke, F. W., Williams, D. A., y Clauw, D. J. (2007). The association between experimental and clinical pain measures among persons with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *European Journal of Pain*, 11, 202-207. doi:[10.1016/j.ejpain.2006.02.001](https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.02.001)

Gelonch, O., Garolera, M., Valls, J., Rosselló L., y Pifarré, J. (2016). Executive function in fibromyalgia: Comparing subjective and objective measures. *Comprehensive Psychiatry*, 66, 113-122. doi:[10.1016/j.comppsy.2016.01.002](https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.01.002)

Gelonch, O., Garolera, M., Valls, J., Rosselló L., y Pifarré, J. (2017). Cognitive complaints in women with fibromyalgia: Are they due to depression or

to objective cognitive dysfunction? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17, 1-13. doi:[10.1080/13803395.2017.1301391](https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1301391)

Gencay-Can, A., y Can, S. S. (2012). Temperament and character profile of patients with fibromyalgia. *Rheumatology International*, 32, 3957-3961. doi:[10.1007/s00296-011-2324-x](https://doi.org/10.1007/s00296-011-2324-x)

Ghavidel-Parsa, B., Bidari, A., Maafi, A. A., Hassankhani, A., Hajiabbasi, A., Montazeri, A., ... Ghalehbaghi, B. (2016). The impact of fibromyalgia on health status according to the types, demographic background and pain index. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34, 134-139.

Glass, J. M., Park, D. C., Minear, M., y Crofford, L. J. (2005). Memory beliefs and function in fibromyalgia patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 58, 263-269. doi:[10.1016/j.jpsychores.2004.09.004](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.09.004)

Gonzalez, B., Baptista, T. M., Branco, J. C., y Ferreira, A. S. (2013). Fibromyalgia: antecedent life events, disability, and causal attribution. *Psychology Health & Medicine*, 18, 461-470. doi:[10.1080/13548506.2012.752098](https://doi.org/10.1080/13548506.2012.752098)

González, J. L., Mercado, F., Barjola, P., Carretero, I., López-López, A., Bullones, M. A., ... Alonso, M. (2010). Generalized hypervigilance in fibromyalgia patients: An experimental analysis with the emotional Stroop paradigm. *Journal of Psychosomatic Research*, 69, 279-287. doi:[10.1016/j.jpsychores.2010.05.002](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.05.002)

Gowans, S. E., Dehueck, A., y Abbey, S. E. (2002). Measuring exercise-induced mood changes in Fibromyalgia: a comparison of several measures. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)*, 47, 603-609. doi:[10.1002/art.10789](https://doi.org/10.1002/art.10789)

Gowers, W. R. (1904). The development of the concept of fibrositis. *British Medical Journal*, 1, 117-121.

Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M., y Clauw, D. J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 46, 1333-1343. doi:[10.1002/art.10225](https://doi.org/10.1002/art.10225)

Gracely, R. H., Geisser, M. E., Giesecke, T., Grant, M. A. B., Petzke, F., Williams, D. A., y Clauw, D. J. (2004). Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with Fibromyalgia. *Brain*, 127, 835-843. doi:[10.1093/brain/awh098](https://doi.org/10.1093/brain/awh098)

Graham, W. (1953). The fibrositis syndrome. *Bulletin on the Rheumatic Diseases*, 8, 33-34.

Gumà-Uriel, L., Peñarrubia-María, M. T., Cerdà-Lafont, M., Cunillera-Puertolas, O., Almeda-Ortega, J., Fernández-Vergel, R., ... Luciano, J. V. (2016). Impact of IPDE-SQ personality disorders on the healthcare and societal costs of fibromyalgia patients: a cross sectional study. *BMC Family Practice*, 17, 61. doi:[10.1186/s12875-016-0464-5](https://doi.org/10.1186/s12875-016-0464-5)

Gupta, A., y Silman, A. J. (2004). Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. *Arthritis Research & Therapy*, 6, 98-106. doi:[10.1186/ar1176](https://doi.org/10.1186/ar1176)

Hamilton, N. A., Catley, D., y Karlson, C. (2007). Sleep and the affective response to stress and pain. *Health Psychology*, 26, 288-295. doi:[10.1037/0278-6133.26](https://doi.org/10.1037/0278-6133.26)

Hassett, A. L., Simonelli, L. E., Radvanski, D. C., Buyske, S., Savage, S. V., y Sigal, L. H. (2008). The relationship between affect balance style and clinical outcomes in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*, 59, 833-840. doi:[10.1002/art.23708](https://doi.org/10.1002/art.23708)

Häuser, W., Wolfe, F., Tölle, T., Uçeyler, N., y Sommer, C. (2012). The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*, 26, 297-307. doi:[10.2165/11598970-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11598970-000000000-00000)

Helleday, U. (1986). Om mysitis chronica (rheumatica). Ett bidrag till dess diagnostik och behandling. *Nordiskt Medicinskt Arkiv*, 8, 1-17.

Hellström, O., Bullington, J., Karlsson, G., Lindqvist, P., y Mattsson, B. (1999). A phenomenological study of fibromyalgia. Patient perspectives. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 17, 11-16. doi:[10.1080/028134399750002827](https://doi.org/10.1080/028134399750002827)

Hench, P. K. (1976). Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis & Rheumatology*, 19, 1081-1089.

Henriksson, K. G., y Mense, S. (1994). Pain and nociception in fibromyalgia: clinical and neurobiological considerations on etiology and pathogenesis. *Pain Reviews*, 1, 245-260.

Hollins, M., Harper, D., Gallagher, S., Owings, E. W., Lim, P. F., Miller V., ... Maixner, W. (2009). Perceived Intensity and Unpleasantness of Cutaneous and Auditory Stimuli: An Evaluation of the Generalized Hypervigilance Hypothesis. *Pain*, 141, 215-221. doi:[10.1016/j.pain.2008.10.003](https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.10.003)

Hooten, W. M., Timming, R., Belgrade, M., Gaul, J., Goertz, M., Haake, B., ... Walker, N. (2013). *Assessment and management of chronic pain*. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).

Hulens, M., Dankaerts, W., Stalmans, I., Somers, A., Vansant, G., Rasschaert, R., y Bruyninckx, F. (2018). Fibromyalgia and unexplained widespread pain: the idiopathic cerebrospinal pressure dysregulation hypothesis. *Medical Hypotheses*, 110, 150-154. doi:[10.1016/j.mehy.2017.12.006](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.12.006)

International Association for the Study of Pain -IASP- and delegates of International Pain Summit. (2010). *Declaration that Access to Pain Management is a Fundamental Human Right*. Recuperado de <http://www.iaspain.org/Content/NavigationMenu/Advocacy/DeclarationofMontr233al/default.htm>

International Association for the Study of Pain-IASP. (2015). *Pain IASP Taxonomy*. Recuperado de <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>

Jensen, K. B., Srinivasan, P., Spaeth, R., Tan, Y., Kosek, E., Petzke, F., ... Kong, J. (2013). Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia pain. *Arthritis & Rheumatology*, 65, 3293-3303. doi:[10.1002/art.38170](https://doi.org/10.1002/art.38170)

Jeong-Won, L., Kyung-Eun, L., Dong-Jin, P., Seong-Ho, K., Seong-Su, N., Ji-Hyun, L., ... Shin-Seok, L. (2017). Determinants of quality of life in patients with fibromyalgia: A structural equation modeling approach. *PLoS ONE*, 12, 1186-1199. doi:[10.1371/journal.pone.0171186](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171186)

Johannson, V. (1993). Does a fibromyalgia personality exist? *Journal of Musculoskeletal Pain*, 1, 245-252. doi:[10.1300/J094v01n03_26](https://doi.org/10.1300/J094v01n03_26)

Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., y Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114, 295-302. doi:[10.1016/j.pain.2004.12.032](https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.032)

Kamping, S., Bomba, I. C., Kanske, P., Diesch, E., y Flor, H. (2013). Deficient modulation of pain by a positive emotional context in fibromyalgia patients. *Pain*, 154, 1846-1855. doi:[10.1016/j.pain.2013.06.003](https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.003)

Kapusuz Gencer, Z., Balbaloğlu, Ö., Özkırış, M., y Saydam, L. (2017). Does fibromyalgia have an effect on hearing loss in women? *Turkish Journal of Medical Science*, 47, 1699-1702. doi:[10.3906/sag-1511-25](https://doi.org/10.3906/sag-1511-25)

Karper, W. B. (2016). Effects of exercise, patient education, and resource support on women with fibromyalgia: An extended long-term study. *Journal of Women & Aging*, 28, 555-562. doi:[10.1080/08952841.2016.1223954](https://doi.org/10.1080/08952841.2016.1223954)

Katz, R. S., Heard, A. R., Mills, M., y Leavitt, F. (2004). The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *Journal of Clinical Rheumatology*, 10, 53-58. doi:[10.1097/01.rhu.0000120895.20623.9f](https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000120895.20623.9f)

Keefe, F. J., Rumble, M. E., Scipio, C. D., Giordano, L. A., y Perri, L. M. (2004). Psychological aspects of persistent pain: Current state of the science. *The Journal of Pain*, 5, 195-211. doi:[10.1016/j.jpain.2004.02.576](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.02.576)

Keefe, K. V., Taylor, G. J., Parker, J. D. A., y Bagby, R. M. (2017). Taxometric analysis of the Toronto structured interview for alexithymia: further evidence that alexithymia is a dimensional construct. *Psychological Assessment*, 26, 364-374. doi:[10.1177/1073191117698220](https://doi.org/10.1177/1073191117698220)

Kosek, E., y Hansson, P. (1997). Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain*, 70, 41-51.

Kurland, J. E., Coyle, W. J., Winkler, A., y Zable, E. (2006). Prevalence of irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia. *Digestive Diseases and Sciences*, 51, 454-460. doi:[10.1007/s10620-006-3154-7](https://doi.org/10.1007/s10620-006-3154-7)

Lautenbacher, S., y Rollman, G. B. (1997). Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain*, 13, 189-196.

Lazaridou, A., Kim, J., Cahalan, C. M., Loggia, M. L., Franceschelli, O., Berna, C., ... Edwards, R. R. (2017). Effects of Cognitive-Behavioral Therapy (CBT) on

brain connectivity supporting catastrophizing in fibromyalgia. *Clinical Journal Pain*, 33, 215-221. doi:[10.1097/AJP.0000000000000422](https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000422)

Lázaro, C., Bosch, F., Torrubia, R., y Baños, J. E. (1994). The development of a Spanish questionnaire for assessing pain: preliminary data concerning reliability and validity. *European Journal Psychological Assessment*, 10, 145-151.

Leavitt, F., Katz, R. S., Golden, H. E., Glickman, P. B., y Layfer, L. (1986). Comparison of pain properties in fibromyalgia patients and rheumatoid arthritis patients. *Arthritis & Rheumatology*, 29, 775-781.

Leavitt, F., y Katz, R. S. (2008). Speed of mental operations in fibromyalgia: A selective naming speed deficit. *Journal of Clinical Rheumatology*, 14, 214-218. doi:[10.1097/RHU.0b013e31817a2472](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31817a2472)

López-Solà, M., Pujol, J., Wager, T. D., Garcia-Fontanals, A., Blanco-Hinojo, L., Garcia-Blanco, S., ... Deus, J. (2014). Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients. *Arthritis & Rheumatology*, 66, 3200-3209. doi:[10.1002/art.38781](https://doi.org/10.1002/art.38781)

Low, L. A., y Schweinhardt, P. (2012). Early life adversity as a risk factor for fibromyalgia in later life. *Pain Research and Treatment*, 2012, 140832. doi:[10.1155/2012/140832](https://doi.org/10.1155/2012/140832)

Luciano, J. V., D'Amico, F., Feliu-Soler, A., McCracken, L. M., Aguado, J., Peñarrubia-María, M. T., ... García-Campayo, J. (2017). Cost-utility of group acceptance and commitment therapy for fibromyalgia versus recommended drugs: an economic analysis alongside a 6-month randomized controlled trial

conducted in Spain (EFFIGACT Study). *Journal of Pain*, 18, 868-880.
doi:[10.1016/j.jpain.2017.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.03.001)

Malin, K., y Littlejohn, G. O. (2012). Personality and fibromyalgia syndrome. *The Open Rheumatology Journal*, 6, 273-285.
doi:[10.2174/1874312901206010273](https://doi.org/10.2174/1874312901206010273)

Malin, K., y Littlejohn, G. O. (2013). Stress modulates key psychological processes and characteristic symptoms in females with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 31, 64-71.

Martin, M. Y., Bradley, L. A., Alexander, R. W., Alarcón, G. S., Triana-Alexander, M., Aaron, L. A., y Alberts, K. R. (1996). Coping strategies predict disability in patients with primary fibromyalgia. *Pain*, 68, 45-53.
doi:[10.1016/S0304-3959\(96\)03179-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(96)03179-X)

Martínez, M. P., Sánchez, A., Miró, E., Lami, M. J., Prados, G., y Morales, A. (2014). Relationships between physical symptoms, emotional distress, and pain appraisal in fibromyalgia: the moderator effect of alexithymia. *The Journal of Psychology*, 0, 1-26. doi:[10.1080/00223980.2013.844673](https://doi.org/10.1080/00223980.2013.844673)

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

Martins, M., Oliveira, I., Rocha, C. E., Foss, M. H., y Dos Santos, R. (2011). Using questionnaires to assess the quality of life and multidimensionality of fibromyalgia patients. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52, 16-26.

Marques, A. P., Santo, A. S. D. E., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., y Yuan, S. L. K. (2017). Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Revista Brasileira de Reumatología*, 57, 356-363. doi:[10.1016/j.rbre.2017.01.005](https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.005)

McBeth, J., y Mulvey, M. R. (2012). Fibromyalgia: mechanisms and potential impact of the ACR 2010 classification criteria. *Nature Reviews Rheumatology*, 8, 108-116. doi:[10.1038/nrrheum.2011.216](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.216)

McDermid, A. J., Rollman, G. B., y McCain, G. A. (1996). Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification. *Pain*, 66, 133-144.

Mendell, L. M., y Wall, P. D. (1965). Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibers. *Nature*, 206, 97-99.

Michielsen, H. J., Van Houdenhove, B., Leirs, I., Vandenbroeck, A., y Onghena, P. (2006). Depression, attribution style and self-esteem in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia patients: is there a link? *Journal of Clinical Rheumatology*, 25, 183-188. doi:[10.1007/s10067-005-1154-1](https://doi.org/10.1007/s10067-005-1154-1)

Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, 66, 355-474.

Miró, E., Martínez, M. P, Sánchez, A. I., Prados, G., y Medina, A. (2011). When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality. *British Journal of Health Psychology*, 16, 799-814. doi:[10.1111/j.2044-8287.2011.02016](https://doi.org/10.1111/j.2044-8287.2011.02016)

Montoro, C. I., Duschek, S., Muñoz Ladrón de Guevara, C., Fernández-Serrano, M. J., y Reyes del Paso, G. A. (2015). Aberrant cerebral blood flow responses during cognition: Implications for the understanding of cognitive deficits in fibromyalgia. *Neuropsychology*, 29, 173-182. doi:[10.1016/j.paid.2015.05.017](https://doi.org/10.1016/j.paid.2015.05.017)

Montoro, C. I., Reyes del Paso, G. A., y Duschek, S. (2016). Alexithymia in fibromyalgia syndrome. *Personality and Individual Differences*, 102, 170-179. doi:[10.1016/j.paid.2016.06.072](https://doi.org/10.1016/j.paid.2016.06.072)

Moyano, S., Kilstein, J. G., y de Miguel, C. A. (2014). Nuevos criterios diagnósticos de fibromialgia: ¿vinieron para quedarse? *Reumatología Clínica*, 3, 716-721. doi:[10.1016/j.reuma.2014.07.008](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.07.008)

Moyano, S., Scolnik, M., Vergara, F., García, M. V., Sabelli, M. R., Rosa, J. E., ... Soriano, E. R. (2019). Evaluation of learned helplessness, perceived self-efficacy, and functional capacity in patients with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology*, 25, 65-68. doi:[10.1097/RHU.0000000000000769](https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000769)

Munguía-Izquierdo, D., Legaz-Arrese, A., Moliner-Urdiales, D., y Reverter-Masia, J. (2008). Neuropsychological performance in patients with fibromyalgia syndrome: Relation to pain and anxiety. *Psicothema*, 20, 427-431.

Murray, G. (1929). Myofibrositis as simulator of other maladies. *Lancet*, 1, 113-116.

Nelson, P. J., y Tucker, S. (2006). Developing an intervention to alter catastrophizing in persons with fibromyalgia. *Orthopedic Nursing*, 25, 205-214. doi:[10.1097/00006416-200605000-00011](https://doi.org/10.1097/00006416-200605000-00011)

Neuprez, A., y Crielaard, J. M. (2017). Fibromyalgia: state of the issue in 2017. *Revue de Médicale de Liège*, 72, 288-294.

Nicolson, N. A., Davis, M. C., Kruszewski, D., y Zautra, A. J. (2010). Childhood maltreatment and diurnal cortisol patterns in women with chronic pain. *Psychosomatic Medicine*, 72, 471-480. doi:[10.1097/PSY.0b013e3181d9a104](https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181d9a104)

Nijs, J., Meeus, M., Van Oosterwijck, J., Roussel, N., De Kooning, M., Ickmans, K., y Matic, M. (2011). Treatment of central sensitization in patients with “unexplained” chronic pain: What options do we have? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 12, 1087-1098. doi:[10.1517/14656566.2011.547475](https://doi.org/10.1517/14656566.2011.547475)

Okifuji, A., Turk, D. C., Sinclair, J. D., Starz, T. W., y Marcus, D. A. (1997). A standardized manual tender point survey. I. Development and determination of a threshold point for the identification of positive tender points in fibromyalgia syndrome. *The Journal of Rheumatology*, 24, 377-383.

Okifuji, A., y Hare, B. D. (2013). . Management of fibromyalgia syndrome: review of evidence. *Pain Therapy*, 2, 87-104. doi:[10.1007/s40122-013-0016-9](https://doi.org/10.1007/s40122-013-0016-9)

Ovayolu, N., Ovayolu, O., y Karadag, G. (2011). Health-related quality of life in ankylosing spondylitis, fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis: a comparison with a selected simple of healthy individuals. *Clinical Rheumatology*, 30, 655-664. doi:[10.1007/s10067-010-1604-2](https://doi.org/10.1007/s10067-010-1604-2)

Pamuk, O. N., Dönmez, S., y Cakir, N. (2009) The frequency of smoking in fibromyalgia patients and its association with symptoms. *Rheumatology International*, 29, 1311-134. doi:[10.1007/s00296-009-0851-5](https://doi.org/10.1007/s00296-009-0851-5)

Park, D. C., Glass, J. M., Minear, M., y Crofford, L. J. (2001). Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis & Rheumatology*, 44, 2125-2133. doi:[10.1002/1529-0131\(200109\)44:9<2125::AID-ART365>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:9<2125::AID-ART365>3.0.CO;2-1)

Patel, A. S., Farquharson, R., Carroll, D., Moore, A., Phillips, C. J, Taylor, R. S., y Barden, J. (2012). The impact and burden of chronic pain in the workplace: a qualitative systematic review. *Pain Practice*, 12, 578-589. doi:[10.1111/j.1533-2500.2012.00547.x](https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2012.00547.x)

Peñacoba-Puente, C., Velasco-Furlong, L., Écija-Gallardo, C., Cigarán-Méndez, M., Bedmar-Cruz, D., y Fernández-de-Las-Peñas, C. (2015). Self-efficacy and affect as mediators between pain dimensions and emotional symptoms and functional limitation in women with fibromyalgia. *Pain Management Nursing*, 16, 60-68. doi:[10.1016/j.pmn.2014.04.005](https://doi.org/10.1016/j.pmn.2014.04.005)

Peters, M. L., Vlaeyen, J. W., y van Drunen, C. (2000). Do fibromyalgia patients display hypervigilance for innocuous somatosensory stimuli? Application of a body scanning reaction time paradigm. *Pain*, 86, 283-292.

Perrot, S., Vicaut, E., Servant, D., y Ravaud, P. (2011). Prevalence of fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: The DEFI study (determination of epidemiology of fibromyalgia). *BMC Musculoskeletal Disorder*, 12, 224-233. doi:[10.1186/1471-2474-12-224](https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-224)

Posner, M. I., y Petersen, S. E. (1990). The attention systems of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*, 13, 25-42. doi:[10.1146/annurev.ne.13.030190.000325](https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325)

Preacher, K. J., y Hayes, A. F. (2004). SPSS and SAS procedures for estimating indirect effects in simple mediation models. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 36, 717-731. doi:[10.3758/BF03206553](https://doi.org/10.3758/BF03206553)

Preacher, K. J., y Hayes, A. F. (2008). Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behavior Research Methods*, 40, 879-891. doi:[10.3758/BRM.40.3.879](https://doi.org/10.3758/BRM.40.3.879)

Price, D. D., y Staud, R. (2005). Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *Journal of Rheumatology-Supplements*, 75, 22-28.

Raak, R., Hurtig, I., y Wahren, L. K. (2003). Coping strategies and life satisfaction in subgrouped fibromyalgia patients. *Biological Research for Nursing*, 4, 93-202. doi:[10.1177/1099800402239622](https://doi.org/10.1177/1099800402239622)

Radat, F., y Koleck, M. (2011). Pain and depression: cognitive and behavioural mediators of a frequent association. *Encephale*, 37, 172-179. doi:[10.1016/j.encep.2010.08.013](https://doi.org/10.1016/j.encep.2010.08.013)

Raphael, K. G., Janal, M. N., Nayak, S., Schwartz, J. E., y Gallagher, R. M. (2006). Psychiatric comorbidities in a community sample of women with fibromyalgia. *Pain*, 124, 117-125. doi:[10.1016/j.pain.2006.04.004](https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.04.004)

Reyes del Paso, G. A., Garrido, S., Pulgar, A., y Duschek, S. (2011). Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in

fibromyalgia syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 70, 125-134.
doi:[10.1016/j.jpsychores.2010.09.012](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.09.012)

Reyes del Paso, G. A., Pulgar, A., Duschek, S., y Garrido, S. (2012). Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: The impact of cardiovascular regulation, pain, emotional disorders and medication. *The European Journal of Pain*, 16, 421-429. doi:[10.1002/j.1532-2149.2011.00032.x](https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2011.00032.x)

Reyes del Paso, G. A., Montoro, C. I., y Duschek, S. (2015). Reaction time, cerebral blood flow, and heart rate responses in fibromyalgia: Evidence of alterations in attentional control. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 37, 414-428. doi:[10.1111/psyp.12898](https://doi.org/10.1111/psyp.12898)

Robinson, M. E., Bialosky, J. E., Bishop, M. D., Price, D. D., y George, S. Z. (2010). Supra-threshold scaling, temporal summation and after-sensation: relationships to each other and anxiety/fear. *Journal of Pain Research*, 3, 25-32.
doi:[10.2147/JPR.S9462](https://doi.org/10.2147/JPR.S9462)

Robinson, R. L., Birnbaum, H. G., Morley, M. A., Sisitsky, T., Greenberg, P. E., y Claxton, A. J. (2003). Economic cost and epidemiological characteristics of patients with fibromyalgia claims. *Journal of Rheumatology*, 30, 1318-1325.

Rodero, B., García-Campayo, J., Casanueva, B., y Buriel, Y. (2009). Tratamientos no farmacológicos en fibromialgia: Una revisión actual. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 14, 137-151.
doi:[10.5944/rppc.vol.14.3.2009.4074](https://doi.org/10.5944/rppc.vol.14.3.2009.4074)

Rodríguez, M., y Campos, R. (2013). Health-related quality of life in women with fibromyalgia: clinical and psychological factors associated. *Clinical Rheumatology*, 31, 347-355. doi:[10.1007/s10067-011-1870-7](https://doi.org/10.1007/s10067-011-1870-7)

Roizenblatt, S., Neto, N. S., y Tufik, S. (2011). Sleep disorders and fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 15, 347-357. doi:[10.1007/s11916-011-0213-3](https://doi.org/10.1007/s11916-011-0213-3)

Rosenberg, M. (1965). *Society and the adolescent self-image*. Princeton: Princeton University Press.

Russell, I. J., Vaeroy, H., Javors, M., y Nyberg, F. (1992). Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 35, 550-556. doi:[10.1002/art.1780350509](https://doi.org/10.1002/art.1780350509)

Russell, I. J., Orr, M. D., Littman, B., Vipraio, G. A., Alboukrek, D., Michalek, J. E., ... Mackillip, F. (1994). Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, 37, 1593-1601. doi:[10.1002/art.1780371106](https://doi.org/10.1002/art.1780371106)

Scholz, J., y Woolf, C. J. (2002). Can we conquer pain? *Nature Neuroscience*, 5, 1062-1067. doi:[10.1038/nn942](https://doi.org/10.1038/nn942)

Schütze, R., Rees, C., Preece, M., y Schütze, M. (2010). Low mindfulness predicts pain catastrophizing in a fear-avoidance model of chronic pain. *Pain*, 148, 120-127. doi:[10.1016/j.pain.2009.10.030](https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.10.030)

Schwartzmann, L. (2003). Calidad de vida relacionada con la salud: aspectos conceptuales. *Ciencia y Enfermería*, 9, 9-21. doi:[10.4067/S0717-95532003000200002](https://doi.org/10.4067/S0717-95532003000200002)

Segura-Jiménez, V., Soriano-Maldonado, A., Álvarez-Gallardo, I. C., Estévez-López, F., Carbonell-Baeza, A., y Delgado-Fernández, M. (2016). Subgroups of fibromyalgia patients using the 1990 American College of Rheumatology criteria and the modified 2010 preliminary diagnostic criteria: the al-Ándalus project. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 34, S26-S33.

Severeijns, R., Van den Hout, M. A., Vlaeyen, J. W. S., y Picavet, S. J. (2002). Pain catastrophizing and general health status in a large Dutch community sample. *Pain*, 99, 367-376.

Simister, H. D., Tkachuk, G. A., Shay, B. L., Vincent, N., Pear, J. J., y Skrabek, R. Q. (2018). Randomized controlled trial of online acceptance and commitment therapy for fibromyalgia. *Journal of Pain*, 19, 741-753 doi:[10.1016/j.jpain.2018.02.004](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.02.004)

Slaski, M., y Cartwright, S. (2003). Emotional intelligence training and its implications for stress, health and performance. *Stress Health*, 19, 233-239. doi:[10.1002/smi.979](https://doi.org/10.1002/smi.979)

Smythe, H. A., y Moldofsky, H. (1977). Two contributions to understanding of the fibrositis syndrome. *Bulletin on the Rheumatic Disease*, 28, 928-931.

Snyder, H. R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-

analysis and review. *Psychological Bulletin*, 139, 81-132. doi:[10.1037/a0028727](https://doi.org/10.1037/a0028727)

Sociedad Española del Dolor-SED. (2009). Costes económicos asociados al diagnóstico de fibromialgia en España. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 16, 417-418.

Sociedad Española de Reumatología-SER. (2019). *Proyecto EPISER 2016: Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población adulta en España*. Recuperado de <https://www.ser.es/se-ha-presentado-el-estudio-episer-2016-en-la-sede-del-ministerio-de-sanidad-consumo-y-bienestar-social/>

Societal Impact of Pain-SIP. (2017). *Policy recommendations 2017*. Recuperado de <https://www.sip-platform.eu/pain-resources/achievements/sip-2017>

Söderberg, S., y Lundman, B. (2001). Transitions experienced by women with fibromyalgia. *Health Care Women International*, 22, 617-631. doi:[10.1080/07399330127169](https://doi.org/10.1080/07399330127169)

Söderberg, S., Strand, M., Haapala, M., y Lundman, B. (2003). Living with a woman with fibromyalgia from the perspective of the husband. *Journal of Advanced Nursing*, 42, 143-150.

Soriano-Maldonado, A., Amris, K., Ortega, F. B., Segura-Jiménez, V., Estévez-López, F., Álvarez-Gallardo, I. C., ... Ruiz, J. R. (2015). Association of different levels of depressive symptoms with symptomatology, overall disease severity,

and quality of life in women with fibromyalgia. *Qualitative Life Research*, 24, 2951-2957. doi:[10.1007/s11136-015-1045-0](https://doi.org/10.1007/s11136-015-1045-0)

Staud, R., Robinson, M. E., Vierck, C. J. Jr., Cannon, R. C., Mauderli, A. P., y Price, D. D. (2003). Ratings of experimental pain and pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 105, 215-222.

Staud, R., Koo, E., Robinson, M. E., y Price, D. D. (2007). Spatial summation of mechanically evoked muscle pain and painful aftersensations in normal subjects and fibromyalgia patients. *Pain*, 130, 177-187. doi:[10.1016/j.pain.2007.03.015](https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.015)

Stockman, R. (1904). The causes, pathology, and treatment of chronic rheumatism. *Edinburgh Medical Journal*, 15, 107-116.

Sullivan, M. J., Thorn, B., Haythornthwaite, J. A., Keefe, F., Martin, M., Bradley, L. A., y Lefebvre, J. C. (2001). Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clinical Journal of Pain*, 17, 52-64.

Thieme, K., Turk, D. C., y Flor, H. (2004). Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosomatic Medicine*, 66, 837-844. doi:[10.1097/01.psy.0000146329.63158.40](https://doi.org/10.1097/01.psy.0000146329.63158.40)

Thorne, S. E., Harris, S. R., Mahoney, K., Con, A., y McGuinness, L. (2004). The context of health care communication in chronic illness. *Patient Education and Counseling*, 54, 299-306. doi:[10.1016/j.pec.2003.11.009](https://doi.org/10.1016/j.pec.2003.11.009)

Tikkinen, K. A., Leinonen, J. S., Guyatt, G. H., Ebrahim, S., y Järvinen, T. L. (2012). What is a disease? Perspectives of the public, health professionals and legislators. *BMJ Open*, 2, e001632.

Torralba, A., Miquel, A., y Darba, J. (2014). Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa Pain Proposal. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 21, 16-22. doi:[10.4321/S1134-80462014000100003](https://doi.org/10.4321/S1134-80462014000100003)

Torta, R., Pennazio, F., y Ieraci, V. (2014). Anxiety and depression in rheumatologic diseases: the relevance of diagnosis and management. *Reumatismo*, 66, 92-97. doi:[10.4081/reumatismo.2014.769](https://doi.org/10.4081/reumatismo.2014.769)

Toth, C., Brady, S., y Hatfield, M. (2014). The importance of catastrophizing for successful pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain. *Journal of Pain Research*, 7, 327-338. doi:[10.2147/JPR.S56883](https://doi.org/10.2147/JPR.S56883)

Traut, E. F. (1968). Fibrositis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 16, 531-538. doi:[10.1111/j.1532-5415.1968.tb02092.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1968.tb02092.x)

Turkyilmaz, A., Kurt, E. E., Karkucak, M., y Capkin, E. (2012). Sociodemographic characteristics, clinical signs and quality of life in patients with fibromyalgia. *The Eurasian Journal of Medicine*, 44, 88-93. doi:[10.5152/eajm.2012.21](https://doi.org/10.5152/eajm.2012.21)

Uguz, F., Çiçek, E., Salli, A., Karahan, A. Y., Albayrak, I., Kaya, N., y Uğurlu, H. (2010). Axis I and Axis II psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *General Hospital Psychiatry*, 32, 105-107. doi:[10.1016/j.genhosppsych.2009.07.002](https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2009.07.002)

Urban, M. O., y Gebhart, G. F. (1999). Supraspinal contributions to hyperalgesia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96, 7687-7692. doi:[10.1073/pnas.96.14.7687](https://doi.org/10.1073/pnas.96.14.7687)

van Middendorp, H., Lumley, M. A., Jacobs, J. W., van Doornen, L. J., Bijlsma, J. W., y Geenen, R. (2008). Emotions and emotional approach and avoidance strategies in Fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 64, 159-167. doi:[10.1016/j.jpsychores.2007.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.08.009)

van Wilgen, C. P., van Ittersum, M. W., Kaptein, A. A., y van Wijhe, M. (2008). Illness perceptions in patients with fibromyalgia and their relationship to quality of life and catastrophizing. *Arthritis & Rheumatism*, 58, 3618-3626. doi:[10.1002/art.23959](https://doi.org/10.1002/art.23959)

Veehof, M. M., Oskam, M. J., Schreurs K. M., y Bohlmeije, E. T. (2011). Acceptance-based interventions for the treatment of chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain*, 152, 533-542. doi:[10.1016/j.pain.2010.11.002](https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.002)

Veldhuijzen, D. S., Sondaal, S. F., y Oosterman, J. M. (2012). Intact cognitive inhibition in patients with fibromyalgia but evidence of declined processing speed. *Journal of Pain*, 13, 507-515. doi:[10.1016/j.jpain.2012.02.011](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.02.011)

Verdejo-García, A., López-Torrecillas, F., Calandre, E. P., Delgado-Rodríguez, A., y Bechara, A. (2009). Executive function and decision-making in women with fibromyalgia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 113-122. doi:[10.1093/arclin/acp014](https://doi.org/10.1093/arclin/acp014)

Vidal, L. F. (2015). *Fibromialgia en la Práctica Diaria*. Lima: MEGATRAZO S.A.C.

Vierck, C. J., Wong, F., King, C. D., Mauderli, A. P., Schmidt, S., y Riley, J. L. (2014). Characteristics of sensitization associated with chronic pain conditions. *Clinical Journal of Pain*, 30, 119-128. doi:[10.1097/AJP.0b013e318287aac7](https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318287aac7)

Wagner, J., DiBonaventura, M. D., Chandran, A. B., y Cappelleri, J. C. (2012). The association of sleep difficulties with health-related quality of life among patients with fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 13, 199-209. doi:[10.1186/1471-2474-13-199](https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-199)

Wallace, D. J. (2005). Genitourinary associations in Fibromyalgia. En D. J. Wallace y D. J. Clauw (eds.), *Fibromyalgia and other central syndromes* (p. 235-239). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Walitt, B., Nahin, R. L., Katz, R. S., Bergman, M. J., y Wolfe, F. (2015). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the 2012 National Health Interview Survey. *PLoS One*, 10, e0138024. doi:[10.1371/journal.pone.0138024](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138024)

Walitt, B., Katz, R. S., Bergman, M. J., y Wolfe, F. (2016). Three-quarters of persons in the US population reporting a clinical diagnosis of fibromyalgia do not satisfy fibromyalgia criteria: the 2012 National Health Interview Survey. *PLoS One*, 11, e0157235. doi:[10.1371/journal.pone.0157235](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157235)

Walteros, C., Sánchez-Navarro, J. P., Muñoz, M. A., Martínez-Selva, J. M., Chialvo, D., y Montoya, P. (2011). Altered associative learning and emotional

decision making in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 70, 294-301. doi:[10.1016/j.jpsychores.2010.07.013](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.07.013)

Watson, D., Clark, L. A., y Tellegent, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54, 1063-1070. doi:[10.1037/0022-3514.54.6.1063](https://doi.org/10.1037/0022-3514.54.6.1063)

Watson, D., y Pennebaker, J. W. (1989). Health complaints, stress and distress: Exploring the central role of negative affectivity. *Psychological Review*, 96, 234-254.

Weiss, S., Winkelmann, A., y Duschek, S. (2013). Recognition of Facially Expressed Emotions in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Behavioral Medicine*, 39, 146-154. doi:[10.1080/08964289.2013.818932](https://doi.org/10.1080/08964289.2013.818932)

Williams, D. A., Clauw, D. J., y Glass, J. M. (2011). Perceived cognitive dysfunction in fibromyalgia syndrome. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 19, 66-75. doi:[10.3109/10582452.2011.558989](https://doi.org/10.3109/10582452.2011.558989)

Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., ... Sheon, R. P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 33, 160-172. doi:[10.1002/art.1780330203](https://doi.org/10.1002/art.1780330203)

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., ... Yunus, M. B. (2010). The American College Rheumatology

preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, 62, 600-610. doi:[10.1002/acr.20140](https://doi.org/10.1002/acr.20140)

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., ... Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, 38, 1113-1122. doi:[10.3899/jrheum.100594](https://doi.org/10.3899/jrheum.100594)

Wolfe, F., y Häuser, W. (2011). Review article Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Annals of Medicine*, 43, 495-502. doi:[10.3109/07853890.2011.595734](https://doi.org/10.3109/07853890.2011.595734)

Wolfe, F., Wallit, B., Rasker, J. J., Katz, R. S., y Häuser, W. (2015). The use of polysymptomatic distress categories in the evaluation of fibromyalgia (FM) and FM severity. *The Journal of Rheumatology*, 42, 1494-1501. doi:[10.3899/jrheum.141519](https://doi.org/10.3899/jrheum.141519)

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

Wolfe, F., Schmukler, J., Shakeel, J., Castrejon, I., Gibson, K. A., Srinivasan, S., ... Pincus, T. (2019). Diagnosis of Fibromyalgia: Disagreement between Fibromyalgia Criteria and Clinician-Based Fibromyalgia Diagnosis in a University Clinic. *Arthritis Care & Research*, 71, 343-351 doi:[10.1002/acr.23731](https://doi.org/10.1002/acr.23731)

Woolf, C. J., y Doubell, T. P. (1994). The pathophysiology of chronic pain - increased sensitivity to low threshold A β -fiber inputs. *Current Opinion in Neurobiology*, 4, 525-534. doi:[10.1016/0959-4388\(94\)90053-1](https://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90053-1)

Woolf, C. J., y Salter, M. W. (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 288, 1765-1768. doi:[10.1126/science.288.5472.1765](https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1765)

Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152, S2-S15. doi:[10.1016/j.pain.2010.09.030](https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030)

World Medical Association-WMA. (2011). *WMA Resolution on the Access to Adequate Pain Treatment, Adopted by the 62nd WMA General Assembly, Montevideo, Uruguay*. Recuperado de <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/p2/index.html>

Yanmaz, M. N., Sevgi, A., y Mualla, B. (2016). The reliability and validity of the Turkish version of fibromyalgia survey diagnostic criteria and symptom severity scale. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 29, 287-293. doi:[10.3233/BMR-150627](https://doi.org/10.3233/BMR-150627)

Yunus, M., Masi, A. T., Calabro, J. J., Miller, K. A., y Feigenbaum, S. L. (1981). Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 11, 151-171.

Yunus, M. B. (2005). Symptoms and signs of Fibromyalgia syndrome: an overview. En D. J. Wallace y D. J. Clauw (eds.), *Fibromyalgia and other central syndromes* (p. 125-132). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Zautra, A. J., Fasman, R., Reich, J. W., Harakas, P., Johnson, L. M., Olmsted, M. E., y Davis M. C. (2005). Fibromyalgia: Evidence for deficits in positive affect regulation. *Psychosomatic Medicine*, 67, 147-155.
doi:[10.1097/01.psy.0000146328.52009.23](https://doi.org/10.1097/01.psy.0000146328.52009.23)