

Universidad de Pamplona

Programa de Medicina

Monografía

**FACTORES Y MECANISMOS RELACIONADOS CON
FIBROMIALGIA Y TRASTORNOS DEL SUEÑO**

Autor:

Roger Mauricio Castilla Pérez
C.C.: 1094277352

Tutor Metodológico:

Lic. Alejandro Osses

Tutores Científicos:

Dr. Javier Ramírez
Dr. Renny Jaimes

Mayo, 2021

INDICE

INTRODUCCION.....	3
I. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	4
a) ¿Cuáles son los principales factores relacionados con la Fibromialgia y los trastornos del sueño?	5
b) Planteamiento del problema	5
II. OBJETIVOS	5
a) Objetivo principal.	5
b) Objetivo Específico.	6
III. ANTECEDENTES	6
IV. MARCO TEÓRICO.....	6
a) Generalidades	6
b) Epidemiología	7
c) Etiopatogenia.....	7
d) Diagnostico	9
e) Herramientas de Tamiz	9
f) Medición de la Fibromialgia	10
g) Medición del Sueño.....	10
h) Manejo.....	10
V. METODOLOGÍA	11
VI. RESULTADOS.....	12
VII. CONCLUSIONES.....	15
ANEXOS	17
BIBLIOGRAFIA	26

INTRODUCCION

La fibromialgia (FM) es una condición controvertida y compleja donde su etiopatogenia es aún un tema de debate. Habitualmente se acompaña de fatiga, trastornos del estado de ánimo, la ansiedad y trastornos del sueño. El tratamiento es tanto farmacológico como no farmacológico, y la mayoría de las guías establecidas recomiendan un enfoque multimodal. Algunos consideran que el diagnóstico de fibromialgia es la "medicalización de la miseria", ya que no existe una patología específica ni pruebas de diagnóstico apropiadas. El síndrome de fibromialgia es caracterizado principalmente por dolor multifocal y variable, su ubicación e intensidad cambian con el tiempo y con el curso de la enfermedad. Anteriormente se llamaba síndrome de "fibrositis", un nombre construido para implicar el papel significativo de la inflamación periférica en la patogénesis.

Comprendiendo la alta complejidad en los procesos fisiopatológicos de la fibromialgia y los diferentes trastornos relacionados, se hace importante reconocer como estos aumentan la morbilidad del paciente así también como pueden ser manejados de manera particular teniendo en cuenta los diferentes factores que podrían incidir en empeoramiento o mejoramiento de la patología. Además, el tener un conocimiento fresco y nuevo hace que el profesional médico tenga las capacidades suficientes para diferenciar ciertos procesos patológicos y realizar un proceso correcto de diagnóstico clínico y un manejo coherente de los diferentes paraclínicos usados en este tipo de trastornos. En lo siguientes apartados se dará el hallazgo de literatura actualizada de diferentes fuentes entorna a esta patología.

I. FORMULACION DEL PROBLEMA

1. ¿Cuáles son los principales factores y mecanismos relacionados con la Fibromialgia y los Trastornos del Sueño?
2. Planteamiento del problema.

La fibromialgia (FM) es una condición controvertida y compleja donde su etiopatogenia es aún un tema de debate (1). Habitualmente se acompaña de fatiga, trastornos del estado de ánimo, la ansiedad y trastornos del sueño. El tratamiento es tanto farmacológico como no farmacológico, y la mayoría de las guías establecidas recomiendan un enfoque multimodal (1)(2). Algunos consideran que el diagnóstico de fibromialgia es la "medicalización de la miseria", ya que no existe una patología específica ni pruebas de diagnóstico apropiadas. El síndrome de fibromialgia es caracterizado principalmente por dolor multifocal y variable, su ubicación e intensidad cambian con el tiempo y con el curso de la enfermedad. Anteriormente se llamaba síndrome de "fibrositis", un nombre construido para implicar el papel significativo de la inflamación periférica en la patogénesis (3).

La prevalencia de la enfermedad en la población general parece oscilar entre el 1.3 y el 8% y es el segundo trastorno reumatológico más común, después de la osteoartritis. Es más común entre las mujeres de mediana edad y es la causa más común de dolor musculoesquelético en mujeres de 20 a 55 años. La incidencia de fibromialgia es de 6,88 casos por 1000 años-persona y 11,28 casos por 1000 años-persona para hombres y mujeres, respectivamente (3). En Colombia tiene un comportamiento similar (0.7%) ocupando el cuarto puesto detrás de la osteoartritis (10%), lumbalgia (7%) y Artritis reumática (1%) en las principales ciudades del país, siendo Cali (1.44%) y Cúcala (1.34%) donde es mayor el número de afectados por FM (4).

La FM hace parte de uno de los síndromes de sensibilidad central que consiste en diversas disfunciones del SNC que implican vías neuronales ascendentes y descendentes. Estas vías descendentes, como parte de los controles inhibitorios nocivos difusos, están atenuadas o ausentes. Esto conduce a la sensibilidad característica, que se manifiesta como anodinia e hiperalgesia, como lo indica el umbral de presión de dolor reducido. Además, puede coexistir con estos trastornos o con cualquiera de los otros síndromes de dolor musculoesquelético regional (5).

La compleja polisintomatología de la fibromialgia comprende no solo dolor crónico generalizado, fatiga y alteraciones del sueño, sino también alteraciones autonómicas, disfunción cognitiva, hipersensibilidad a estímulos externos, síntomas somáticos y trastornos psiquiátricos (6, 23). Actualmente se considera que muchos factores contribuyen al desarrollo de la fibromialgia de una manera única: predisposición genética, experiencias personales, factores emocionales-cognitivos, la relación mente-cuerpo y una capacidad biopsicológica para hacer frente al estrés. Así se considera al modelo biopsicosocial como un referente en la explicación de este tipo de dolor crónico incapacitante.

La alteración del sueño afecta al 90% de los pacientes y consiste en reducción de ondas lentas, sueño α - δ (intrusión α superpuesta sobre las ondas lentas δ de SWS), aumento de la frecuencia de los cambios entre las etapas REM y NREM y más patrones alternos cíclicos de etapas. Las quejas comunes incluyen inquietud nocturna, movimientos involuntarios de las piernas, despertares frecuentes y la percepción de que el sueño es ligero y no reparador, con fatiga y rigidez despertar. La alteración del sueño se correlaciona con la severidad del dolor y el número de puntos sensibles, empeoramiento del funcionamiento físico y trastornos posteriores del estado de ánimo (5).

Aunque comunes en los pacientes con FM, las características de los trastornos del sueño no se logran medir de forma correcta. Yu-Lin Wu et al. realizaron una revisión sistemática donde encontraron una menor calidad del sueño y la eficiencia del sueño en los pacientes además de mayor tiempo de vigilia después del inicio del sueño, corta duración del sueño y sueño ligero cuando se evalúa objetivamente y dificultad para iniciar el sueño cuando se evalúa subjetivamente en pacientes con FM (7).

Los pacientes con FM a menudo carecen de un correcto diagnóstico debido a la amplia creación de criterios a lo largo del tiempo. Los criterios diagnósticos del American College of Rheumatology (ACR) de 1990 y los criterios diagnósticos preliminares del ACR 2010 modificado para FM pueden identificar a pacientes con diferentes expresiones clínicas de la enfermedad que, por lo tanto, requieren diferentes estrategias terapéuticas (1). Actualmente, un paciente satisface los criterios de diagnóstico para la fibromialgia si se cumplen ciertas condiciones (8). Para entender mejor tales condiciones, se usa el índice WPS que cuenta la cantidad de áreas del cuerpo en las que el paciente ha tenido dolor durante la última semana (antes llamados puntos dolorosos en ACR 1990 (9)), y también la escala SS que es suma de la gravedad de los 3 síntomas cardinales (fatiga, vigilia no renovada, síntomas cognitivos) más la extensión de los síntomas somáticos en general (8).

Comprendiendo la alta complejidad en los procesos fisiopatológicos de la fibromialgia y los diferentes trastornos relacionados, se hace importante reconocer como estos aumentan la morbilidad del paciente así también como pueden ser manejados de manera particular teniendo en cuenta los diferentes factores que podrían incidir en empeoramiento o mejoramiento de la patología. Además, el tener un conocimiento fresco y nuevo hace que el profesional médico tenga las capacidades suficientes para diferenciar ciertos procesos patológicos y realizar un proceso correcto de diagnóstico clínico y un manejo coherente de los diferentes paraclínicos usados en este tipo de trastornos.

II. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- a) Identificar los principales factores y mecanismos que puedan estar relacionados con Fibromialgia y los Trastornos del Sueño.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Documentar las diferentes causas relacionadas con la Fibromialgia y Trastornos del Sueño.
- b) Describir los diferentes mecanismos que puedan generar Fibromialgia y Trastornos del Sueño.
- c) Detectar los principales factores de riesgo en los pacientes con Fibromialgia y Trastornos del Sueño.
- d) Enumerar los diferentes trastornos relacionados con Fibromialgia y los Trastornos del Sueño.

III. ANTECEDENTES

Matriz de análisis de datos. Ver Anexos.

IV. MARCO TEORICO

GENERALIDADES

La fibromialgia (FM) es una condición controvertida y compleja donde su etiopatogenia es aún un tema de debate (1). Anteriormente se llamaba síndrome de "fibrositis", un nombre construido para implicar el papel significativo de la inflamación periférica en la patogénesis (3).

Desde el siglo XIII, se entendía esta patología como una "pequeña fiebre" acompañada de "un gran espectro de quejas y síntomas" observados por Richard Manningham, médico inglés de aquella época. No fue hasta el siglo XX que toma forma como un "reumatismo psicógeno" y fue llamado "síndrome doloroso miofascial" por Steindler que incluso mencionaba ya la existencia de los puntos dolorosos característicos de la fibromialgia. En 1975, Kahler Hench utiliza el término fibromialgia para describir el dolor muscular sin inflamación recogiendo las aportaciones que en los años precedentes aconsejaban el abandono progresivo del término fibrositis (10). Para el año 1992 la fibromialgia fue reconocida por la OMS como una nueva entidad clínica, denominada "síndrome de fibromialgia", que fue incorporada a la clasificación internacional de enfermedades (10).

Actualmente el síndrome de fibromialgia es caracterizado principalmente por dolor generalizado y variable, su ubicación e intensidad cambian con el tiempo y con el curso de la enfermedad. Este dolor crónico generalizado se define en los estudios epidemiológicos como dolor durante al menos tres meses, que afecta a ambos lados del cuerpo, tanto por encima como por debajo de la cintura (11) que habitualmente se acompaña de fatiga, trastornos del estado de ánimo, la ansiedad y trastornos del sueño. El tratamiento es tanto farmacológico como no farmacológico, y la mayoría de las guías establecidas recomiendan un enfoque multimodal (1)(2).

EPIDEMIOLOGIA

Para el año 2013, la prevalencia de la enfermedad en la población general pareció oscilar entre el 1.3 y el 8%, siendo el segundo trastorno reumatológico más común, después de la osteoartritis. Es más común entre las mujeres de mediana edad y es la causa más común de dolor musculoesquelético en mujeres de 20 a 55 años. La incidencia de fibromialgia es de 6,88 casos por 1000 años-persona y 11,28 casos por 1000 años-persona para hombres y mujeres, respectivamente (3).

En estudios epidemiológicos entre 2015 y 2017, encontró una prevalencia de FM en la población del 1,75% al 6.6%, siendo más alta en mujeres que en hombres (12, 13, 14). En EE.UU. la mayor prevalencia se localizó en el grupo etario de 50 y 59 años (2,41%) (12). En poblaciones especiales y en diferentes países de Europa, Asia y América, un estudio mostró valores de

prevalencia mayor en áreas urbanas que en áreas rurales (11.4% vs 5.2%), y en poblaciones especiales con valores entre 0.6 y 15% (13). (Fig. 1)

En Colombia tiene un comportamiento similar en la población general ocupando el cuarto puesto detrás de la osteoartritis, lumbalgia y Artritis reumática en las principales ciudades del país, siendo Cali y Cúcuta donde es mayor el número de afectados por FM (5). (Tabla 1 y 2)

La calidad de vida generalmente deficiente de los pacientes con fibromialgia se refleja en el alto número de consultas anuales siendo tres veces mayor el costo en la atención (15, 16). En productividad laboral, el 24.3% llegan a abandonar sus trabajos años después de haberse diagnosticado la FM (17, 18, 19).

ETIOPATOGENIA

La fibromialgia hace parte de las afecciones con síntomas médicamente inexplicables (MUS) (20). Estos síntomas incluyen diversas severidades crónicas de dolor difuso, fatiga, trastornos del sueño, depresión y deterioro cognitivo. La Fibromialgia es mucho más común en personas que tienen dolor crónico atribuible a los generadores de dolor periférico. Por lo tanto, los pacientes con enfermedades inflamatorias articulares, como la artritis reumatoide o la espondiloartritis anquilosante, así como la hiperlaxitud articular, a menudo desarrollan síntomas típicos de la patología (21).

Los familiares de primer grado de pacientes con fibromialgia muestran un riesgo ocho veces mayor de desarrollar el síndrome, y los miembros de la familia tienen más puntos sensibles que los controles y tienen un mayor riesgo de tener otros trastornos funcionales. La base genética de estos trastornos funcionales ha sido subrayada por estudios con gemelos, que han demostrado que diferentes síndromes somáticos funcionales combinados y factores genéticos contribuyen hasta la mitad del riesgo de desarrollarlos. (21).

El principal síntoma de la FM es el dolor crónico difuso. Este es explicado por las alteraciones nociceptivas del sistema nervioso. Hay tres categorías que dividen el dolor centralizado: nociceptivo, neuropático y nociplástico (22, 23). El dolor nociceptivo y neuropático son conocidos. El primero hace referencia al dolor como signo de alarma fisiológico y el segundo como un dolor consecuente a una afección neurológica. El concepto nuevo de dolor nociplástico se refiere a aquel dolor que surge de la nocicepción alterada, a pesar de que no hay evidencia de algún daño tisular o neuronal. Investigaciones recientes sugieren que ciertas partes del cerebro se encuentran afectadas en estos pacientes además del desbalance entre los sistemas nociceptivos y antinociceptivos (22, 23). (Fig. 2)

También puede desencadenarse por eventos traumáticos específicos, aunque la fibromialgia se asocia más comúnmente con un trauma psicológico y de los muchos mecanismos fisiopatológicos que puede compartir con otras patologías, los más importantes son los mecanismos que tienen efectos centrales (22, 23). No obstante, los efectos periféricos, como la

inflamación neurogénica, también contribuyen de manera importante a las características clínicas de cada uno de estos trastornos (21, 22), pero no terminan de convencer (23). (Fig. 3)

Los mecanismos centrales implicados en FM ocasionan alteraciones en el sistema nervioso autónomo (23, 24). Estos pueden ser la genética, el estrés, factores cognitivos y alteraciones del sueño. El estrés y los factores cognitivos se encuentran estrechamente relacionados con traumas (25, 26), abusos (23, 30, 31, 32), resiliencia poco efectiva (23, 28) y trastornos neuropsiquiátricos (27, 29). (Fig. 5. A.)

Los trastornos del sueño juegan un papel crucial en el entendimiento de la fisiopatología de la FM. La asociación entre estos problemas y FM fue evidenciada en un estudio realizado en 1975, mostró por primera vez esta relación de manera objetiva (33). En 2011, otro estudio en mujeres noruegas que no tenían FM, dolor musculoesquelético o impedimentos físicos, mostró que, entre las mujeres mayores de 40 años, el riesgo de desarrollar FM aumenta con un mayor número de problemas de sueño (34, 35). Aunque comunes en los pacientes con FM, las características de los trastornos del sueño no se evalúan bien. Yu-Lin Wu et al. realizaron una revisión sistemática donde encontraron una menor calidad del sueño y la eficiencia del sueño en los pacientes además de mayor tiempo de vigilia después del inicio del sueño, corta duración del sueño y sueño ligero cuando se evalúa objetivamente y dificultad para iniciar el sueño cuando se evalúa subjetivamente en pacientes con FM (7).

Los patrones de sueño están íntimamente vinculados a los ritmos circadianos biológicos. Se han demostrado varias anomalías neuroendocrinas en la FM (24) (Fig. 4). El eje hipotalámico-pituitario-adrenal se encuentra posiblemente alterado y, en consecuencia, cortisol, serotonina, melatonina y otras hormonas y neurotransmisores responsables de controlar el ritmo circadiano normal de varios perfiles, incluidos el ciclo de sueño/vigilia, la presión arterial y la temperatura corporal (24, 36). (Fig. 5. B.)

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HTP) es un neurotransmisor de monoamina, implicado en trastornos psiquiátricos, como la depresión y la ansiedad, se encuentra a niveles bajos en pacientes con FM (24, 36). Durante la noche biológica, la melatonina es secretada por la glándula pineal y es el encargado de determinar el momento de la noche biológica de un individuo. Debido al nivel de melatonina alterado, el sueño nocturno se ve perturbado en pacientes con FM que causa dolor temprano en la mañana. Los síntomas diurnos, en pacientes con FM como dolor de cabeza, rigidez, fatiga y dolor, no se arreglan durante todo el día. Sin embargo, la rigidez y el dolor musculoesquelético son más prominentes temprano en la mañana (24, 36).

Por lo tanto, debido a esta alteración en el nivel de cortisol, melatonina, serotonina y citocinas, pueden producirse varios síntomas de FMS que causan alteraciones del ritmo circadiano en estos pacientes, lo que puede contribuir a un sueño alterado por la noche, fatiga durante el día y cambios en la percepción del dolor que exacerba el cuadro clínico.

DIAGNOSTICO

A menudo hay un retraso considerable en el diagnóstico de FM. Las razones potenciales pudieran ser que algunos médicos pueden no reconocer los criterios diagnósticos de FM, otros omiten el diagnóstico y algunos creen que el diagnóstico será perjudicial para el paciente o el sistema de atención médica. Sin embargo, hacer un diagnóstico válido de FM y comunicarse con empatía con un paciente a menudo puede disminuir la ansiedad, reducir investigaciones adicionales innecesarias y proporcionar un marco racional para un plan de manejo (37).

Los criterios diagnósticos del American College of Rheumatology (ACR) de 1990 y los criterios diagnósticos preliminares del ACR 2010 modificado para FM pueden identificar a pacientes con diferentes expresiones clínicas de la enfermedad con conceptos distintos del dolor crónico (1, 23). Para el año 2016 se revisaron estos criterios y catalogaron al dolor crónico generalizado si se encuentra en 4 de las 5 regiones del cuerpo sin contar el abdomen, la mandíbula y el pecho asociado fatiga, sueño no reparador y síntomas cognitivos junto con otros síntomas con una duración no mayor de 6 meses presentes al mismo tiempo con los primeros (38) (Fig. 6). Recientemente se creó otro conjunto de criterios con el mismo concepto de dolor crónico generalizado dado por la ACR en 2016 (Tabla 3). Estos fueron creados por APS en conjunto con ACTION y la FDA con el fin de reflejar el entendimiento actual de FM además de ser mayormente prácticos (39).

HERRAMIENTAS DE TAMIZ

Se han desarrollado algunas herramientas de detección de rutina para ayudar a los médicos generales a identificar a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar fibromialgia. Estas herramientas incluyen la Fibromyalgia Rapid Screening Tool (40), que consta de seis preguntas generales, y la prueba FibroDetect (41), que cubre el dolor y todos los dominios influenciados por la fibromialgia, así como la actitud y el historial del paciente. El Simple Fibromyalgia Screening Questionnaire también se validó como una herramienta de detección útil en 2019 (42).

MEDICION DE LA FIBROMIALGIA

La evaluación de la fibromialgia (FM) es desafiante porque no hay biomarcadores para esta afección. Los médicos deben confiar en los síntomas informados por el paciente para comprender las complejidades de esta afección. Para reducir el campo a aquellos síntomas con la mayor relevancia clínica, un grupo de trabajo dentro de OMERACT (Medidas de resultado en reumatología) realizó varios ejercicios de Delphi tanto en pacientes como en médicos para obtener un consenso sobre qué dominios deberían evaluarse en los ensayos clínicos para FM. El Cuestionario de impacto de fibromialgia (FIQ), el Inventario de dolor breve (BPI), Inventario de fatiga multidimensional (MFI-20), Escala de sueño MOS y Cuestionario de autoinforme de capacidad múltiple (MASQ; disfunción cognitiva) reflejan los dominios clínicamente relevantes definidos por este grupo de trabajo OMERACT (43). El único instrumento de incapacidad validado suficientemente en pacientes con FM es el FIQ que es un instrumento enfermedad-específico que ayuda en la valoración clínica y se lo recomienda para los ensayos clínicos de FM (23, 44, 51).

MEDICION DEL ESTADO DEL SUEÑO

Existen maneras simples y asequibles de medir el estado de la salud según la calidad del sueño del paciente como es el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (ICSP). ICSP es un instrumento adecuado para la investigación epidemiológica y clínica de los sujetos con trastornos del sueño con α de Cronbach de 0.83, en su versión original, de 0.81 en la versión del castellano (45) y 0.77 en la versión para Colombia (46). Otra escala aceptada es la MOS Sleep, una medida adecuada de los problemas de sueño relacionados con la FM con un α de Cronbach de 0.7 (43, 46). Otro es la Escala de Sueño No Restaurativo con un α de Cronbach de 0,88 (47).

Las anteriores escalas cumplen el papel en la identificación subjetiva de los síntomas y mala higiene en el sueño o vigilia de los pacientes (48). Para una medición más objetiva se opta por la polisomnografía (48-50). Esta se realiza bajo la supervisión de cada parámetro que incluye derivaciones de EEG, derivaciones de EOG, EMG de mentón, derivaciones de EMG de piernas, señales de flujo de aire, señales de esfuerzo respiratorio, saturación de oxígeno, posición del cuerpo y EGG y verificación de video y audio digital. A partir de estas grabaciones, se evalúa la calidad del sueño, la respiración con trastornos del sueño, el estado circulatorio y la presencia de parasomnia (51, 52). (Fig. 7)

MANEJO

La fibromialgia es común con una prevalencia del 2% en la población general. Sin embargo, su diagnóstico y manejo siguen siendo un desafío para los pacientes y los profesionales de la salud. A menudo se tarda más de 2 años en hacer un diagnóstico con un promedio de 3.7 consultas con diferentes médicos. La derivación a especialistas y las investigaciones dan como resultado un alto uso de la atención médica, hasta 10 años antes del diagnóstico, en comparación con las personas que no tienen fibromialgia (53).

Las recomendaciones originales de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) para el tratamiento de la fibromialgia evaluaron la evidencia hasta 2005. En el tiempo transcurrido desde las recomendaciones originales, ha habido un número considerable de ensayos individuales que examinan intervenciones farmacológicas y no farmacológicas y, además, se han realizado revisiones sistemáticas para casi todas las estrategias de manejo comúnmente utilizadas. En 2015, un grupo multidisciplinario de 12 países evaluó la evidencia con un enfoque en revisiones sistemáticas y metaanálisis relacionados con el manejo farmacológico / no farmacológico de la fibromialgia que identificó publicaciones elegibles y los resultados clave evaluados fueron dolor, fatiga, sueño y funcionamiento diario (53). (Tabla 4)(Fig. 8)

V. METODOLOGIA

Modelo Epistémico o Paradigma de Investigación. El presente estudio está asociado con el paradigma analítico-interpretativo de investigación. Por la naturaleza de la información es un estudio cualitativo, basado en el análisis, la descripción subjetiva y la comparación en la estadística descriptiva de los datos sobre los factores y mecanismos relacionados con fibromialgia y trastornos del sueño.

Tipo de investigación. Según el diseño es un estudio no experimental. De acuerdo con el número de ocasiones en que se colectan los datos el método es transversal, porque, el manejo y el tratamiento de la información se sucede en un mismo lapso. El resultado es un análisis descriptivo de una muestra sobre el estado del arte en el tema de factores y mecanismos relacionados con fibromialgia y trastornos del sueño. Según la temporalidad es retrospectivo, porque se analizan los artículos científicos obtenidos de las bases de datos exploradas. En cuanto a la finalidad, es una investigación documental, se describe e interpreta en algunos de sus componentes la temática relacionada con los factores y mecanismos relacionados con fibromialgia y trastornos del sueño.

Según las fuentes, es una investigación de revisión documental bibliográfica en bases de datos electrónicas especializadas. Es comparativa porque es un proceso riguroso, controlado y sistemático de recolección, cruce y análisis de información, válida y fiable, para dar resultados frente a la temática relacionada con los factores y mecanismos relacionados con fibromialgia y trastornos del sueño.

Metodología. La metodología general es inductiva, porque se analizan y comparan los artículos de investigación base del estudio para extraer resultados y conclusiones generales sobre la temática de los factores y mecanismos relacionados con fibromialgia y trastornos del sueño. Se utiliza una estadística descriptiva para la organización, presentación y representación de la información surgida de los datos de los artículos de investigación.

Población y Muestra. Los cientos de artículos de investigación científica que se encuentran en las diversas bases de datos especializadas relacionadas con la temática sobre la fibromialgia y trastornos del sueño. Se usan las siguientes bases de datos facilitadas por la Universidad de Pamplona: Springer Science, NATURE, Oxford Journals, Elsevier (SCOPUS y Sciencedirect) y SAGE Journals. A partir de las referencias de artículos relevantes, accedimos a la literatura adicional relevante al tema y se utilizaron Pubmed, PAIN Journal Medicine, MDPI y Scielo.

Para la revisión documental se obtuvieron resultados con los términos de búsqueda tanto en español como en inglés: ((Fibromialgia) AND (Colombia)), ((Fibromialgia AND Colombia AND John Londoño)), ((fibromyalgia) AND sleep impairment) (Sleep AND disorder)), ((fibromyalgia) AND (Sleep) AND (pain)), ((fibromyalgia) AND (Sleep disorder) AND (sleep impairment) (research article)), ((fibromyalgia) AND (Sleep disorder) AND (sleep impairment) review article)), ((Insomnia) AND (fibromyalgia) AND (Sleep disorder)), (comorbid AND fibromyalgia), (inflammatory disease AND fibromyalgia), (Hauser AND fibromyalgia). Se tuvo en cuenta el

rango de tiempo comprendido entre 2015 y 2021. Se omitieron los artículos que referenciaban diferentes herramientas diagnósticas y manejos terapéuticos y aquellos con revisiones obsoletas.

El método de muestro será no-probabilístico, con la técnica del muestreo por conveniencia. Los artículos seleccionados en la muestra reúnen los mismos componentes y categorías de información, solicitada en los propósitos de la investigación, y actúan como característica de inclusión del artículo científico, para evitar el mayor sesgo posible.

Instrumentos. La matriz de recolección de la información de los artículos científicos seleccionados. La matriz de organización de la información que ha sido ya recolectada de los artículos científicos seleccionados. La matriz de análisis y discusión de los resultados del cruce de información de la información entre los artículos científicos.

VI. RESULTADOS

Artículos anexados. Se realizó una revisión de la literatura reciente de los últimos 5 años donde se encontró datos comprendidos en artículos originales y de revisión. De 34 artículos potenciales, se descartaron 5 artículos que incluían información epidemiológica referente a la calidad de vida de los pacientes con FM (54, 55), prevalencia regional de FM (4) y comorbilidades neuropsiquiátricas (28, 29). Otros 4 estudios no cumplieron con los objetivos propuestos ya que midieron la discrepancia en la medición del sueño (7, 56), los métodos objetivos y subjetivos de medición del sueño en FM (50) y el manejo de la perturbación del sueño (57). Se omitieron 4 revisiones anteriores del año 2020 que, aunque cumplían con los objetivos, poseían información obsoleta (3, 21, 58, 59) y se optó por incluir una revisión más reciente (23). Por último, se añadieron otros artículos para complementar la revisión documental ().

Otras posibles causas de fibromialgia. Las diferentes causas relacionadas con la fibromialgia hacen de esta, una patología compleja donde intervienen el Sistema nervioso autónomo, los ejes neuroendocrinos y distintos trastornos (23). De la información obtenida, se halló el estudio realizado por Skarpsno et al. Ellos demostraron que un número mayor de síntomas de insomnio eleva hasta el doble el riesgo de aparición de FM en mujeres comparadas con aquellas sin insomnio. Además, se evidenció que las mujeres con baja actividad física tenían mayor riesgo de padecer FM (60). En otro estudio se encontraron evidencias que sugieren que la ansiedad y la depresión pueden aumentar el riesgo de desarrollar síndrome de sensibilidad central (SSC) (62) incluida la FM. Otros pacientes con historial militar también están propensos de padecer FM y trastornos del sueño, aunque no se entiende muy bien la principal causa que genera ambos trastornos (25, 26, 62).

Trastornos relacionados con la Fibromialgia y Trastornos del sueño. Bien se ha documentado que los trastornos del sueño tienen una relación bidireccional mórbida con la FM (27, 50, 61) donde los pacientes han reportado peor calidad de sueño (72), mayor número de despertares y de excitación comparados con los controles sanos (67). Se ha encontrado que la obesidad también se halla relacionada, esto se muestra en el estudio de Tânia Aparecida de Araújo et al donde la somnolencia era mayor en mujeres con obesidad (63). También se ha identificado que las mujeres con FM tienen menor función sexual (64), mayor depresión (27, 62, 64), ansiedad y fatiga (27) junto con un incremento de peso después del diagnóstico de FM (63).

Un estudio reciente comparó la composición del microbioma entre pacientes diagnosticados con FM y controles, encontrándose alteraciones en la cantidad de bacterias relacionadas con el metabolismo del butirato además de una asociación estadísticamente significativa entre la abundancia de varios taxones y las medidas de gravedad de la enfermedad como la intensidad del dolor, síntomas cognitivos y fatiga. Este estudio solo buscó la asociación entre la composición del microbioma y la FM, por lo que no se pudieron sacar conclusiones en la casuística de FM (65).

Otra relación mórbida a la FM lo encontramos en el estudio de Rogal et al. Ellos encontraron que el dolor, especialmente el abdominal, en la cohorte de pacientes con FM era mayor en aquellos

pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) e infección por VHC (virus de hepatitis C) (66). Con los síntomas psiquiátricos y trastornos del sueño, también se encontraban significadamente relacionados junto con la prescripción de opioides ((inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)) (62, 66).

Además de la asociación con el género femenino, la edad juega un papel importante en los trastornos asociados a la FM. Se ha encontrado ciertas patologías prevalentes en varias etapas de la adultez (68) como se mostró en un reciente estudio en pacientes con FM en United Kingdom (UK). En este se encontraron la presencia de artritis, diabetes y enfermedad tiroidea entre las edades de 40 a 59 años junto con mayor gravedad del dolor. En cuanto a los desórdenes mentales, se hallaron la ansiedad en la adultez temprana, y menor claridad mental y atención en adultos mayores de 60 años (69).

Factores de Riesgo relacionados con Fibromialgia y Trastornos del sueño. En la siguiente tabla se ubican los factores de riesgo documentados en la literatura encontrada de los últimos 5 años:

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	
Obesidad	Ansiedad
Alteracion del Ciclo Circadiano	Trastorno de Estrés Postraumatico
Insomnio	Genero Femenino
Dolor Crónico	Depresion
Apnea Obstruptiva del Sueño	Procesos Inflamatorios

Mecanismos que intervienen en Fibromialgia y Trastornos del Sueño. En el siguiente apartado se muestran los posibles mecanismos fisiopatológicos que se han documentado durante los últimos 5 años en relación a FM y Trastornos del sueño:

a. Alteración del Ciclo Circadiano. La luz artificial y el desfase del horario hacen un desbalance fisiológico clave, debido a una inadecuada respuesta a los estímulos de luz por parte de la retina. En condiciones normales, la respuesta a los estímulos de luz, una vía multisináptica desde el núcleo supraquiasmático (SCN) a las fibras adrenérgicas en la nervadura de la glándula pineal regula la liberación de noradrenalina de estas fibras y, por tanto, la síntesis de melatonina que aumenta en la noche para mantener un sueño normal junto con niveles bajos de cortisol. Si se mantiene una exposición de luz considerable en horas de la noche provoca una disminución de la síntesis de la melatonina y niveles de cortisol altos que en consecuencia se produce un corto periodo de sueño y vigilia no reparadora por disminución en la duración de ondas lentas. Estas alteraciones hacen que se incrementen el número de siestas durante el día provocando un mayor dolor en paciente con FM además de perpetuar un estado inflamatorio leve (24, 36, 70, 71).

b. Alteración de la Sensibilidad Central. La sensibilización central anormal puede causar dolor crónico desadaptativo por el cual la severidad del dolor es desproporcionada al daño tisular real, y el dolor puede persistir después de que los tejidos hayan sanado, haciendo que el dolor mismo se convierta en una enfermedad. En pacientes con FM se ha encontrado altas cantidades de glutamato, sustancia P y factor de crecimiento nervioso (NGF) en el LCR provocando alta excitabilidad en las neuronas ascendentes aumentando la percepción del dolor. También se encuentra una actividad reducida de la corteza cingulada rostral anterior por bajos niveles de serotonina y norepinefrina con un deterioro de la inhibición del dolor además de una menor transmisión del receptor opioide mu (encargado de modular el dolor) en respuesta a estímulos dolorosos (5, 23, 72).

c. Alteración del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA). El eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) media la respuesta al estrés tanto físico (inflamatorio) como psicológico (PTST, abuso sexual). Frente a un agente estresante, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) del hipotálamo estimula la secreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) de la pituitaria, que luego estimula la secreción de glucocorticoides de la corteza suprarrenal aumentando los niveles de cortisol en sangre. Por su efecto *feedback*, los altos niveles de cortisol inhiben la producción de IL-6 e IL-1 disminuyendo la sensibilidad del dolor a los nociceptores en la periferia o las neuronas de transmisión del dolor en el SNC y manteniendo el estado de alerta. En pacientes con dolor crónico (FM, AR), hay un desajuste en el eje HPA y del sistema inmunológico resultado una inmunorregulación debilitada y un estado de inflamación de bajo grado en el cuerpo además de la formación de "sueño alfa-delta" en la fase IV del sueño no REM provocando un sueño no reparador y un número considerable de siestas al siguiente día (23, 70, 72).

d. Alteración en el Metabolismo de Glucosa. Los mecanismos que reducen la sensibilidad a la insulina después de la interrupción del sueño incluyen la estimulación de la gluconeogénesis a través del aumento de la actividad simpática del sistema nervioso autónomo y un cambio en el equilibrio de las citocinas hacia un estado más inflamatorio. También están presentes los cambios en la actividad cerebral después de la privación del sueño, consistentes con un aumento del apetito y la ingesta de alimentos con alta carga energética (70, 72).

e. Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS). Los pacientes experimentan un cese del flujo de aire durante al menos 10 segundos por el colapso de las vías respiratorias superiores y, por tanto, hipoxia intermitente durante el sueño. Los pacientes obesos y con macroglosia están propensos a esta patología (36). La AOS se caracteriza además por la reducción de la duración del sueño, la fragmentación del sueño, la reducción del sueño de ondas lentas (SWS) y el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático (eje HPA) y el estrés oxidativo, todo lo cual puede contribuir a la resistencia a la insulina, mayor número de despertar nocturno y sueño no reparador (70-72).

f. Disfunción inflamatoria. Las citocinas cumplen su función a través de mecanismos centrales o periféricos. La neuroinflamación central y la sensibilización central están estrechamente relacionadas en la fibromialgia. La sustancia P, el factor neurotrófico derivado del

cerebro, el glutamato, el factor de crecimiento nervioso y varios mediadores inflamatorios activan las células gliales. Las células gliales activadas producen citocinas proinflamatorias y provocan neuroinflamación. Este fenómeno aumenta el procesamiento central de la entrada nociceptiva y contribuye al dolor crónico, alodinia e hiperalgesia. En este proceso, la concentración intratecal de IL-8 está elevada, componente importante en la activación de las células gliales junto con la IL-6 e IL-1 (23, 70-74).

VII. CONCLUSIONES

La fibromialgia es un trastorno que afecta principalmente a las mujeres y que está asociada a enfermedades reumáticas, alteraciones neuroendocrinas, disfunción en la modulación del dolor, traumas psicológicos y algunos trastornos del sueño. En la literatura reciente se documenta como diversos procesos fisiopatológicos reúnen las piezas para entender un poco la complejidad de la FM. Entre estos, los trastornos del sueño están estrechamente relacionados de forma que aumenta la consecuencia de procesos neuroendocrinos e inflamatorios alterando los procesos en la modulación del dolor llevando a comportamientos alterados que originan un ciclo repetitivo.

Actualmente se manejan teorías e hipótesis que explican cada uno de los procesos mencionados en el escrito. En esta corta recopilación de los últimos años, se evidencia un conjunto de factores que pueden desencadenar todo el ciclo de alteraciones en la percepción del dolor, aunque no está claro cuál es el principal factor con que inicia la FM. Algunos de los procesos encadenados intervienen de forma directa o indirecta en la patología como se evidencia en la disfunción inflamatoria y del sistema nervioso autónomo o en la alteración metabólica. Otros procesos pueden ser factores agravantes como es el caso del trastorno de estrés postraumático, que puede ser originado por violencia física severa, abuso sexual, accidentes severos, raptos o el diagnóstico de enfermedad terminal (75) siendo más graves los atestiguados en el ambiente militar (75, 76) como fue identificado en un estudio en Florida con veteranas de la armada norteamericana víctimas de agresiones sexuales durante su servicio (31, 77). También se estudia la posibilidad de relacionar el síndrome de apnea obstructiva del sueño como un desencadenante en la FM por sus procesos de hipoxia y estrés oxidativo en mujeres de mayor edad. Aunque esto se ha demostrado por recientes estudios (78, 79), se necesita una población considerable para fortalecer estos hallazgos y lograr replicarlos en el país para sumar evidencia clave en nuestra población con características socioeconómicas distintas a las de muchos estudios.

Se sugiere que el microbiota juega un papel importante debido a que intervienen procesos metabólicos, hormonales e inmunes que influyen en varias patologías desde el momento que se nace (80) por lo que futuros estudios buscan varios métodos para identificar los componentes del organismo alterados en pacientes con FM (81-84).

Por último, está la obesidad, relacionada a diversos procesos mórbidos (86), que se suma recientemente a los factores que pueden contribuir a la generación de FM y que son bien estudiados en SAOS pudiéndose pensar en un estudio que los relacione y pueda arrojar resultados significativos en el país. También, se pensaría en el estudio en pacientes sobrevivientes a la infección del SARS-CoV-2 quienes estuvieron sometidos a altos niveles de estrés, disfunción de inflamatoria y pulmonar, así como las personas sometidas a confinamiento en el último año.

Ante la literatura encontrada, se evidencia diferentes afecciones relacionadas con la fibromialgia que pueden ser consecuencia de los procesos citados. Se trata de mencionar algunos de estos, con revisiones y estudios con resultados alentadores en la conexión de todo el engranaje

fisiopatológico, pero esto nos hace pensar en el largo camino que tenemos que recorrer para entender, reconocer y manejar la Fibromialgia para mejorar la calidad de vida de los afectados.

ANEXOS 1

MATRIZ DE ANALISIS DE DATOS				
TITULO DEL PROYECTO:		FIBROMIALGIA Y TRASTORNOS DEL SUEÑO		
NOMBRES, APELLIDOS Y CEDULAS DE LOS INTEGRANTES				
1 Roger Mauricio Castilla Pérez		C.C.: 1094277352	9no Semestre	Programa de Medicina
Información para resolver los objetivos específicos.				
FUENTE	# 1: Documentar las diferentes causas relacionadas con la Fibromialgia y Trastornos del Sueño	# 2: Describir los diferentes mecanismos que puedan generar Fibromialgia y Trastornos del Sueño.	# 3: Detectar el principal factor de riesgo en los pacientes con Fibromialgia y Trastornos del Sueño.	# 4: Enumerar los diferentes trastornos relacionados con Fibromialgia y los Trastornos del Sueño.
Update in fibromyalgia: neurophysiological and biomechanical implications useful for a physiotherapy aproach	En este documento se presenta una revisión clara y precisa de las posibles causas de la FM. En cuanto a los trastornos del sueño se documenta en un pequeño apartado en donde se explica los posibles procesos o alteraciones que provocan el sueño no reparador. Fisiopatológicamente, la FM se encuentra relacionado muy de cerca con los procesos neurosensitivos del dolor secundario a otras alteraciones.	Los procesos fisiopatológicos documentados son claros y puntuales. Se describen alteraciones en piel, neuroendocrinas, psicológicas, en el ritmo del sueño, ciclo circadiano, musculares, SN autónomo, de neurotransmisores (serotonina) y de algunos compromisos neurológicos.	“La principal etiología considerada actualmente sigue siendo los cambios en los neurotransmisores tales como la serotonina, la sustancia P, la hormona del crecimiento y el cortisol, así como las implicaciones de esto sobre la regulación autonómica y endocrina (Chaves, 2013; Arias, 2008). La FM causa una sensibilización central, alterando las vías inhibitorias del dolor y los neurotransmisores, reduciendo el umbral de dolor y amplificación de señales sensoriales álgidas (Jahan, Nanji, Qidwai y Qasim, 2012).”	Este artículo cumple perfectamente con el objetivo.
Fibromyalgia Symptoms and Cirrhosis	Este estudio corrobora la posible patogenia de la FM, donde se está afectando el procesamiento del dolor periférico amplificado por el sistema nervioso central a través de aminoácidos excitadores, sustancia P y neurotrofinas. No se especifican que tipos de trastornos del sueño puede provocar. “Este estudio demuestra la alta carga del dolor crónico generalizado entre los pacientes con cirrosis. En parte, esto está relacionado con el sueño y los síntomas psiquiátricos, así como con el dolor abdominal crónico, lo que posiblemente sugiere una sensibilización central como mecanismo.”	No se describen los mecanismos precisos que puedan generar FM y los trastornos del sueño. No se especifican que tipos de trastornos del sueño puede provocar.	En este estudio, se compara los resultados circunstanciales con la literatura de FM. Se menciona posibles efectos que ocasionaría los síntomas de FM en pacientes cirróticos incluidos en el estudio. No se tuvo en cuenta la encefalopatía alcohólica ni las alteraciones del cortisol. No se especifican que tipos de trastornos del sueño puede provocar.	La cirrosis puede estar relacionado significativamente con la fibromialgia y los trastornos del sueño.
Sleep problems and pain: a longitudinal cohort study in emerging adults	Solo se evidencia la relación trastorno del sueño-Dolor. No se habla sobre que podría ocasionar el dolor.	...	Siendo FM una patología de dolor crónico, este estudio evidencia la relación unidireccional entre trastornos del sueño y dolor crónico. Aunque hay limitantes a tener en cuenta.	...
Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia	Según los resultados arrojados, hay una relación causal entre ciertas especies de bacterias de la microbiota intestinal con FM, pero esta no fue evaluada.	...	La superposición de ciertas enfermedades ocasiona una leve confusión en la presencia o ausencia de ciertas especies. En FM hay mayor cantidad de bacterias productoras de A. butírico con respecto a los controles no relacionados. Pero no hay una relación causa-efecto.	...
Effect of fibromyalgia on health status and health related quality of life, 2004-2014	de manera indirecta cumple con los bjetivos.	de manera indirecta cumple con los bjetivos.	de manera indirecta cumple con los bjetivos.	de manera indirecta cumple con los bjetivos.
Neuropsychiatric comorbidity in patients with fibromyalgia	Datos epidemiológicos útiles.	Datos epidemiológicos útiles.	Datos epidemiológicos útiles.	Datos epidemiológicos útiles.
Affective - behavioral symptoms and coping strategies of pain in patients with fibromyalgia (FM)	Datos epidemiológicos útiles.	Datos epidemiológicos útiles.	Datos epidemiológicos útiles.	Datos epidemiológicos útiles.

Prevalence of rheumatic disease in Colombia according to the Colombian Rheumatology Association (COPCORD) strategy. Prevalence study of rheumatic disease in Colombian population older than 18 years	Datos epidemiológicos útiles.	Datos epidemiológicos útiles.	Datos epidemiológicos útiles.	Datos epidemiológicos útiles.
Objective measures of sleep in fibromyalgia syndrome: Relationship to clinical, psychiatric, and immunological variables	Este artículo no cumple con el objetivo.	Este artículo no cumple con el objetivo.	Este artículo no cumple con el objetivo.	Este artículo no cumple con el objetivo.
Sleep Discrepancy in Patients With Comorbid Fibromyalgia and Insomnia: Demographic, Behavioral, and Clinical Correlates	Este artículo no cumple con el objetivo.	Este artículo no cumple con el objetivo.	Este artículo no cumple con el objetivo.	Este artículo no cumple con el objetivo.
Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies	Datos epidemiológicos útiles.	Datos epidemiológicos útiles.	Datos epidemiológicos útiles.	Datos epidemiológicos útiles.
The joint effect of insomnia symptoms and lifestyle factors on risk of self-reported fibromyalgia in women: longitudinal data from the HUNT Study	Cumple muy bien con el objetivo. Las conclusiones en este estudio, observando algunas limitaciones, enfocan a los síntomas del insomnio como una causa de FM. El riesgo aumenta con el número de síntomas. Además el ejercicio recreativo alto puede disminuir el dolor crónico.	Solo se relaciono el insomnio y otras variables con la FM. Los procesos no son de interés aquí.	el insomnio es un factor de riesgo importante en FM .	Solo se tomo como trastorno del sueño al insomnio.
Assessing and Managing Sleep Disturbance in Patients with Chronic Pain	---	---	---	---
Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review	Cumple de manera exhaustiva con el objetivo.	Cumple de manera exhaustiva con el objetivo.	Cumple de manera exhaustiva con el objetivo.	Cumple de manera exhaustiva con el objetivo.
Association Between Sexual Dysfunction, Sleep Impairment and Depression in Women with Fibromyalgia	Cumple perfectamente con el objetivo aunque hay que tener en cuenta que su estudio está solamente limitado a la población turca, no se tomó en cuenta el tabaco o la DM.	---	Cumple perfectamente con el objetivo. Se correlaciona la disfunción sexual, la depresión y los problemas del sueño en la población turca.	Cumple perfectamente con el objetivo. Se enumeran la disfunción sexual, ansiedad y los problemas del sueño.
Comparison of sleep structure in patients with fibromyalgia and healthy controls	---	---	Cumple perfectamente el objetivo. Se identifican de manera significativa los trastornos del sueño en los pacientes con FM	Cumple perfectamente el objetivo. Se identifican de manera significativa los trastornos del sueño en los pacientes con FM

Daytime napping associated with increased symptom severity in fibromyalgia syndrome	Se identifica de manera significativa que las siestas durante el día pueden agravar los síntomas de FM
Obesity and sleepiness in women with fibromyalgia	Este estudio demostró que la aparición de obesidad en mujeres con FM se asoció con una mayor prevalencia de somnolencia. Se necesitan más estudios para resolver la pregunta: ¿la somnolencia causa obesidad o la obesidad causa somnolencia? En FM solo es una relación bidireccional no causal. VER REFERENCIAS	Estos resultados demuestran una asociación importante entre obesidad, somnolencia y FM, lo que sugiere que la aparición de obesidad puede estar relacionada con la somnolencia en estos pacientes. Solo mencionan el posible proceso más no lo explican. VER REFERENCIAS	Este estudio muestra que la obesidad es un factor de riesgo importante para los trastornos del sueño en px con FM	Este estudio demostró que la aparición de obesidad en mujeres con FM se asoció con una mayor prevalencia de somnolencia. Estos resultados demuestran una asociación importante entre obesidad, somnolencia y FM, lo que sugiere que la aparición de obesidad puede estar relacionada con la somnolencia en estos pacientes.
Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update	cumple con el objetivo pero hay una revisión reciente con mayor información	cumple con el objetivo pero hay una revisión reciente con mayor información	cumple con el objetivo pero hay una revisión reciente con mayor información	cumple con el objetivo pero hay una revisión reciente con mayor información
Sleep disorders in combat-related PTSD	Se asocia el TEPT con los trastornos del sueño en los militares masculinos de USA.	No cumple con el objetivo.	Aquí no se explican los procesos fisiopatológicos relacionados.	...
Fibromyalgia	Se mencionan algunas causas relacionadas pero esta misma editorial lanzó una reciente revisión.	Este artículo cumple muy bien con el objetivo pero esta misma editorial lanzó una reciente revisión.	Este artículo cumple muy bien con el objetivo pero esta misma editorial lanzó una reciente revisión.	Este artículo cumple muy bien con el objetivo pero esta misma editorial lanzó una reciente revisión.
The role of sleep in pain and fibromyalgia		Cumple perfectamente con el objetivo.		
Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment	Cumple perfectamente con el objetivo. Esta es una revisión reciente muy útil.	Cumple perfectamente con el objetivo. Esta es una revisión reciente muy útil.	Cumple perfectamente con el objetivo. Esta es una revisión reciente muy útil.	Cumple perfectamente con el objetivo. Esta es una revisión reciente muy útil.
Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications	Cumple perfectamente con el objetivo.	Cumple perfectamente con el objetivo.	Cumple perfectamente con el objetivo.	Cumple perfectamente con el objetivo.
GulfWar Illness: Unifying Hypothesis for a Continuing Health Problem	Así como el TEPT, la enfermedad de la guerra del golfo posee la misma sintomatología. Aun no se comprende el porque la alta variedad de síntomas.		Así como el TEPT, la enfermedad de la guerra del golfo puede ser relacionado con los trastornos del sueño y fibromialgia. Aun no se comprende el porque de las alteraciones	Cumple perfectamente con el objetivo.
Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome			Cumple perfectamente con el objetivo.	Cumple perfectamente con el objetivo.
The relationship between sleep quality and fibromyalgia symptoms		Cumple perfectamente con el objetivo.		
Somatic symptom presentations in women with fibromyalgia are differentially associated with elevated depression and anxiety			Cumple perfectamente con el objetivo.	Cumple perfectamente con el objetivo.

Comorbid Conditions, Mental Health and Cognitive Functions in Adults with Fibromyalgia				Cumple perfectamente con el objetivo.
Comorbid fibromyalgia: A qualitative review of prevalence and importance				Cumple perfectamente con el objetivo.
Comorbid pain in axial spondyloarthritis, including fibromyalgia				Cumple perfectamente con el objetivo.
Controversies and challenges in fibromyalgia: a review and a proposal	Cumple perfectamente con el objetivo pero hay una revision reciente.	Cumple perfectamente con el objetivo pero hay una revision reciente.	Cumple perfectamente con el objetivo pero hay una revision reciente.	Cumple perfectamente con el objetivo pero hay una revision reciente.

ANEXOS 2

FIG.1

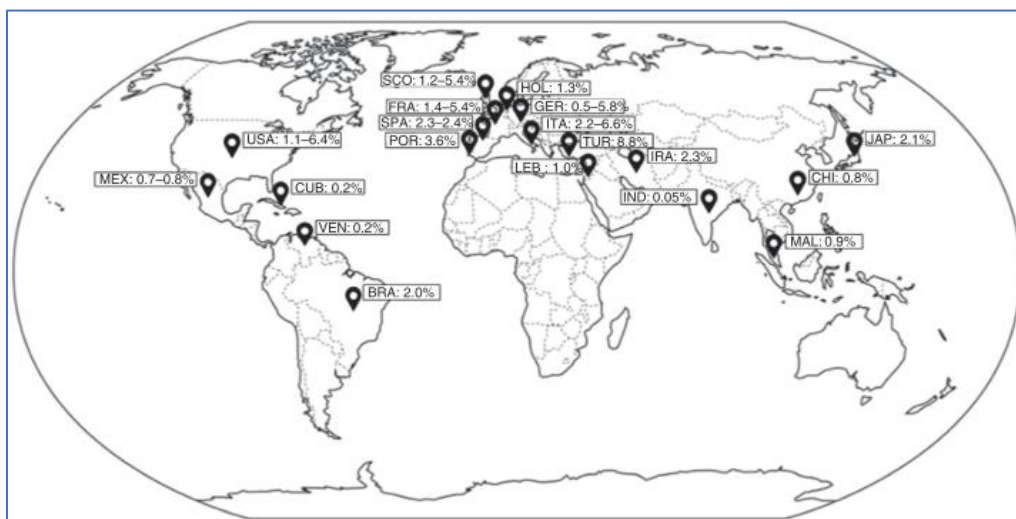


Fig. 1. A. Distribución mundial de la prevalencia de FM (2005-2014). Tomado de Marques AP et al. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. (13)

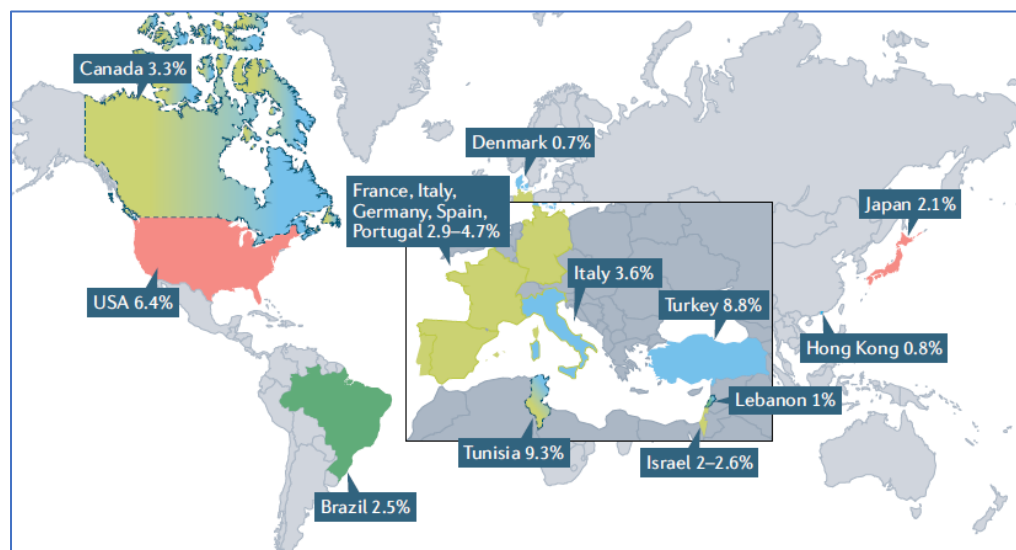


Fig. 1. B. Prevalencia estimada de fibromialgia en diferentes regiones utilizando diferentes criterios de diagnóstico o cuestionarios. Azul: Criterios ACR 1990, Rojo: Criterios ACR 2010, Verde: COPCORD, Amarillo: LFESSQ. Tomado de Sarzi-Puttini. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, etiopathogenesis and treatment. (23)

TABLA 1

Enfermedad	Estimación puntual ^a , %	Coefficiente de variación, %	Intervalo de confianza 95%, %	Proyección a la población
Malestar musculoesquelético no específico ^c	16,09	5	14,72-17,58	1.616.787-1.930.866
Osteoartritis	10,81	6	9,68-12,06	1.063.338-1.324.529
Síndrome regional apendicular ^b	9,73	7	8,48-11,14	931.922-1.223.690
Lumbalgia mecánica	7,24	7	6,28-8,34	689.596-916.689
Fiebre de chikungunya	6,68	8	5,73-7,78	629.094-854.613
Artritis reumatoide	1,49	15	1,12-1,98	122.997-218.056
Fibromialgia	0,72	22	0,47-1,11	51.387-121.409
Lumbalgia crónica inflamatoria	0,65	28	0,38-1,12	41.870-123.099
Gota	0,56	26	0,33-0,92	36.796-101.228
Espondiloartritis indiferenciadas	0,28	40	0,13-0,61	14.022-66.625
Artritis indiferenciada	0,15	43	0,07-0,36	7.304-39.094
Espondilitis anquilosante	0,11	62	0,03-0,36	3.517-39.298
Síndrome de Sjögren	0,08	61	0,02-0,27	2.793-29.884
Lupus eritematoso sistémico	0,05	56	0,02-0,16	1.918-17.300
Dermatomiositis	0,03	100	0,00-0,23	502-25.292
Esclerosis sistémica	0,02	100	0,00-0,14	310-15.615

^a Población mayor de 18 años de edad en las 6 ciudades encuestadas: 10.986.433.

^b Síndrome regional apendicular: manguito rotador, epicondilitis, epitrocleítis, enfermedad de Quervain, síndrome túnel carpiano, enfermedad de Dupuytren, bursitis trocantérica, bursitis anserina, tendinopatía del Aquiles, talalgia plantar.

^c Manifestaciones de dolor, inflamación o rigidez de alguna estructura osteomusculoarticular no clasificable en las categorías previas.

Tabla 1. Prevalencia de la enfermedad reumática en 6 ciudades de Colombia. Tomado de Londoño J, et al. Rev Colomb Reumatol. 2018;25(4):245-56. (4)

TABLA 2

	Hombre, %	Mujer, %	Bogotá, %	Medellín, %	Cali, %	Barranquilla, %	Bucaramanga	Cúcuta
Malestar musculoesquelético no específico ^a	15,99	16,50	14,67	14,64	17,16	21,88	20,43	26,15
Osteoartritis	11,13	20,31	17,98	17,07	11,06	10,60	14,22	16,78
Lumbalgia mecánica	8,58	8,19	10,15	4,39	5,23	11,91	3,82	11,68
Artritis reumatoide	0,95	2,89	2,60	0,69	2,22	1,19	0,80	1,04
Síndrome regional apendicular ^b	0,96	1,96	2,67	0,32	0,10	0,26	0,23	-
Fibromialgia	0,05	2,27	1,29	1,09	1,41	1,07	0,44	1,34
Lumbalgia inflamatoria	1,08	0,72	1,29	0,49	0,47	0,43	-	0,83
Gota	1,28	0,05	1,09	-	-	-	0,27	1,34
Espondiloartritis indiferenciadas	0,42	0,62	0,82	-	0,37	0,38	-	0,29
Espondilitis anquilosante	0,96	0,08	0,08	2,20	0,47	-	-	-
Artritis indiferenciada	0,14	0,46	0,09	0,56	0,19	0,48	0,78	1,97
Lupus eritematoso sistémico	-	0,41	0,22	0,29	0,16	0,36	-	-
Síndrome de Sjögren	0,04	0,28	0,24	-	0,16	0,23	-	-
Esclerodermia	-	0,04	0,04	-	-	-	-	-

^a Manifestaciones de dolor, inflamación o rigidez de alguna estructura osteomusculoarticular no clasificable en las categorías previas. ^bSíndrome regional apendicular: manguito rotador, epicondilitis, epitrocleítis, enfermedad de Quervain, síndrome túnel carpiano, enfermedad de Dupuytren, bursitis trocantérica, bursitis anserina, tendinopatía del Aquiles, talalgia plantar.

Tabla 2. Prevalencia de las enfermedades reumaticas distribuidas por ciudad. Tomado de Londoño J, et al. Rev Colomb Reumatol. 2018;25(4):245–56. (4)

FIGURA 3

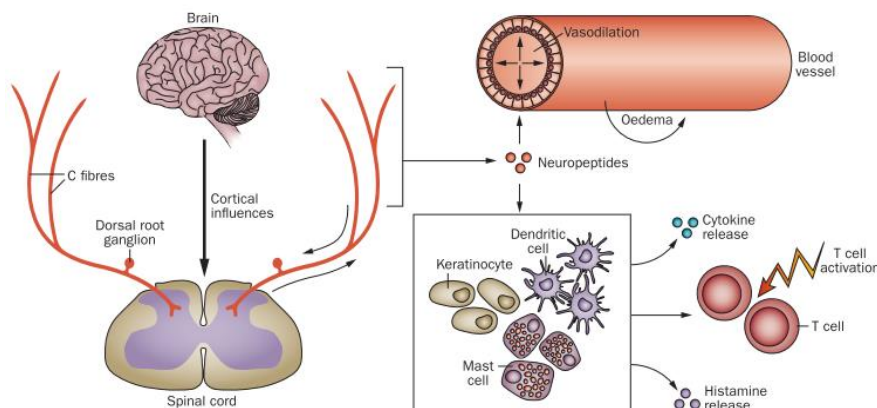


Fig. 3. Efectos centrales y periféricos asociados con la liberación de neuropeptidos por la fibras C-terminales. Tomado de Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. (22)

FIGURA 2

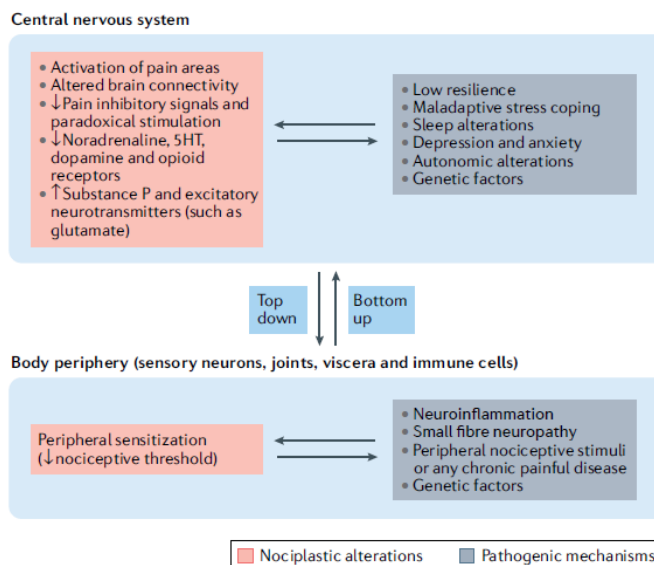


Fig. 2. Interpretación hipotizada entre los mecanismos patogénicos potenciales y alteraciones nociplásticas en FM. Tomado de Sarzi-Puttini. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. (23)

FIGURA 4

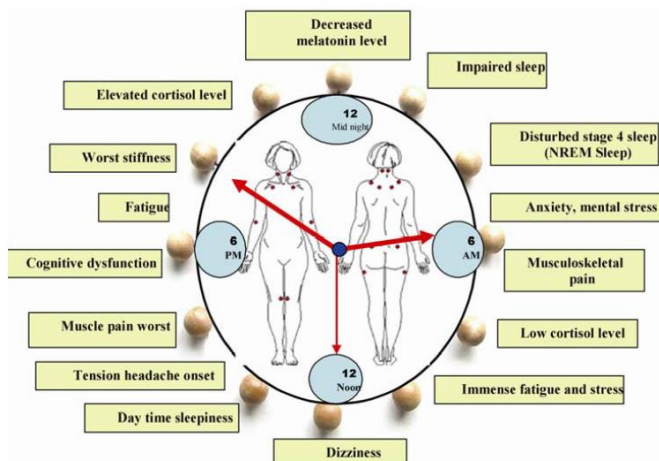


Fig. 3—FMS [Circadian rhythm of symptoms]

Fig. 4. Síntomas del ciclo circadiano alterado en FM.

Tomado de Mahdi AA et al. Abnormality of circadian rhythm of serum melatonin and other biochemical parameters in fibromyalgia syndrome. (24)

FIGURA 5

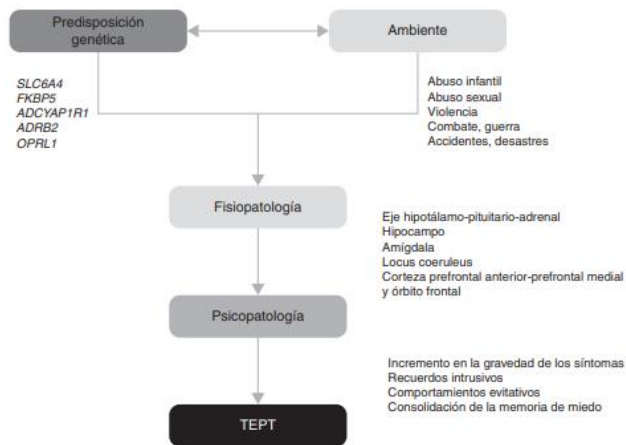


Fig. 5.A. Interacción entre genes y ambiente con el desarrollo fisiopatológico del trastorno por estrés posttraumático.

Tomado de Guillén-Burgos HF et al. Avances genéticos en el trastorno por estrés posttraumático. (85)

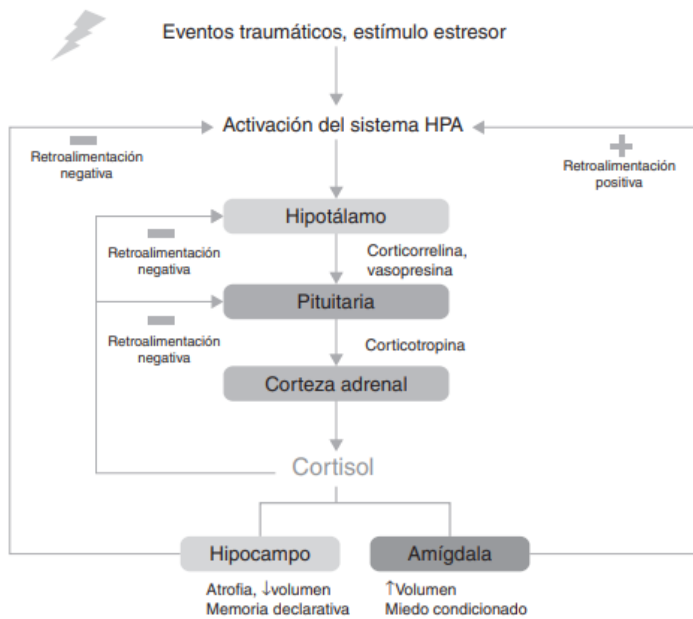


Fig. 5.B. Eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal.

Tomado de Guillén-Burgos HF et al. Avances genéticos en el trastorno por estrés posttraumático. (85)

FIGURA 6

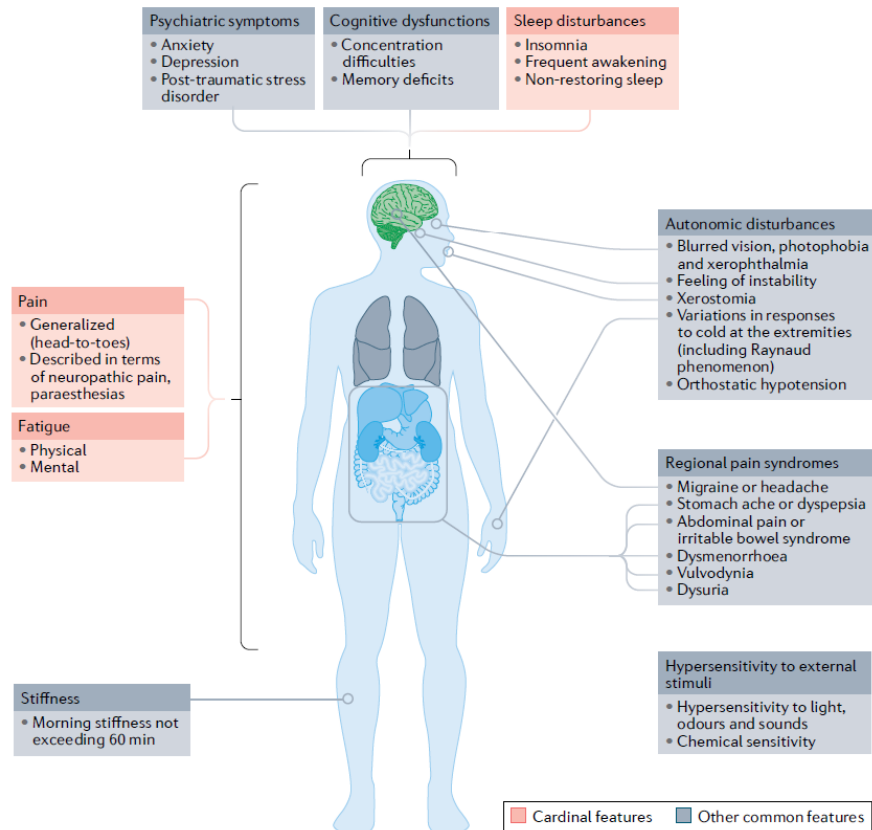


Fig. 2 | Principal fibromyalgia symptoms. Fibromyalgia has a complex symptomatology. Symptoms can be divided in two groups: cardinal features (shown in pink), which include the most characteristic fibromyalgia symptoms that are pivotal for a diagnosis according to the latest criteria, and other common features (shown in grey).

Fig. 6. Síntomas principales de FM. En los cuadros rojos se encuentra la presentación cardinal. Tomado de Sarzi-Puttini et al. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, etiopathogenesis and treatment. (23)

TABLA 3

Criteria
 A patient satisfies modified 2016 fibromyalgia criteria if the following 3 conditions are met:
 (1) Widespread pain index (WPI) ≥ 7 and symptom severity scale (SSS) score ≥ 5 OR WPI of 4–6 and SSS score ≥ 9 .
 (2) Generalized pain, defined as pain in at least 4 of 5 regions, must be present. Jaw, chest, and abdominal pain are not included in generalized pain definition.
 (3) Symptoms have been generally present for at least 3 months.
 (4) A diagnosis of fibromyalgia is valid irrespective of other diagnoses. A diagnosis of fibromyalgia does not exclude the presence of other clinically important illnesses.

Ascertainment
 (1) WPI: note the number of areas in which the patient has had pain over the last week. In how many areas has the patient had pain? Score will be between 0 and 19

Left upper region (Region 1)	Right upper region (Region 2)	Axial region (Region 5)
Jaw, left ^a	Jaw, right ^a	Neck
Shoulder girdle, left	Shoulder girdle, right	Upper back
Upper arm, left	Upper arm, right	Lower back
Lower arm, left	Lower arm, right	Chest ^a
		Abdomen ^a
Left lower region (region 3)	Right lower region (Region 4)	
Hip (buttock, trochanter), left	Hip (buttock, trochanter), right	
Upper leg, left	Upper leg, right	
Lower leg, left	Lower leg, right	

(2) Symptom severity scale (SSS) score
 Fatigue
 Waking unrefreshed
 Cognitive symptoms
 For the each of the 3 symptoms above, indicate the level of severity over the past week using the following scale:
 0 = No problem
 1 = Slight or mild problems, generally mild or intermittent
 2 = Moderate, considerable problems, often present and/or at a moderate level
 3 = Severe: pervasive, continuous, life-disturbing problems

The symptom severity scale (SSS) score: is the sum of the severity scores of the 3 symptoms (fatigue, waking unrefreshed, and cognitive symptoms) (0–9) plus the sum (0–3) of the number of the following symptoms the patient has been bothered by that occurred during the previous 6 months:
 (1) Headaches (0–1)
 (2) Pain or cramps in lower abdomen (0–1)
 (3) And depression (0–1)

The final symptom severity score is between 0 and 12
The fibromyalgia severity (FS) scale is the sum of the WPI and SSS

The FS scale is also known as the polysymptomatic distress (PSD) scale.

^a Not included in generalized pain definition.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de FM revisados del 2016. Tomado de Wolfe F et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. (38)

FIGURA 7

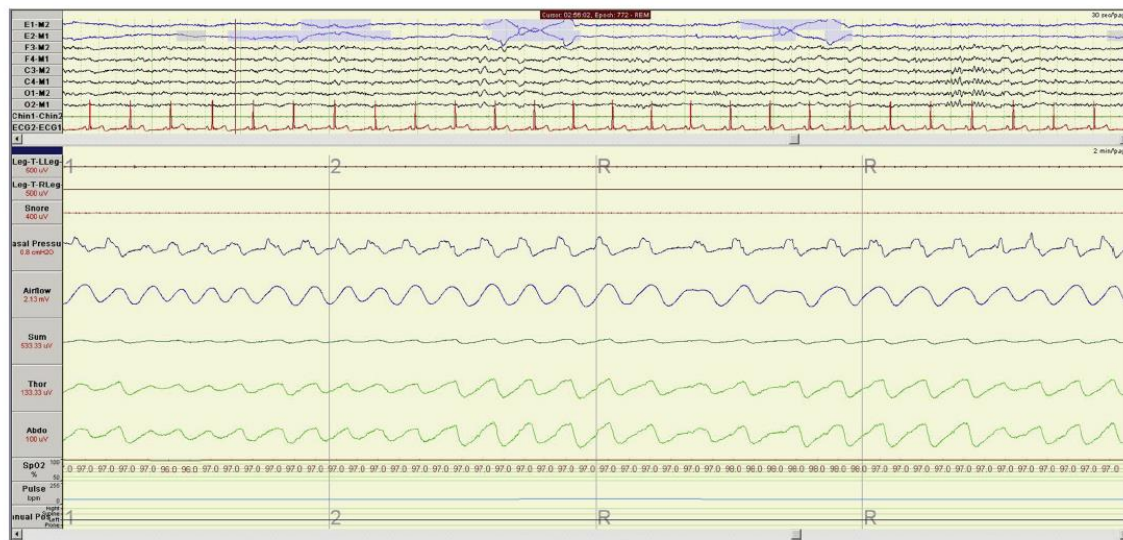


Fig. 1. Full screen of a sleep study. The top half is viewed in a 30-second window and the bottom half in a 2-minute window. The leads from top to bottom include 2 eye movement leads, 6 electroencephalography (EEG) leads, a chin electromyography (EMG) lead, electrocardiography (ECG), 2 leg leads, snore microphone, nasal pressure, airflow, the sum of the effort belts, thoracic and abdominal effort belts, pulse oximetry, pulse, and body position.

Fig. 7. Tomado de Shangold L. How to Evaluate a Diagnostic Sleep Study Report. (52)

TABLA 4

Recommendation	Level of evidence	Grade	Strength of recommendation	Agreement (%)*
Overarching principles				
Optimal management requires prompt diagnosis. Full understanding of fibromyalgia requires comprehensive assessment of pain, function and psychosocial context. It should be recognised as a complex and heterogeneous condition where there is abnormal pain processing and other secondary features. In general, the management of FM should take the form of a graduated approach.	IV	D		100
Management of fibromyalgia should aim at improving health-related quality of life balancing benefit and risk of treatment that often requires a multidisciplinary approach with a combination of non-pharmacological and pharmacological treatment modalities tailored according to pain intensity, function, associated features (such as depression), fatigue, sleep disturbance and patient preferences and comorbidities; by shared decision-making with the patient. Initial management should focus on non-pharmacological therapies.	IV	D		100
Specific recommendations				
Non-pharmacological management				
Aerobic and strengthening exercise	Ia	A	Strong for	100
Cognitive behavioural therapies	Ia	A	Weak for	100
Multicomponent therapies	Ia	A	Weak for	93
Defined physical therapies: acupuncture or hydrotherapy	Ia	A	Weak for	93
Meditative movement therapies (qigong, yoga, tai chi) and mindfulness-based stress reduction	Ia	A	Weak for	71–73
Pharmacological management				
Amitriptyline (at low dose)	Ia	A	Weak for	100
Duloxetine or milnacipran	Ia	A	Weak for	100
Tramadol	Ib	A	Weak for	100
Pregabalin	Ia	A	Weak for	94
Cyclobenzaprine	Ia	A	Weak for	75

*Percentage of working group scoring at least 7 on 0–10 numerical rating scale assessing agreement.

Tabla 4. Recomendaciones en el manejo de FM por la EULAR.
Tomado de 1. Macfarlane GJ et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. (53)

FIGURA 8

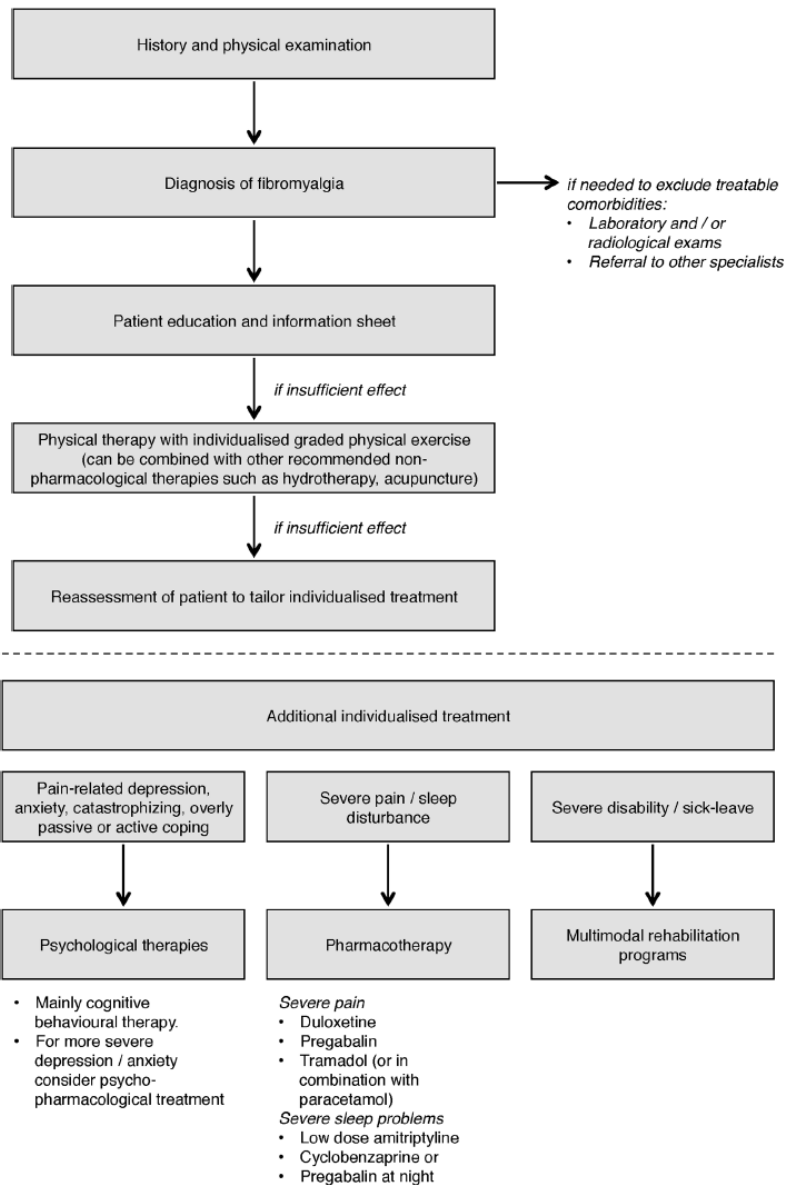


Fig. 8. Breve resumen en el manejo de FM por la EULAR.
Tomado de 1. Macfarlane GJ et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. (53)

BIBLIOGRAFIA

1. Elefante E, Monti S, Bond M, Lepri G, Quartuccio L, Talarico R, et al. One year in review 2017: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2017;35 (Suppl.:S6–12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28681712>
2. Moyano S, Kilstein JG, Alegre de Miguel C. Nuevos criterios diagnósticos de fibromialgia: ¿vinieron para quedarse? *Reumatol Clin*. 2015;11(4):210–4.
3. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):1–10.
4. Londoño J, Peláez Ballestas I, Cuervo F, Angarita I, Giraldo R, Rueda JC, et al. Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;25(4):245–56.
5. Choy EHS. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2015;11(9):513–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.56>
6. Ríos, Iván. (2017). Actualización en fibromialgia: implicaciones neurofisiológicas y biomecánicas útiles para el abordaje fisioterapéutico. *Revista Colombiana de Rehabilitación*. 13. 14. <http://10.30788/RevColReh.v13.n1.2014.26>.
7. Wu YL, Chang LY, Lee HC, Fang SC, Tsai PS. Sleep disturbances in fibromyalgia A meta-analysis of case-control studies. *J Psychosom Res* [Internet]. 2017;96:89–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.03.011>
8. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):600–10.
9. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160–72.
10. Carlos J, Adán M. Fibromialgia. *Clínica y Salud*, 2008, vol. 19 n.º 3 - Págs. 343-358. ISSN: 1135-0806. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/clinsa/v19n3/v19n3a05.pdf>
11. Rahman A, Underwood M, Carnes D. Fibromyalgia. *BMJ*. 2014 Feb 24;348:g1224. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g1224>. PMID: 24566297.
12. Walitt B, Nahin RL, Katz RS, Bergman MJ, Wolfe F. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the 2012 national health interview survey. *PLoS One*. 2015;10(9):1–16.
13. Marques AP, Santo A de S do E, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol (English Ed)*. 2017;57(4):356–63.

14. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2017;37(9):1527–39.
15. Lachaine, J., Beauchemin, C. & Landry, P.-A. Clinical and economic characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin. J. Pain* 26, 284–290 (2010).
16. Berger, A., Dukes, E., Martin, S., Edelsberg, J. & Oster, G. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int. J. Clin. Pract.* 61, 1498–1508 (2007).
17. Knight, T. et al. Health-resource use and costs associated with fibromyalgia in France, Germany, and the United States. *Clinicoecon. Outcomes Res.* 5, 171–180 (2013).
18. Lacasse, A., Bourgault, P. & Choinière, M. Fibromyalgiarelated costs and loss of productivity: a substantial societal burden. *BMC Musculoskelet. Disord.* 17, 168 (2016).
19. Guymer, E. K., Littlejohn, G. O., Brand, C. K. & Kwiatek, R. A. Fibromyalgia onset has a high impact on work ability in Australians. *Intern. Med. J.* 46, 1069–1074 (2016).
20. Albrecht PJ, Rice FL. Fibromyalgia syndrome pathology and environmental influences on afflictions with medically unexplained symptoms. *Rev Environ Health.* 2016;31(2):281–94.
21. Winfried Häuser, Jacob Ablin, Mary-Ann Fitzcharles, Geoffrey Littlejohn, Juan V. Luciano CU and BW. *Fibromyalgia.* 2015;1(August):1–16
22. Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2015;11(11):639–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2015.100>
23. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Nov;16(11):645-660. doi: 10.1038/s41584-020-00506-w. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33024295.
24. Mahdi AA, Fatima G, Das SK, Verma NS. Abnormality of circadian rhythm of serum melatonin and other biochemical parameters in fibromyalgia syndrome. *Indian J Biochem Biophys.* 2011;48(2):82–7.
25. Williams, S.G., Collen, J., Orr, N. et al. Sleep disorders in combat-related PTSD. *Sleep Breath* 19, 175–182 (2015). <https://doi.org/10.1007/s11325-014-0984-y>
26. Mawson, A.R.; Croft, A.M. Gulf War Illness: Unifying Hypothesis for a Continuing Health Problem. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2019, 16, 111. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010111>
27. Hadlandsmyth K, Dailey DL, Rakel BA, Zimmerman MB, Vance CG, Merriwether EN, Chimenti RL, Geasland KM, Crofford LJ, Sluka KA. Somatic symptom presentations in women with fibromyalgia are differentially associated with elevated depression and anxiety. *J Health Psychol.* 2020 May;25(6):819-829. doi: 10.1177/1359105317736577.

28. Gelves-Ospina M, Barceló Martínez E, Orozco-Acosta E, Fabián Román N, Allegri RF. Síntomas afectivo-conductuales y estrategias de afrontamiento del dolor en pacientes con fibromialgia (FM). *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 2017; 33 (3): 285-295
29. Marcela Henao Pérez, Diana Carolina López Medina, Alejandra Arboleda Ramírez, Sara Bedoya Monsalve, Julián Andrés Zea Osorio, Comorbilidad neuropsiquiátrica en pacientes con fibromialgia, *Revista Colombiana de Reumatología*, Volume 27, Issue 2, April–June 2020, Pages 88-94, ISSN 0121-8123, <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.01.005>.
30. Häuser, W. et al. Self-reported childhood maltreatment, lifelong traumatic events and mental disorders in fibromyalgia syndrome: a comparison of US and German outpatients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 33, S86–S92 (2015).
31. Paras, M. L. et al. Sexual abuse and lifetime diagnosis of somatic disorders. *JAMA* 302, 550 (2009).
32. Häuser, W., Kosseva, M., Üceyler, N., Klose, P. & Sommer, C. Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 63, 808–820 (2011).
33. Moldofsky, H., Scarisbrick, P., England, R. & Smythe, H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with “fibrositis syndrome” and healthy subjects. *Psychosom. Med.* 37, 341–351 (1975).
34. Mork PJ, Nilsen TIL. Sleep problems and risk of fibromyalgia: Longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis Rheum.* 2012;64(1):281–4. doi: <https://doi.org/10.1002/art.33346>
35. Smith, M. T., Edwards, R. R., McCann, U. D. & Haythornthwaite, J. A. The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep* 30, 494–505 (2007).
36. Pavlova M. Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2017 Aug;23(4, Sleep Neurology):1051-1063. doi: 10.1212/CON.0000000000000499. PMID: 28777176.
37. Häuser W, Ablin J, Perrot S, Fitzcharles MA. Management of fibromyalgia: Key messages from recent evidence-based guidelines. *Polish Arch Intern Med.* 2017;127(1):47–56
38. Wolfe, F. et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin. Arthritis Rheum.* 46, 319–329 (2016).
39. Arnold, L. M. et al. AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *J. Pain* 20, 611–628 (2018).
40. Perrot, S., Bouhassira, D. & Fermanian, J. Development and validation of the fibromyalgia rapid screening tool (FiRST). *Pain* 150, 250–256 (2010).
41. Baron, R. et al. Improving the primary care physicians’ decision making for fibromyalgia in clinical practice: development and validation of the fibromyalgia detection (FibroDetect®) screening tool. *Health Qual. Life Outcomes* 12, 128 (2014).

42. Salaffi, F. et al. Development and validation of the Simple Fibromyalgia Screening questionnaire for improving the recognition of fibromyalgia in daily practice. *Clin. Exp. Rheumatol.* 38, 9–16 (2019).
43. Williams DA, Arnold LM. Measures Applied to the Assessment of Fibromyalgia. *Arthritis Care Res.* 2011;63(2):1487–95.
44. Nishishinya B. ¿ Existen Instrumentos Capaces De Discriminar a Pacientes Con Dolor Crónico Y Fibromialgia (Fm) Respecto a Pronóstico Y/O. 2005;1–21. Disponible en: http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Revisiones/RS_FM_instrumentos.pdf
45. Escobar-Córdoba F, Eslava-Schmalbach J. [Colombian validation of the Pittsburgh Sleep Quality Index]. *Rev Neurol [Internet]*. 2005;40(3):150–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750899>
46. Cappelleri JC, Bushmakina AG, McDermott AM, Dukes E, Sadosky A, Petrie CD, et al. Measurement properties of the Medical Outcomes Study Sleep Scale in patients with fibromyalgia. *Sleep Med [Internet]*. 2009;10(7):766–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2008.09.004>
47. Wilkinson K, Shapiro C. Development and validation of the Nonrestorative Sleep Scale (NRSS). *J Clin Sleep Med.* 2013;9(9):929–37.
48. Hirshkowitz M. Polysomnography Challenges. *Sleep Med Clin [Internet]*. 2016;11(4):403–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.07.002>
49. Baglioni C, Nanovska S, Regen W, Spiegelhalter K, Feige B, Nissen C, et al. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychol Bull.* 2016;142(9):969–90
50. Çetin B, Güleç H, Toktaş HE, Ulutaş Ö, Yılmaz SG, İsbir T. Objective measures of sleep in fibromyalgia syndrome: Relationship to clinical, psychiatric, and immunological variables. *Psychiatry Res.* 2018;263:125–9.
51. Bennett RM, Friend R, Jones KD, Ward R, Han BK, Ross RL. The revised fibromyalgia impact questionnaire (FIQR): Validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):1–14.
52. Shangold L. How to Evaluate a Diagnostic Sleep Study Report. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016 Dec;49(6):1307-1329. doi: 10.1016/j.otc.2016.07.003. PMID: 27810014.
53. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Flub E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):318–28.
54. Hernández-Petro, Angélica & Cardona-Arias, Jaiberth. (2015). Efecto de la fibromialgia sobre el estado de salud y la calidad de vida relacionada con la salud, 2004-2014. *Revista Colombiana de Reumatología.* 22. <https://10.1016/j.rcreu.2015.03.005>

55. Cuervo, F.M. & Santos, Ana & Peláez-Ballestas, I. & Rueda, Juan & Angarita, José-Ignacio & Giraldo, Rodrigo & Ballesteros, Jesús & Padilla-Ortiz, Diana & Reyes, Viviana & Forero, Elías & Saldarriaga, Eugenia-Lucia & Villota Eraso, Catalina & Bernal-Macías, Santiago & Londono, John. (2020). Comparison of quality of life in patients with musculoskeletal symptoms, those with other comorbidities, and healthy people, in a Colombian open population study. *Revista Colombiana de Reumatología*. 27. <https://10.1016/j.rcreu.2020.04.002>
56. Chan WS, Levsen MP, Puyat S, et al. Sleep Discrepancy in Patients With Comorbid Fibromyalgia and Insomnia: Demographic, Behavioral, and Clinical Correlates. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(11):1911-1919. Published 2018 Nov 15. doi: <https://10.5664/jcsm.7492>
57. Cheatle MD, Foster S, Pinkett A, Lesneski M, Qu D, Dhingra L. Evaluación y manejo de la alteración del sueño en pacientes con dolor crónico. *Anestesiología Clínica*. 2016 Junio;34(2):379-93. doi: <https://10.1016/j.anclin.2016.01.007>. PMID: 27208716.
58. Cohen, Helen. (2017). Controversies and challenges in fibromyalgia: a review and a proposal. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 9. 1759720X17699199. <https://10.1177/1759720X17699199>.
59. Borchers, Andrea & Gershwin, M. (2015). Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 49. <https://10.1007/s12016-015-8509-4>.
60. Skarpsno ES, Nilsen TIL, Sand T, et al. The joint effect of insomnia symptoms and lifestyle factors on risk of self-reported fibromyalgia in women: longitudinal data from the HUNT Study. *BMJ Open* 2019;9:e028684. doi: <https://10.1136/bmjopen-2018-028684>
61. Bonvanie IJ, Oldehinkel AJ, Rosmalen JGM, Janssens KAM. Sleep problems and pain: a longitudinal cohort study in emerging adults. *Pain*. 2016 Apr;157(4):957-963. doi: <https://10.1097/j.pain.0000000000000466>.
62. Adams, Leah M, and Dennis C Turk. "Psychosocial factors and central sensitivity syndromes." *Current rheumatology reviews* vol. 11,2 (2015): 96-108. doi: <https://10.2174/1573397111666150619095330>
63. de Araújo, Tânia Aparecida et al. "Obesity and sleepiness in women with fibromyalgia." *Rheumatology international* vol. 35,2 (2015): 281-7. doi: <https://10.1007/s00296-014-3091-2>
64. Dursun, Murat & Besiroglu, Huseyin & Tellioglu, Evrim & Sağlam, Yavuz & Ortaç, Mazhar. (2020). Association Between Sexual Dysfunction, Sleep Impairment and Depression in Women with Fibromyalgia. *Sexuality and Disability*. 38. <https://10.1007/s11195-019-09592-5>.
65. Minerbi A, Gonzalez E, Brereton NJB, et al. Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. *Pain*. 2019;160(11):2589-2602. doi: <https://10.1097/j.pain.0000000000001640>

66. Rogal SS, Bielefeldt K, Wasan AD, Szigethy E, Lotrich F, DiMartini AF. Fibromyalgia symptoms and cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(5):1482-1489. doi: <https://10.1007/s10620-014-3453-3>
67. Çetin B, Sünbül EA, Toktaş H, Karaca M, Ulutaş Ö, Güleç H. Comparison of sleep structure in patients with fibromyalgia and healthy controls. *Sleep Breath*. 2020 Dec;24(4):1591-1598. doi: 10.1007/s11325-020-02036-x. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32100235.
68. López-Medina C, Moltó A. Comorbid pain in axial spondyloarthritis, including fibromyalgia. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Oct 16;12:1759720X20966123. doi: 10.1177/1759720X20966123. PMID: 33133247; PMCID: PMC7576902.
69. Taylor, S., Furness, P., Ashe, S., Haywood-Small, S., & Lawson, K. (2020). Comorbid Conditions, Mental Health and Cognitive Functions in Adults with Fibromyalgia. *Western Journal of Nursing Research*, 019394592093742. doi:10.1177/0193945920937429
70. Potter GD, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocr Rev*. 2016 Dec;37(6):584-608. doi: 10.1210/er.2016-1083. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27763782; PMCID: PMC5142605.
71. Theadom A, Cropley M, Kantermann T. Daytime napping associated with increased symptom severity in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Feb 7;16:13. doi: 10.1186/s12891-015-0464-y. PMID: 25888479; PMCID: PMC4333241.
72. Haack M, Simpson N, Sethna N, Kaur S, Mullington J. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Jan;45(1):205-216. doi: 10.1038/s41386-019-0439-z. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31207606; PMCID: PMC6879497.
73. Andrade A, Vilarino GT, Siczekowska SM, Coimbra DR, Bevilacqua GG, Steffens RAK. The relationship between sleep quality and fibromyalgia symptoms. *J Health Psychol*. 2020 Aug;25(9):1176-1186. doi: 10.1177/1359105317751615. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29310453.
74. Coskun Benlidayi I. Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2019 May;39(5):781-791. doi: 10.1007/s00296-019-04251-6. Epub 2019 Feb 13. PMID: 30756137.
75. Häuser, Winfried et al. "Posttraumatic stress disorder in fibromyalgia syndrome: prevalence, temporal relationship between posttraumatic stress and fibromyalgia symptoms, and impact on clinical outcome." *Pain* vol. 154,8 (2013): 1216-23. doi:10.1016/j.pain.2013.03.034
76. Ruiz-Vargas, José. (2006). Trauma y memoria de la Guerra Civil y de la dictadura franquista. *Hispania Nova: Revista de historia contemporánea*, ISSN 1138-7319, N°. 6, 2006.
77. D'Aoust RF, Rossiter AG, Elliott A, Ji M, Lengacher C, Groer M. Women Veterans, a Population at Risk for Fibromyalgia: The Associations Between Fibromyalgia, Symptoms,

- and Quality of Life. *Mil Med.* 2017 Jul;182(7):e1828-e1835. doi: 10.7205/MILMED-D-15-00557. PMID: 28810979.
78. Yildirim T, Alp R. The role of oxidative stress in the relation between fibromyalgia and obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 Jan;21(1):20-29. PMID: 28121361.
 79. Mutlu P, Zateri C, Zohra A, Ozerdogan O, Mirici AN. Prevalence of obstructive sleep apnea in female patients with fibromyalgia. *Saudi Med J.* 2020 Jul;41(7):740-745. doi: 10.15537/smj.2020.7.25165. PMID: 32601643; PMCID: PMC7502927.
 80. Heiss, C. N., & Olofsson, L. E. (2019). The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. *Journal of Neuroendocrinology*, e12684. doi:10.1111/jne.12684
 81. Clos-Garcia, Marc et al. "Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia." *EBioMedicine* vol. 46 (2019): 499-511. doi:10.1016/j.ebiom.2019.07.031
 82. Erdrich, Sharon et al. "Determining the association between fibromyalgia, the gut microbiome and its biomarkers: A systematic review." *BMC musculoskeletal disorders* vol. 21,1 181. 20 Mar. 2020, doi:10.1186/s12891-020-03201-9
 83. Minerbi, Amir y Mary-Ann Fitzcharles. "Microbioma intestinal: pertinencia en la fibromialgia." *Reumatología clínica y experimental* vol. 38 Suppl 123,1 (2020): 99-104.
 84. Albayrak, Büşra et al. "Fibromiyalji Sendromu ile Bağırsak Mikrobiyotası Arasındaki İlişkinin Araştırılması" [Investigating of Relation Between Fibromyalgia Syndrome and Intestinal Microbiota]. *Mikrobiyoloji bulteni* vol. 55,2 (2021): 146-160. doi:10.5578/mb.20219903
 85. Guillén-Burgos, HF y Gutiérrez-Ruiz, K. Avances genéticos en el trastorno por estrés postraumático. *Rev Colomb Psiquiat.* 2018;47(2):108–118. Disponible en: [doi:10.1016/j.rcp.2016.12.001 \(scielo.org.co\)](https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.12.001)
 86. Engin, A. (2017). The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1–17. doi:10.1007/978-3-319-48382-5_1