



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Caracterització de la fibromiàlgia i factors pronòstic de resposta al tractament

Xavier Torres Mata



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0. Spain License.**

CARACTERITZACIÓ DE LA FIBROMIÀLGIA I FACTORS PRONÒSTIC DE RESPOSTA AL TRACTAMENT

**Tesi presentada per
Xavier Torres Mata**

Per obtenir el títol de doctor per la Universitat de Barcelona

**Dirigida per:
Prof. Manuel Valdés Miyar**

**Programa de Doctorat Medicina “Recerca i Clínica dels trastorns mentals”.
Departament de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica.**

**Grup de Recerca “Bases biològiques del trastorn psíquic i psiquiatria nuclear”.
Línia de Recerca “Neurociències Clíniques i Experimentals”.**

Universitat de Barcelona

**Estudi realitzat a la Unitat de fibromiàlgia. Servei de Psiquiatria i Psicologia Clínica.
Institut Clínic de Neurociències. Hospital Clínic de Barcelona.**

2015



Health Universitat de
Barcelona
Campus



Barcelona
Knowledge
Campus

“There is not a single chronic pain state where any radiographic, surgical, or pathological description of peripheral nociceptive damage has been reproducibly shown to be related to the presence or severity of pain”.

Daniel J. Clauw, 2015.

Agraïments

Són moltes les persones que han contribuït a aquesta tesi es materialitzi, així que part de la responsabilitat dels encerts d'aquest treball és, també, seva.

No cal dir que en primer lloc he d'estar profundament agraït a la meva família que ha estat, i segueix sent, la meva principal font d'aprenentatge vicari i que continua esperant amb inesgotable paciència que vagi a dur-los notícies de com em van les coses més de tant en tant del que probablement seria raonable.

A l'Eva, la més perspicax de les psicòlogues que conec, exemple de superació personal, coratge i enteresa, per fer-me millor persona i per contrarestar la meva visió, de vegades un tant descarnada, de la condició humana.

Al meu director de tesi, el Manuel Valdés, per la seva generositat en haver-me donat l'oportunitat d'aprendre d'ell i al seu costat, per ensenyar-me a valorar la precisió i la bellesa del llenguatge, per les indicacions que han millorat notablement la meva feina científica i pel seu suport tots aquests anys, sense el que sens dubte no seria on sóc.

Als amics de l'Hospital Clínic per la seva infatigable curiositat científica, la bondat de compartir-la, per comptar amb mi en els seus projectes i per la benevolència amb les meves rareses. No vull ni imaginar com seria si en comptes de conèixer-los m'hagués dedicat a les "econòmiques".

Als amics de la Unitat de fibromiàlgia per la seva inestimable ajuda en la realització dels estudis i per la seva il·limitada paciència. A la persistència i les moltes hores de negociació dels Drs. Muñoz i Collado, sense els quals no hauríem anat més enllà de la molt estimada beca de la Fundación Máximo Soriano.

Als amics de la SCRiTC (la Maria José, el Xavi P, el Xavi C, el MAF, el Miquel, el Jordi, el Toni i cols.) que tant respecte i amb els que tant m'agrada anar de congrés, organitzar-los i sortir a sopar.

A l'Emília Altarriba per la seva tenacitat en protegir i reivindicar als afectats i afectades d'aquesta malaltia. No t'ho creuràs, però de tant en tant trobo a faltar aquells "bolos" de cap de setmana per les associacions de pacients.

Als Baillès-Lázaro per la vostra càlida acollida i per fer-me sentir, sense excepcions, com un més de vosaltres.

Als "buitres" de Segur, àrbitres de l'elegància. Ells ja saben per què. I, com un de vosaltres va dir un dia (i tots vau estar d'acord), a les seves parelles, elles també saben per què.

Índex de continguts

RESUM.....	5
Per què aquesta tesi?.....	6
INTRODUCCIÓ.....	8
Troballes orgàniques de predisposició, desencadenants o mantenidores de la fibromiàlgia.....	11
Factors genètics.....	11
La via adrenèrgica.....	11
La via serotoninèrgica.....	12
Augment del processament del dolor relacionat amb la sensibilització central en les vies ascendents.....	14
Augment del processament del dolor relacionat amb la sensibilització perifèrica o l'activitat nociocèptica perifèrica espontània i sostinguda.....	14
Augment del processament cerebral del dolor.....	15
Deteriorament de la capacitat inhibidora descendent.....	16
Malfuncionament del sistema nerviós autònom.....	17
Alteracions de la son.....	18
Variables psicològiques de predisposició, desencadenants o mantenidores de la fibromiàlgia.....	20
Esdeveniments traumàtics i estressants.....	20
Simptomatologia psicopatològica i dificultats de processament emocional.....	22
El patró de persistència en l'activitat.....	23
El patró d'evitació de l'activitat.....	25
El model de por-evitació.....	26
Evitació de l'activitat i por al moviment i al dolor.....	29
OBJECTIUS.....	33
Globals.....	33
Objectius específics.....	33
HIPÒTESIS.....	34
ESTUDI 1.....	35
The Spanish version of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool: translation, validity and reliability.....	35
ESTUDI 2.....	46
The Discriminatory Ability of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST): An International Study in Spain and Four Latin American Countries.....	46
ESTUDI 3.....	56
The Symptom Checklist-Revised (SCL-90-R) is Able to Discriminate Between Simulation and Fibromyalgia.....	56
ESTUDI 4.....	74
Personality does not distinguish people with fibromyalgia but identifies subgroups of patients.....	74
DISCUSSIÓ.....	84
Estudis 1 i 2: Diferenciar la fibromiàlgia d'altres casos de dolor crònic generalitzat.	84
Estudi 3: Diferenciar la fibromiàlgia de la simulació.	85
Estudi 4: Avaluat l'existència d'un perfil específic de personalitat en la fibromiàlgia, la possible agrupació dels pacients sobre la base del seu perfil de personalitat i la influència d'aquests perfils en la resposta al tractament multidisciplinari.	87
Limitacions, preguntes no respostes i projectes de recerca en el futur.....	89
CONCLUSIONS.....	92
BIBLIOGRAFIA.....	93

RESUM

La fibromiàlgia és una síndrome freqüent que cursa amb dolor crònic generalitzat i altres símptomes com fatiga, alteracions afectives i de la son, alteració d'algunes capacitats cognitives i una notable disminució de la capacitat funcional i interferència en les àrees vitals de l'individu que la pateix.

Malgrat els notables avenços científics que s'han assolit en el coneixement d'aquesta síndrome, tant la pròpia fibromiàlgia com els pacients segueixen patint un descrèdit que agreuja el seu patiment i dificulta les relacions amb el sistema sanitari i els serveis socials.

Al nostre parer, aquest descrèdit està relacionat, entre d'altres, amb els dubtes sobre la ubicació nosològica de la fibromiàlgia, la manca de credibilitat de la gravetat dels símptomes referits pels pacients i les sospites de simulació, i les explicacions de la malaltia basades en suposades característiques específiques de personalitat que propicien un major dramatisme, impacte de les demandes de l'entorn i un maneig inadequat d'aquests requeriments contextuals.

Per tant, els objectius dels estudis d'aquesta tesi s'han dirigit a verificar la possibilitat de diferenciar la fibromiàlgia d'altres trastorns per dolor crònic de presentació clínica similar i de la simulació, a avaluar l'existència de característiques de personalitat pròpies de la fibromiàlgia i, per tant, diferents d'altres trastorns per dolor crònic i d'una malaltia crònica que no cursa amb dolor crònic. Tanmateix, ens va interessar complementar aquest objectiu amb l'avaluació de la influència de les característiques de personalitat dels pacients amb fibromiàlgia en la resposta a un tractament multidisciplinari.

Els resultats suggereixen que tant en població espanyola com llatinoamericana, la fibromiàlgia és distingible d'altres trastorns per dolor crònic sobre la base de la simptomatologia somàtica, depressiva i ansiosa, el grau de catastrofisme i la incapacitat funcional que comporten. Aquesta diferenciació no només dona suport a la definició de la fibromiàlgia com una entitat discreta sinó que també facilitaria la seva detecció i tractament precoços. Així mateix, la fibromiàlgia sembla distingible de la simulació tant si l'objectiu del pacient és iniciar un tractament com sol·licitar una compensació econòmica per invalidesa. Aquesta troballa no només contribueix a corregir l'atribució dels símptomes de la fibromiàlgia a motivacions per obtenir beneficis secundaris de tipus econòmic sinó que també pot ajudar a la necessàriament minuciosa tasca de detectar la simulació. Finalment, no es va observar un perfil específic de personalitat en la fibromiàlgia un cop controlat l'efecte de variables de confusió com l'estat psicopatològic. La personalitat va permetre, no obstant, definir dos subgrups de pacients amb diferent resposta al tractament. Aquesta agrupació podria contribuir a millorar el tractament ajudant a dissenyar intervencions més específiques i a millorar altres variables implicades en el procés terapèutic com el compliment de pautes, l'aliança terapèutica o la seqüenciació del tractament.

Per què aquesta tesi?

Aproximadament el 2.4% dels habitants de l'estat espanyol pateix una fibromiàlgia (el 4.2% de les dones vers un 0.2% dels homes) (Mas et al., 2008). Com a cas particular del greu problema que des de fa anys representa el dolor al nostre sistema sanitari (Bassols et al., 1999), fa quasi vint anys ja es considerava que la fibromiàlgia era la causa més freqüent de dolor musculoesquelètic crònic difús i semblava ser la segona causa de consulta hospitalària en general (Collado et al., 1996) i reumatològica en particular, després de l'artritis reumatoide (Rúa-Figueroa et al., 1999).

Des de la definició dels criteris diagnòstics de l'Acadèmia Americana de Reumatologia (ACR) a l'any 1990, s'han publicat més de 7000 estudis científics sobre la fibromiàlgia que, malgrat no han estat capaços de definir inequívocament la seva etiologia, sí han pogut replicar de manera consistent diversos factors de predisposició inespecífics i algunes alteracions fisiopatològiques raonablement específiques. Tanmateix, la investigació dels processos psicològics potencialment responsables del manteniment de la fibromiàlgia ha definit dos models complementaris dels que se'n deriven tractaments específics per a aquesta síndrome i susceptibles de ser individualitzats segons el patró de comportament predominant en cada malalt (van Koulil et al., 2010b; van Koulil et al., 2011).

Malgrat això, el propi concepte de fibromiàlgia ha estat constantment qüestionat. En molts casos fins i tot aquells que es dolen d'haver de tractar cada dia a un gran número de persones diagnosticades d'aquesta síndrome mantenen sense gaire més argumentació que la fibromiàlgia no existeix (Ehrlich, 2003a; Ehrlich, 2003b). D'altres, que és un diagnòstic de moda o una invenció política per rebatejar el que no és més que l'expressió del malestar psicològic, social o ambdós (Ford, 1997). A canvi, la fibromiàlgia ha rebut algunes denominacions més o menys ocurrents com "la medicalització de la misèria" (Hadler, 2003) o "la histèria postmoderna", amb explicacions més literàries que científiques com que és "especialmente apetecible por su enorme capacidad para proporcionar una identidad" o "elegida como ropaje con el que se viste el sufrimiento emocional para acudir a la cita con el médico" (Ramos, 2004).

Com es veurà a la introducció, la fibromiàlgia està mancada de les característiques de les que depèn el prestigi d'una malaltia. És probable que la modesta resposta als tractaments actuals, la participació de variables psicològiques en el curs de la malaltia i l'actitud queixosa dels pacients tant pel que fa a la manca d'eficàcia dels tractaments com a la sol·licitud de protecció social que se'n deriva, no hagin contribuït excessivament a la fluïdesa en la seva relació amb el sistema sanitari.

Al nostre parer existeixen tres hipòtesis que poden haver perjudicat especialment la credibilitat nosològica de la fibromiàlgia. La primera és que la fibromiàlgia no és una entitat discreta sinó l'extrem d'un continu de malestar somàtic que es distribueix de manera normal. L'estudi sobre les qualitats psicomètriques de la versió en castellà del instrument de cribatge de la fibromiàlgia Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) es pot discutir únicament com un estudi de validació. No obstant, la seva capacitat per distingir entre la fibromiàlgia i altres síndromes doloroses de presentació clínica mot similar recolzaria la hipòtesi de que la fibromiàlgia pot ser una entitat discreta amb característiques, en aquest cas fenomenològiques, que quan s'afegeixen a la intensitat d'altres variables com el catastrofisme i la interferència que produeix en la capacitat funcional de l'individu permeten distingir-la amb raonable precisió d'altres síndromes doloroses.

La segona hipòtesi és l'equiparació de la fibromiàlgia a la simulació i a l'exageració dels símptomes que, com es veurà, sovint es deriva de la pròpia presentació de la fibromiàlgia i de la baixa resposta al tractament. En aquest sentit, ens va semblar raonable verificar en el

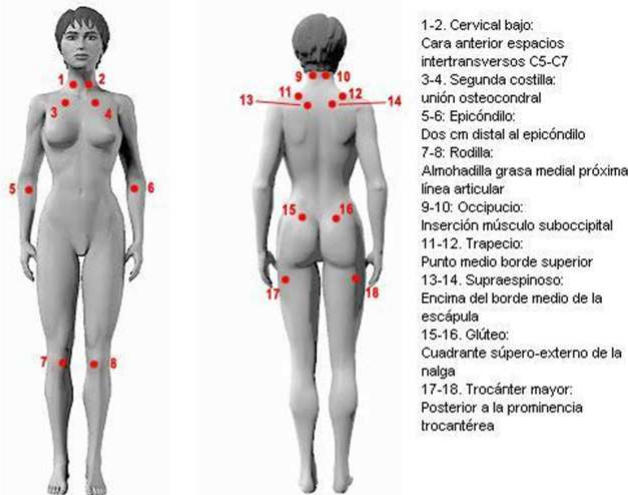
nostre medi fins a quin punt un instrument abastament utilitzat en la clínica quotidiana era capaç de distingir la fibromiàlgia de la simulació. L'objectiu no era dotar als clínics d'una eina de detecció del fingiment, sinó verificar fins a quin punt la fibromiàlgia n'és distingible. Si així fos, equiparar la fibromiàlgia a la simulació seria no només científicament inexacte, sinó injust.

La tercera hipòtesi és un clàssic de la medicina psicosomàtica: que la predisposició a patir una determinada malaltia depèn de presentar perfils de personalitat específics i, per tant, diferents dels que posseeixen altres persones amb altres malalties. El mateix estudi ens va servir per verificar l'efecte que les característiques de personalitat poden tenir en la resposta al tractament.

INTRODUCCIÓ

La fibromiàlgia és un trastorn crònic caracteritzat per dolor generalitzat i un descens ampli del llindar dolorós que es detecta clínicament en almenys 11 de 18 punts predefinits d'inserció tendinosa, els punts *tender* (Figura 1) (Wolfe et al., 1990).

<u>Llindar dolorós en àrea sensible</u>	
Sans	4.8 Kg/cm ²
FM	1.7 Kg/cm ²
<u>Llindar dolorós en àrea no sensible</u>	
Sans	8.4 Kg/cm ²
FM	4.3 Kg/cm ²



Copyright © 2002 - 2005 Fibromyalgia-Symptoms.org.

Figura 1. Localització dels punts tender pel diagnòstic de la fibromiàlgia

Les primeres descripcions de la fibromiàlgia daten de fa quasi bé 200 anys i els primers articles científics es publiquen durant la primera dècada del segle XIX. Des de llavors, la fibromiàlgia ha passat de ser descrita com un trastorn perifèric caracteritzat per dolor regional a un trastorn del sistema nerviós central compost de múltiples símptomes.

A l'any 1815, un cirurgià de la Universitat d'Edimburg, William Balfour, ja va descriure la fibromiàlgia com nòduls al "múscul reumàtic" atribuint-los a un procés inflamatori del teixit conjuntiu. Al 1841 el metge francès François Valliex li va dedicar un ampli apartat en el seu llibre "Tractat sobre neuràlgia" i al 1843, l'anatomista alemany Robert R. Floriep descriu els punts *tender* en el seu tractat de patologia i teràpia dels reumatismes. No obstant, la primera definició oficial de la fibromiàlgia es situa oficiosament a l'any 1903 en el que el neuròleg Sir William Gowers va definir el quadre com una inflamació del teixit fibrós i, per tant, la va anomenar fibrositis. Els símptomes principals d'aquesta nova denominació nosològica eren el dolor regional i la rigidesa (Gowers, 1904). En els 50 anys que segueixen, la definició de la fibrositis es va anar ampliant fins a incloure qualsevol zona corporal i, per tant, va acabar convertint-se en un calaix de sastre per a qualsevol dolor d'etiologia desconeguda. Això, unit a la impossibilitat d'identificar la inflamació i les alteracions anatòmiques específiques proposades per Gowers van fer que, mica en mica, el terme fibrositis entès d'aquesta manera caigués en desús (Edgecombe, 1920; Block, 1999).

Als anys 50, Freyberg va revisar el diagnòstic de fibrositis i la va dividir en dos subtipus depenent de la presència d'un llindar dolorós acusadament reduït de manera localitzada (fibrositis localitzada) o moderadament reduït de manera generalitzada (fibrositis generalitzada). Més important, no obstant, és que Freyberg va afegir a la descripció de la fibrositis l'esgotament emocional secundari a la presència sostinguda de la simptomatologia somàtica, la definició de factors agreujants i de milloria (entre els que va

incloure bàsicament els canvis meteorològics) i la necessitat d'establir un diagnòstic diferencial amb els reumatismes psicògens (Freyberg, 1951).

Entre les descripcions contemporànies a la de Freyberg destaca la de Traut al 1968, que afegeix a la fenomenologia de la fibrositis l'ansietat, la cefalea, els antecedents de colitis i, sobretot, la mala qualitat de la son (Traut, 1968). L'observació d'alteracions de la son com una de les característiques de la fibrositis va ser posteriorment elevada a la categoria de factor etiològic per Smythe i Moldofsky. Aquests autors van observar una alteració en la fase 4 de la son que els va fer definir la fibrositis com una síndrome causada per una son no reparadora (Moldofsky et al., 1975). En un estudi posterior van ser capaços de provocar la mateixa alteració de la son i els símptomes propis de la fibrositis en un grup de subjectes sans (Moldofsky & Scarisbrick, 1976). La publicació del text de Smythe i Moldofsky "Two contributions to the understanding of the 'fibrositis' syndrome", no només va incloure una nova proposta etiològica, sinó que també contenia el primer conjunt de criteris diagnòstics. En concret, el dolor generalitzat de més de tres mesos de duració, l'alteració de la son acompanyada de fatiga i rigidesa matutines i el descens generalitzat del lliandar dolorós, és a dir, al menys en 11 de 18 zones d'inserció tendinosa predefinides (els punts *tender*). L'especificació d'aquestes zones i les electroencefalografies de la son dels pacients van incrementar el interès en la fibrositis i la van dotar d'una substancial credibilitat científica.

Així com succeeix actualment, en la dècada dels 80 competiren dues definicions de la fibrositis. La primera, defensada principalment per Yunus, la descrivia sobre la base de menys zones doloroses i del descens del lliandar dolorós a canvi, no obstant, de presentar múltiples símptomes que va anomenar "criteris menors". Els criteris de Yunus exigien que, a més de la presència de dolor a tres o més zones corporals, la persona patís varis símptomes (ansietat o tensió cròniques, fatiga, alteració de la son, síndrome de l'intestí irritable, sensació subjectiva d'inflamació dels teixits tous i entumiment) que necessàriament havien de ser modulats per factors externs (l'activitat física, els canvis meteorològics i l'ansietat o l'estrès). El diagnòstic de fibromiàlgia requeria al menys tres d'aquestes deu característiques i només quatre punts *tender* si se'n complien cinc (Yunus et al., 1981).

La segona proposta en disputa, que ampliava i definia de manera més operativa les descripcions de Freyberg i Traut, feia més èmfasi en el dolor generalitzat, el descens del lliandar dolorós en un gran número de punts *tender* i molt poc accent en la presència d'altres símptomes.

No sabem si la semblança de la definició de Yunus amb una malaltia psicossomàtica va tenir molt o poc a veure, però a l'any 1990 es va resoldre la discussió amb l'estudi que va donar lloc als criteris diagnòstics de l'Acadèmia Americana de Reumatologia (ACR) (Wolfe et al., 1990) que es basaren únicament en la presència de dolor sostingut i generalitzat i d'un lliandar dolorós reduït al menys en 11 dels 18 punts *tender*. La definició dels criteris diagnòstics de l'ACR van propiciar un període de 20 anys de milers de publicacions científiques sobre la fibromiàlgia en el que apareixen les principals troballes neurobiològiques associades a aquesta síndrome, així com l'addició de nous i controvertits símptomes i síndromes comòrbids de definició més o menys precisa.

L'última revisió dels criteris diagnòstics de l'ACR, malgrat encara per consolidar, sembla radicalitzar la manera de definir la fibromiàlgia de Yunus tot abandonant el requeriment dels punts *tender* i ampliant el número de regions doloroses i de símptomes que componen el quadre clínic de la fibromiàlgia. A més del dolor sostingut i extens, els nous criteris inclouen la gravetat, a judici del clínic, de tres símptomes acompanyants que recorden a l'antiga neurastènia (fatiga, son no reparadora i alteracions cognitives) i de símptomes de tots els sistemes corporals (els criteris inclouen un llistat de 41 únicament a tall d'exemple),

a l'estil de l'evolució que va patir la definició original de Gowers i que va ser una de les causes del seu desús. Finalment, els nous criteris també recuperen intents previs de classificació sobre la base de la presentació clínica malgrat obviant qualsevol referència a l'etiologia o a alteracions de processos fisiològics, i divideixen la fibromiàlgia en el tipus A (més zones doloroses i menys gravetat dels símptomes acompanyants) i el molt menys freqüent tipus B (menys zones doloroses i més gravetat dels símptomes acompanyants) (Wolfe et al., 2010a).

No sembla, doncs, fàcil que la redefinició dels criteris diagnòstics sigui capaç de resoldre el descrèdit històric de la fibromiàlgia com a entitat diagnòstica, especialment si tenim en compte que quasi el 78% dels casos de fibromiàlgia compleix criteris de la re-classificació dels trastorns somatomorfs del DSM-V (Wolfe et al., 2014; Hauser et al., 2015).

Com s'explica més endavant, les últimes troballes científiques tornen a revifar la hipòtesi de l'alteració perifèrica i la definició de la fibromiàlgia com un trastorn per dolor d'origen neuropàtic. Les més noves hipòtesis psicològiques sobre la fibromiàlgia la descriuen, per la seva banda, com un trastorn causat per la generalització del condicionament clàssic de la resposta de dolor que es manté, al menys parcialment, pel condicionament clàssic de les respostes de por i que comporta una acusada interferència pel manteniment per condicionament operant de les respostes conductuals d'evitació de l'activitat (Meulders & Vlaeyen, 2013; Moseley & Vlaeyen, 2015).

Un dels requeriments per tal que una síndrome mèdica perduri és que la seva etiologia no sigui exclusivament psicològica (Album & Westin, 2008), especialment si es tracta d'un trastorn crònic susceptible de gaudir d'avantatges socials o de suport econòmic públic. Per tant, l'acceptabilitat social de la fibromiàlgia s'ha basat i es basa principalment en l'equilibri entre les diferents troballes orgàniques i els factors psicològics que podrien explicar l'origen o el manteniment de la simptomatologia.

Troballes orgàniques de predisposició, desencadenants o mantenidores de la fibromiàlgia

Factors genètics

En la fibromiàlgia s'ha observat un grau d'agregació familiar que suggereix que sofrir una fibromiàlgia augmenta el risc de patir-la en els familiars de primer grau del pacient (Buskila et al., 1996; Buskila & Neumann, 1997; Arnold et al., 2004). En concret, els familiars dels pacients amb fibromiàlgia tenen un risc de desenvolupar-la 8 vegades superior als familiars dels pacients amb una artritis reumatoide (Arnold et al., 2004). Els estudis amb bessons suggereixen que aproximadament la meitat del risc de desenvolupar una fibromiàlgia és genètic (Kato et al., 2009).

Els estudis genètics sobre la fibromiàlgia s'han centrat principalment en dues vies neuroquímiques rellevants per la transmissió del dolor.

La via adrenèrgica

Els gens ADRB2 i COMT, implicats en les vies reguladores de l'activitat adrenèrgica s'han associat a varis endofenotips (característiques heretables, independents de l'estat i amb agregació familiar) que, combinats amb un context d'estrès físic i/o emocional, produeixen un quadre clínic més vulnerable al desenvolupament de trastorns de dolor crònic mitjançant la propensió a la desregulació autonòmica (Diatchenko et al., 2006b), les alteracions en el processament i la modulació del dolor (Diatchenko et al., 2005; Vossen et al., 2010), les alteracions de la son (Vargas-Alarcon et al., 2007; Xiao et al., 2011), i la facilitat per a la resposta ansiosa (Diatchenko et al., 2006a; Desmeules et al., 2012).

El gen COMT és el que en un major número d'estudis s'ha associat a les síndromes doloroses. Aquest gen codifica l'enzim catecol-O-metiltransferasa, que és el responsable de catabolitzar neurotransmissors com l'adrenalina, la noradrenalina o la dopamina. El gen COMT presenta un polimorfisme d'un sol nucleòtid (una mutació present en al menys un 1% de la població), anomenat rs4680 (Val158Met) consistent en la substitució de guanina per adenina al codó 158 que resulta en la síntesi de l'aminoàcid metionina en comptes de valina.

Les persones amb un genotip valina (Val158) (valina/valina) presenten una major activitat enzimàtica comparades amb les que posseeixen un genotip metionina (Met158) (metionina/metionina) i, per tant, una catabolització 4 vegades major de la dopamina i una subseqüent menor disponibilitat a l'espai intersinàptic, que sembla especialment predominant en estructures prefrontals (Stein et al., 2006).

El genotip Val158 es relaciona amb puntuacions més elevades en l'Extraversió del model de personalitat de Costa i McRae i en la subescala Excitabilitat exploratòria (motivació pels incentius i tendència a l'exploració) de la dimensió Percaça de novetat del model de Cloninger (Reuter & Hennig, 2005). El genotip Met158 s'associa amb puntuacions elevades en la dimensió Evitació del dany (Enoch et al., 2003) i en Neuroticisme (Eley et al., 2003). Les persones sanes amb un haplotip Val158 necessiten viure esdeveniments molt plaents per obtenir la mateixa afectivitat positiva que les que posseeixen un haplotip Met158 obtenen dels esdeveniments no més que una mica plaents. En contrapartida, el grup Met158 mostra una menor capacitat de regulació emocional (menor fermesa o enteresa) davant de situacions emotives negatives en general i en presència de dolor en particular, així com una resposta més acusada al dolor experimental, probablement relacionada amb una menor activació dels receptor mu-opioids (Zubieta et al., 2003; Diatchenko et al., 2005).

En les persones amb fibromiàlgia la distribució del polimorfisme Val(158)met no sembla ser diferent que en les persones sanes tot i que alguns estudis observen una major proporció

de subjectes amb un genotip suggerent de baixa activitat enzimàtica per COMT en la fibromiàlgia (Martinez-Jauand, 2013). El subgrup de pacients amb fibromiàlgia i un haplotip Met(158) mostren una major sensibilitat al dolor tèrmic i per pressió que els portadors del genotip Val158Met, malgrat sense diferències en el lliardar pels estímuls tàctils no dolorosos (Martinez-Jauand, 2013) i refereixen una major ansietat, depressió i catastrofisme, una menor capacitat funcional i un pitjor estat subjectiu de salut (Gursoy et al., 2003; Vargas-Alarcon et al., 2007; Cohen et al., 2009; Desmeules et al., 2012).

Probablement el més interessant sigui la interacció del polimorfisme Val158Met amb algunes variables psicològiques. Totes les persones amb fibromiàlgia refereixen un augment del dolor els dies en que la seva atenció està més centrada en el dolor i en els moments en que les seves cognicions es caracteritzen per incloure una major freqüència i una major veracitat subjectiva del catastrofisme sobre el dolor. No obstant, tant l'efecte negatiu de la hipervigilància com el del catastrofisme són significativament superiors en el subgrup Met(158) (Finan et al., 2011). Malauradament, no sabem encara si la resposta terapèutica a les tècniques de reducció de la hipervigilància o de reestructuració cognitiva és diferent segons l'haplotip que posseeix el pacient amb fibromiàlgia.

Per la seva banda, el receptor adrenèrgic β_2 (ADRB₂) s'ha relacionat amb les respostes fisiològiques i psicològiques als estressors ambientals. Per exemple, la seva densitat mostra una correlació negativa amb la simptomatologia ansiosa, depressiva i amb l'hostilitat (Yu et al., 1999) i la reducció de la seva densitat s'ha associat a trastorns depressius i d'ansietat (Magliozzi et al., 1989; Maddock et al., 1993).

Dos polimorfismes d'un sol nucleòtid del gen que codifica el receptor β_2 -adrenèrgic (ADRB₂), el Gly16Arg i el Glu27Gln, regulen l'expressió, la densitat i el grau d'internalització del receptor β_2 -adrenèrgic i determinen parcialment les diferències en la propensió a patir dolor crònic (Hocking et al., 2010). Tanmateix, l'ADRB₂ regula la pressió arterial basal que a valors creixents s'associa a una menor sensibilitat vers els estímuls tèrmics, mecànics i isquèemics i a una menor prevalença de síndromes de dolor crònic (Diatchenko et al., 2006a).

En els estudis in vitro, el polimorfisme d'un sol nucleòtid Gly16Arg facilita la regulació a la baixa (disminució del número i la sensibilitat dels receptors) del receptor β_2 -adrenèrgic com a conseqüència de l'exposició sostinguda a l'agonista, mentre que el el Gln27Glu sembla protegir contra aquesta regulació a la baixa. Al menys un estudi amb una petita mostra de pacients amb fibromiàlgia observa que la funcionalitat dels receptors β -adrenèrgics és menor en aquests pacients comparats amb els controls sans (després de l'estimulació del receptor mitjançant protenerol, l'augment dels nivells intracel·lulars del segon missatger adenosin-monofosfat cíclic [que transdueix el senyal extracel·lular de l'adrenalina, entre d'altres] són menors) (Maekawa et al., 2003). Un altre estudi observa que la freqüència del genotip heterozigòtic (Gly/Arg) en el polimorfisme Arg16Gly és major en els pacients amb fibromiàlgia que en els controls sans. No obstant, la relació amb la reducció del risc de patir una fibromiàlgia (reduint la probabilitat de presentar una disfunció autonòmica), malgrat numèricament suggerida, no és estadísticament significativa. L'única relació del genotip heterozigòtic en el polimorfisme Arg16Gly amb les variables clíniques fou amb les puntuacions dels quatre ítems de la Jenkins Sleep Scale que és un instrument de cribatge basat en l'avaluació de les alteracions subjectives de la son amb unes propietats psicomètriques modestes en la fibromiàlgia (Xiao et al., 2011).

La via serotoninèrgica

La funcionalitat del receptor 5-hidroxitriptamina 2A (5HT-2A, codificat pel gen *HTR2A*) i el transportador 5HT (5HTT, codificat pel gen *SLC6A4*) s'han associat a un major risc de fibromiàlgia (Offenbaecher et al., 1999; Cohen et al., 2002). No obstant, les mateixes

troballes s'observen en relació amb la simptomatologia depressiva i als trets de personalitat que predisposen a l'ansietat. Per tant, és possible que la simptomatologia psicopatològica confongui aquestes troballes i sigui parcialment responsable de l'augment de la presència d'aquests polimorfismes en els pacients amb fibromiàlgia. De fet, en el grup de pacients amb fibromiàlgia sense alteracions psicopatològiques, ni la funcionalitat del transportador 5HT ni la distribució dels seus polimorfismes és diferent de la població normal (Gursoy, 2002).

Els polimorfismes dels gens *SLC6A4* i *HTR2A* també s'han relacionat amb l'agreujament del quadre clínic de la fibromiàlgia pel que fa a la gravetat de la simptomatologia psicopatològica associada i a variables psicològiques com la consciència corporal (és a dir, la facilitat per detectar i experimentar sensacions corporals (Eccleston & Crombez, 1999)) que combinada amb la por i la intensitat dolorosa propicien la hipervigilància somàtica (Crombez et al., 1999).

En resum, els estudis sobre fibromiàlgia realitzats fins al moment no semblen observar un perfil genètic específic de les persones afectades d'aquesta síndrome. No obstant, determinades característiques genètiques semblen facilitar una pitjor vivència del trastorn, especialment quan es combinen amb determinades variables psicològiques, i semblen predisposar a un afrontament més difícil o desadaptatiu (Taula 1).

Gen o regió genètica	Fenotip intermedi associat
<i>ADRB2</i> (receptor β 2-adrenèrgic)	Alteracions de la son (Xiao et al., 2011).
<i>COMT</i> (Catecol-O-metiltransferasa)	Catastrofisme, augment del dolor en relació amb la hipervigilància (Finan et al., 2011). Sensibilitat a l'estimulació nociocèptica tèrmica i de pressió (Martinez-Jauand et al., 2013). Malestar psicològic (Desmeules et al., 2012). Número de punts tender (Cohen et al., 2009). Relació positiva entre l'estat afectiu i el dolor (Finan et al., 2010). Estat clínic general i incapacitat (Vargas-Alarcon et al., 2007).
<i>HTR2A</i> (receptor serotoninèrgic 2A)	Número de punts tender (Bondy et al., 1999). Augment de la simptomatologia psicopatològica (Gursoy et al., 2001).
<i>SLC6A4</i> (transportador de serotonina dependent de sodi responsable de la recaptació peri-sinàptica)	Major psicopatologia, consciència corporal i ira (Offenbaecher et al., 1999). Increment del cortisol salivar (Carvalho et al., 2008).

Taula 1. Gens possiblement implicats en la fibromiàlgia. (Adaptat de Diatchenko et al., 2013].

Augment del processament del dolor relacionat amb la sensibilització central en les vies ascendents

La facilitació de la transmissió ascendent del dolor acostuma a ser avaluada mitjançant la magnitud de la sumació temporal. La sumació temporal es defineix com l'augment de la percepció del dolor que segueix a una estimulació perifèrica nociocèptica sostinguda i sembla estar mediada pel increment de l'excitabilitat de les neurones espinals relacionada amb el receptor N-Metil-d-aspartat (NMDA) (Arendt-Nielsen & Petersen-Felix, 1995; Eide, 2000).

En la fibromiàlgia s'ha observat un augment de la sumació temporal en resposta a l'estimulació tèrmica i mecànica sostinguda (Price et al., 2002; Staud et al., 2014). Altres estudis han observat que les persones amb fibromiàlgia s'habituen menys al dolor tèrmic per calor aplicat de manera repetida. En el cas del dolor tèrmic per fred, no només no s'habituen, sinó que es sensibilitzen (Smith et al., 2008).

Així mateix, en els pacients amb fibromiàlgia s'ha observat una elevació de les encefalines (pentapèptids implicats en la regulació del dolor i en la nocicepció mitjançant, per exemple, la inhibició de l'acció del glutamat i la substància P, i augmentant el llindar de descàrrega de les neurones nociocèptives espinals) (Baraniuk et al., 2004). Les explicacions temptatives d'aquesta troballa la relacionen amb un intent endogen sostingut de controlar la nocicepció augmentada, que s'acompanyaria d'un increment de l'ocupació basal dels receptors opioïds que també podria explicar el descens de la disponibilitat de receptors mu-opioïds al nucli accumbens i al gir cingulat, així com l'escassa resposta de la fibromiàlgia als fàrmacs opioïcs.

No obstant, al menys un estudi observa que pel que fa al dolor tèrmic per fred, els pacients depressius mostren un llindar menor i una sumació temporal major que els pacients amb fibromiàlgia. No succeeix el mateix amb els estímuls mecànics. És a dir, els signes de sensibilització central no semblarien exclusius ni necessàriament més greus en els pacients amb fibromiàlgia (Klauenberg et al., 2008).

Augment del processament del dolor relacionat amb la sensibilització perifèrica o l'activitat nociocèptica perifèrica espontània i sostinguda

Els primers estudis sobre la presència en la fibromiàlgia d'inputs perifèrics sostinguts com a responsables del manteniment de la sensibilització central (Staud & Spaeth, 2008; Baron et al., 2013) es van centrar en alteracions de la funció muscular. Malauradament, els resultats no només han estat inconsistents, sinó que també es poden considerar més propis del descondicionament físic que com a característica específica de la fibromiàlgia (Drewes et al., 1993; Bennett & Jacobsen, 1994; Geel, 1994).

Els estudis més prometedors sobre les alteracions perifèriques a la fibromiàlgia provenen de les observacions sobre els canvis en la morfologia (especialment la densitat i el gruix) i la funcionalitat (especialment l'activitat espontània dels nociceptors silencis, i la hiperexcitabilitat i descens en la velocitat de conducció dependent de l'activitat) de les fibres petites (Kim et al., 2008; Uceyler et al., 2013; Oaklander et al., 2013; Serra et al., 2014; Doppler et al., 2015).

Aquestes troballes, no obstant, no són específiques de la fibromiàlgia i, tenint en compte que aproximadament un 30% dels pacients no presenta aquestes alteracions, plantegen nous dubtes sobre la ubicació nosològica de la fibromiàlgia:

- En primer lloc, els resultats podrien identificar un subgrup de pacients amb fibromiàlgia. Aquesta explicació seria raonable tenint en compte que existeixen altres fenòmens, com l'activitat extenuant, capaços de desencadenar i mantenir la sensibilització central i gran part del conjunt de símptomes que caracteritzen a la fibromiàlgia (DeSantana et al., 2013).
- En segon lloc, i tenint en compte que el diagnòstic de la fibromiàlgia no inclou criteris fisiopatològics, els resultats podrien identificar una polineuropatia de fibra petita que produeix una fenomenologia difícilment distingible de la fibromiàlgia amb les avaluacions que s'empren actualment en la pràctica clínica quotidiana (Gemignani, 2014). En aquest cas aproximadament el 70% dels pacients amb fibromiàlgia estarien diagnosticats de manera errònia.
- Finalment, podria ser que les alteracions perifèriques fossin el marcador biològic de la fibromiàlgia. En aquest cas, hauria un 30% de pacients diagnosticats erròniament de fibromiàlgia i pels que caldria trobar una nova denominació diagnòstica o tornar a encabir-los en les antigues com, per exemple, els trastorns somatomorfs.

Augment del processament cerebral del dolor

L'augment del processament cerebral del dolor es caracteritza per una percepció incrementada o en resposta a estimulacions nociceptives menors i per la interpretació esbiaixada cap a la sobrevaloració del seu potencial nociu i/o incapacitant (Diatchenko et al., 2006c; Graven-Nielsen & Arendt-Nielsen, 2010).

Malgrat algunes crítiques als procediments dels estudis de neuroimatge funcional (fMRI) i a les conclusions que se'n deriven quant a conceptes psicològics en general (Vul et al., 2009; Lazar, 2009; Poldrack & Mumford, 2009) i en el camp del dolor en particular (Iannetti & Mouraux, 2010; Legrain et al., 2011; Mouraux et al., 2011), aquest tipus de tècnica és una de les més emprades en les investigacions sobre la fisiopatologia de la fibromiàlgia.

Els primers estudis que observaren un augment de l'activitat cerebral en aquelles estructures suposadament implicades en la percepció del dolor en resposta a l'aplicació experimental d'estímul innòcua (Gracely et al., 2002; Cook et al., 2004; Pujol et al., 2009) foren cabdals per augmentar la reputació de la fibromiàlgia com a malaltia mèdica i la credibilitat del dolor referit pels pacients (Deus, 2009), i sovint son citats com "el gran moment en que la fibromiàlgia va començar a ser visible" (Buskila, 2013). En la fibromiàlgia, aquest augment de la resposta cerebral sembla especialment important en les àrees implicades en el processament afectiu i cognitiu del dolor (Duschek, 2012). No obstant, estudis previs també havien observat que l'augment específic de l'activitat de les àrees somatosensorials semblava independent de la presència d'un trastorn depressiu, el que va contribuir a deslligar a la fibromiàlgia de les explicacions etiològiques relacionades amb estats depressius (Giesecke et al., 2005).

Tanmateix, en la fibromiàlgia s'ha observat una menor tolerància de l'estimulació sensorial innòcua que s'ha atribuït a la hipervigilància de l'estimulació sensorial combinada amb deficiències en els sistemes de control de la sobreestimulació (Carrillo-de-la-Peña et al., 2006). No obstant, també s'ha observat un desequilibri en el processament de l'estimulació sensorial innòcua consistent en l'atenuació de les respostes cerebrals a l'estimulació auditiva, visual i tàctil en les àrees de processament cortical primari acompanyada de l'amplificació de les respostes en les àrees més implicades en la posterior integració (López-Solá et al., 2014). Alguns estudis atribueixen aquestes diferències a la diferent adjudicació

de recursos atencionals a les sensacions doloroses i no doloroses, el que podria estar parcialment determinat per la rellevància atorgada a cada tipus d'estimulació (Johnson & Zatorre, 2005). De fet, les persones amb fibromiàlgia perceben les sensacions espontànies cutànies (aquelles que apareixen de manera espontània en repòs) com més intenses i àmpliament distribuïdes que les persones sanes, però aquest efecte sembla influït pel grau de catastrofisme (Borg et al., 2015). Així mateix, el grau de dolor provocat per l'aplicació de pressió mecànica sostinguda es relaciona amb l'alteració de la connectivitat entre l'àrea somatosensorial S1 i les regions cerebrals que avaluen la rellevància del dolor. És a dir, en les persones amb fibromiàlgia el dolor provoca un augment de la connectivitat de S1 amb la porció anterior de l'ínsula que no s'observa en les situacions de repòs ni en els controls sans. Tanmateix, el grau d'augment d'aquesta connectivitat augmentada correlaciona amb el dolor i amb les respostes autonòmiques (Kim et al., 2015).

Aquests estudis suggereixen, doncs, la presència de canvis funcionals en les estructures cerebrals implicades en el processament del dolor. Fins al moment, no obstant, no és possible determinar si aquests canvis es produeixen en resposta a un augment dels inputs nociceptius, si tradueixen l'atorgament d'una rellevància excessiva als estímuls nociceptius o si constitueixen una alteració fisiopatològica primària. En altres trastorns que cursen amb dolor, com la síndrome de l'intestí irritable, s'observa que la milloria de la simptomatologia gastrointestinal després d'un tractament cognitiu-conductual basat en l'exposició a contextos i a sensacions gastrointestinals es relaciona amb la reducció de l'activitat del mateix grup d'estructures cerebrals que en la fibromiàlgia s'activen en resposta a estímuls nociocceptius innocuus (Lackner et al., 2006) el que suggereix canvis més funcionals que estructurals, més reversibles que immodificables i, probablement, relacionats amb la rellevància atorgada a la propiocepció.

Deteriorament de la capacitat inhib tòria descendent

El deteriorament de la capacitat d'inhibició del dolor s'acostuma a mesurar mitjançant la modulació condicionada del dolor (o control inhibitori nociceptiu difús). En aquests procediments s'avalua la resposta a un estímul dolorós en absència i en presència d'un segon estímul dolorós aplicat en una altra zona corporal. Quan el sistema nociceptiu funciona de manera adequada, la quantitat de dolor experimentat en resposta al primer estímul es redueix durant l'administració del segon estímul dolorós.

En varis trastorns per dolor crònic s'observa un funcionament deficitari d'aquesta via inhib tòria del dolor en comparació amb grups control pels que s'obté un dolor equivalent en resposta a estímuls mecànics, elèctrics i tèrmics (Graven-Nielsen & Arendt-Nielsen, 2010; Woolf, 2011). L'atenuació de la capacitat endògena d'analgèsia descendent és, per tant, una característica no específica de la fibromiàlgia que podria contribuir a explicar la hiperalgèsia (Lautenbacher & Rollman, 1997; Julien et al., 2005). És interessant destacar que aquesta atenuació no s'observa en el trastorn depressiu major (Normand et al., 2011).

Més enllà del grau d'equivalència entre el dolor experimental i el dolor clínic, aquest tipus d'estudis freturen de la capacitat d'establir relacions de precedència sòlides. Per una part, és possible que el dèficit en la capacitat inhib tòria endògena augmenti el risc de desenvolupar un trastorn per dolor crònic. No obstant, és igualment raonable pensar que la presència d'un dolor sostingut habitü o saturi les vies inhib tòries i, per tant, les faci menys eficaces en presència de noves estimulacions doloroses. Els resultats en la fibromiàlgia són inconsistents ja que, independentment de si la variable de desenllaç és el llindar del dolor o el dolor referit pel subjecte, quatre estudis troben dèficits en la capacitat d'inhibició endògena que no es repliquen en dos estudis (Lewis et al., 2012).

Finalment, aquest sistema antinociceptiu està controlat per l'escorça cingulada anterior, l'amígdala i l'escorça prefrontal (Petrovic et al., 2002; Bingel et al., 2006), que són estructures que també processen la rellevància de les estimulacions contextuais, l'augment del biaix atencional cap als senyals de perill i, per tant, el grau d'amenaça percebuda i tant les accions que s'han de prendre per neutralitzar-la com la capacitat percebuda per fer-ho. Cap dels estudis referenciats controla el potencial efecte de confusió d'aquestes variables.

Malfuncionament del sistema nerviós autònom

Les disfuncions del sistema nerviós autònom han estat considerat un factor alhora característic dels trastorns per dolor crònic i de risc per desenvolupar-los (Light et al., 2009) fins al punt que alguns autors consideren que la fibromiàlgia hauria de ser entesa com una síndrome de dolor neuropàtic mantinguda per alteracions simpàtiques (Martinez-Lavin & Solano, 2009).

La disfunció de l'eix hipotàlam-hipofissari-adrenal ha estat investigada en nombrosos estudis com un marcador de risc biològic pel desenvolupament de síndromes com l'intestí irritable, la fatiga crònica o la fibromiàlgia. Un dels indicadors més comú d'aquesta disfunció és l'estat d'hipocortisolisme ja que la disminució en la reactivitat de l'eix hipotàlam-hipofissari-adrenal pot incrementar la percepció del dolor i produir fatiga (Lariviere & Melzack, 2000; Heim et al., 2000; Fabian et al., 2009). La plausibilitat d'aquesta hipòtesi sembla reforçada pels estudis que observen una associació entre els estats d'estrès i el desenvolupament d'aquest tipus de síndromes (Van Houdenhove et al., 2005; Deary et al., 2007). No obstant, per una banda les dades són inconsistentes i per l'altra les alteracions de l'eix hipotàlam-hipofissari-adrenal també poden ser la conseqüència de l'estrès relacionat amb el patiment d'una malaltia crònica i incapacitant, per les alteracions de la son, els trastorns depressius comòrbids o la inactivitat física (Miller et al., 2007).

En la fibromiàlgia s'han observat tant un elevat to simpàtic basal com una resposta deficient a les respostes d'estrès per exercici físic mediades pel sistema nerviós simpàtic (Giske et al., 2008). També s'ha observat un descens de la taxa de variabilitat cardíaca (interval curts entre batecs en inspirar i llargs en espirar) que suggereix una major facilitat per activar la resposta cardiovascular d'estrès i una menor eficiència parasimpàtica per desactivar-la, així com un major to β -adrenèrgic (Martinez-Lavin, 2007). La desregulació de la funció autònoma en la fibromiàlgia també s'observa en el descens de les catecolamines plasmàtiques i en el líquid cefaloraquídi en resposta a estressors com l'exercici o la hipoglucèmia (Legangneux et al., 2001; Giske et al., 2008).

No obstant, una metanàlisi de 85 estudis observa que, com a grup, en aquestes síndromes els nivells de cortisol són baixos en comparació amb els grups control però sense ser-ho de manera estadísticament significativa. Quan s'avaluen les síndromes per separat i es controla l'efecte d'altres potencials mediadors, s'observen nivells de cortisol significativament més baixos que els del grup control en la síndrome de fatiga crònica i únicament en les dones amb fibromiàlgia. Per tant, la hipòtesi del hipocortisolisme en la fibromiàlgia sembla mediada pel gènere, el que compromet la seva exactitud tenint en compte que el diagnòstic de fibromiàlgia emprat en aquests estudis es basa en criteris que seleccionen de manera esbiaixada els casos de gènere femení mitjançant el requeriment del descens generalitzat del llindar dolorós expressat en el recompte dels punts tender. Aquest possible biaix es concreta en l'observació que la grandària de l'efecte en els estudis que només inclouen dones és el triple que el que s'observa en els estudis que inclouen pacients d'ambdós gèneres (Tak et al., 2011). Així mateix, en els estudis en que s'exclouen els casos amb un trastorn depressiu comòrbid no s'observen diferències amb els grups control. Aquesta troballa es podria explicar bé perquè els pacients amb aquestes síndromes

presenten més símptomes de la depressió atípica, que s'ha relacionat amb el hipocortisolisme, bé perquè exclou els pacients amb una depressió comòrbida també exclou els casos més greus. Finalment, en la majoria dels estudis que mesuren la resposta d'estrès per exercici físic, la precisió del registre del grau d'activitat física és incerta ja que s'apliquen qüestionaris autoadministrats (que són notablement inexactes) en comptes de mesures més objectives com els registres actigràfics (Tak et al., 2011).

Alteracions de la son

Com ja es va dir, les alteracions de la son, especialment les dificultats de manteniment i la son no reparadora, han estat considerades històricament un símptoma característic de la fibromiàlgia.

Els primers estudis sobre les alteracions de la son en la fibromiàlgia, especialment la major intrusió d'ones alfa en el son de moviments no ràpids dels ulls (NREM) en comparació amb grups controls sans (Moldofsky et al., 1975; Roizenblatt et al., 2001), les investigaren com a potencial factor etiològic de la fibromiàlgia (Moldofsky, 1989; Moldofsky, 2001). Altres alteracions de l'arquitectura de la son en pacients amb fibromiàlgia inclouen l'augment de l'estadi 1 de moviments no ràpids dels ulls (Coté & Moldofsky, 1997) i la disminució de la son d'ones lentes (Anch et al., 1991).

Els estudis de prevalença observen alteracions de la son en el 70-90% dels pacients amb fibromiàlgia (Theadom et al., 2007; Bigatti et al., 2008). Al menys en un ampli estudi retrospectiu les alteracions de la son són una de les característiques clíniques que van permetre diferenciar entre les presentacions clíniques de la fibromiàlgia i altres malalties mèdiques (Silverman et al., 2010), i al menys un estudi longitudinal prospectiu ha observat una relació entre els trastorns de la son i el desenvolupament de la fibromiàlgia (Mork & Nilsen, 2012). En concret, onze anys després de les avaluacions basals, 327 dones inicialment sanes d'un total de 12350 desenvoluparen una fibromiàlgia. Es va observar una raó de risc ajustada de 3.43 entre els trastorns de la son i el desenvolupament d'una fibromiàlgia. Tanmateix, les alteracions de la son s'han relacionat amb la intensitat del dolor, el descens del llindar dolorós, la fatiga, la capacitat funcional i l'estat afectiu.

Un dels principals problemes d'aquests estudis és que acostumen a basar-se més en l'avaluació de la qualitat subjectiva de la son (que, com es veurà depenen d'altres variables més enllà de les característiques objectives de la son) que en mesures estandarditzades (Nicassio et al., 2002). Els resultats sobre les alteracions de la son com a determinants d'una major intensitat del dolor i del descens del llindar dolorós són tant confirmatoris (Roizenblatt et al., 2001) com negatius (Horne & Shackell, 1991; Rains & Penzien, 2003). Tanmateix, l'efecte de la qualitat de la son un cop controlat el de les variables demogràfiques i el de l'estat afectiu positiu i negatiu, sembla no anar més enllà d'explicar al voltant del 3% del percentatge de la variància del benestar emocional, l'energia i la capacitat física, i al voltant del 5% i del 8% de la intensitat del dolor i del funcionament social respectivament (Theadom et al., 2007). Finalment, la relació entre el dolor i la son pot ser bidireccional. L'alteració de la son es relaciona amb l'augment de la intensitat del dolor (Agargun et al., 1999) i la fatiga (Nicassio et al., 2002), però la presència del dolor també comporta un empitjorament de la son (Affleck et al., 1996). Val a dir, no obstant, que l'anàlisi conjunta dels estudis longitudinals suggereix que els trastorns de la son són millors predictors del dolor que a l'inrevés (Finan et al., 2013).

Una recent revisió de l'efecte de les alteracions de la son en la fibromiàlgia observa que la seva qualitat subjectiva de la son és pitjor que la dels controls sans o la dels pacients amb altres malalties reumatològiques. La qualitat subjectiva de la son sembla, no obstant,

mediada per creences disfuncionals consistentes en atorgar-li una rellevància excessiva quant a la interferència en el funcionament quotidià i el risc per la salut, així com una excessivament baixa manca de control (Theadom & Cropley, 2008). Els resultats de les mesures objectives de la qualitat de la son són inconsistents. Tots els estudis observen al menys una alteració en els registres polisomnogràfics dels pacients en comparació amb els de les persones sanes (les més comunes la major duració de les fases 1 i 2 de “son lleuger”, la reducció de l’eficiència de la son i una major fragmentació), però els resultats són heterogenis entre estudis. Tanmateix, s’ha apuntat que la baixa qualitat de la majoria dels estudis dificulta la determinació de la rellevància d’aquestes troballes. La conclusió és, doncs, que les alteracions de la son, malgrat àmpliament presents en la fibromiàlgia, tenen un paper encara dubtós en l’etiologia o el manteniment del trastorn (Díaz-Piedra et al., 2014).

En resum, les dades actualment disponibles suggereixen que l’expressió del bagatge genètic, influïda per l’exposició a determinats tipus d’estimulació ambiental, pot produir endofenotips (com l’amplificació del dolor, o la vulnerabilitat psicològica vers les circumstàncies adverses) amb un major risc de desenvolupar trastorns de dolor crònic com la fibromiàlgia (Diatchenko et al., 2006c; Diatchenko et al., 2007). Tanmateix, la presència i intensitat de la simptomatologia dolorosa expressada pels pacients amb fibromiàlgia es pot explicar per alteracions en la transmissió ascendent i descendent del dolor, en el funcionament del sistema nerviós autònom i per un processament cerebral anòmal de la informació nociocèptica. No obstant, aquestes alteracions poden modular i estar modulades per factors contextuals i per les variables que componen els models psicològics del dolor crònic.

Variables psicològiques de predisposició, desencadenants o mantenidores de la fibromiàlgia

Esdeveniments traumàtics i estressants

Varis estudis observen que, comparades amb altres malalties mèdiques, els trastorns per simptomatologia somàtica sense explicació mèdica acostumen a associar-se a esdeveniments traumàtics (Katon et al., 2001; Roelofs & Spinhoven, 2007). Les explicacions d'aquesta relació inclouen des de la cronificació de l'estat d'hiperactivació emocional secundari a l'esdeveniment traumàtic amb la conseqüència final de la desregulació dels sistemes fisiològics implicats en la resposta d'estrès (Raphael et al., 2006; Valdés, 2016) fins a l'afectació posttraumàtica del processament de la informació potencialment amenaçadora (incloent els símptomes físics) augmentant-ne tant la detecció de falsos positius com la resposta emocional, acompanyats d'un augment de l'evitació i de la conducta de malaltia (Bryant et al., 1999).

No obstant, molts d'aquests estudis presenten varies limitacions metodològiques entre els que destaquen la manca de potència estadística, l'avaluació transversal i la utilització del relat retrospectiu del pacient com a garant de l'existència d'un esdeveniment traumàtic (Romans & Cohen, 2008).

Els pocs estudis prospectius que s'han realitzat mostren una associació modesta entre els esdeveniments traumàtics (inclosos els infantils) i les síndromes funcionals en general. En quant a la fibromiàlgia les dades són contradictòries. Per exemple, no es va observar cap influència de l'atemptat del 11 de setembre de 2001 a les torres bessones de Nova York en la intensitat del dolor o la qualitat de la son, ni en les hores posteriors a l'atemptat ni durant les dues setmanes posteriors en les que es va efectuar un registre continu de la simptomatologia, ni en les visites de control dos mesos després (Williams et al., 2003). Un altre estudi respecte el mateix esdeveniment amb un grup de pacients amb fibromiàlgia de la ciutat de Washington obté resultats similars (Raphael et al., 2002). Un estudi més recent que va avaluar la influència del terratrèmol del 11 de març de 2011 al Japó, tampoc observa un empitjorament dels símptomes de la fibromiàlgia a pesar de l'augment temporal de la presència de símptomes d'estrès posttraumàtic (intrusions, evitació i hiperactivació emocional) durant el mes posterior al terratrèmol (Usui et al., 2013). Igualment, la incidència de fibromiàlgia després de patir una fuetada cervical per col·lisió és molt baixa (Ferrari, 2015).

La metanàlisi dels estudis que avalua l'efecte dels traumes en les síndromes funcionals conclou, no obstant, que l'exposició a un trauma psicològic multiplica per 2.5 la possibilitat de patir una fibromiàlgia, sense diferències entre gèneres o segons l'edat a la que es va produir el trauma i amb lleugeres diferències entre els abusos emocionals, físics i sexuals. El risc augmenta, no obstant, si el trauma va causar un trastorn per estrès posttraumàtic o va succeir en situacions de guerra i, el que és més preocupant pel que fa a la validesa, si es va identificar i caracteritzar el trauma mitjançant qüestionaris no validats o relats del pacient vers les avaluacions amb qüestionaris validats o entrevistes clíniques (Afari et al., 2014).

En resum, malgrat s'observa un major número de traumes psicològics en les persones amb fibromiàlgia, les dades actuals no permeten concloure que els esdeveniments traumàtics tinguin un paper clar precipitant o modulador d'aquesta síndrome.

L'estrès crònic no relacionat amb esdeveniments traumàtics ha estat proposat com a possible factor etiològic i/o modulador i/o mantenidor de les patologies doloroses (Valdés,

2016). L'experimentació animal proposa un possible model explicatiu de l'efecte nociu de l'estrès basat en l'observació de que l'activació simultània dels eixos hipotàlam-hipofisari-adrenal i simpàtic-adrenal pot comportar una alteració intracel·lular no episòdica que faria que nivells normals d'immunomoduladors produïssin una hiperalgèsia crònica (Khasar et al., 2008).

En quant a la identificació de contextos estressants no traumàtics com a desencadenants del dolor crònic, varis estudis poblacionals mostren que les persones sense dolor que es troben en contextos estressants tenen aproximadament el doble de risc de desenvolupar un quadre de dolor generalitzat comparades amb les que no s'han d'enfrontar a aquests tipus d'entorns (McBeth et al., 1999; Papageorgiou et al., 2002). Alguns estressors físics com els procediments quirúrgics també semblen augmentar el risc de desenvolupar quadres dolorosos crònics (Buskila et al., 1997). L'exposició puntual a contextos estressants s'associa a una major intensitat posterior del dolor, però no a l'inrevés, amb un efecte que, no obstant, no està mediat pel nivell de cortisol ni de l'enzim alfa-amilasa (que té la funció de trencar el glicogen i el midó en sucres simples) (Fischer et al., 2015).

En una mostra consecutiva de 764 casos de fibromiàlgia avaluats a la Unitat de fibromiàlgia de l'Hospital Clínic de Barcelona (dades encara no publicades), es va poder definir que la malaltia es va iniciar en un context estressant mèdic, psicològic i/o social en 501 (65.6%) pacients. En el 18.6% dels casos es van identificar estressors en dues àrees diferents i en el 3.7% en tres àrees diferents. La majoria dels esdeveniments estressants es van relacionar amb l'entorn familiar (30.3%; especialment defuncions i malalties greus), seguits d'estrès laboral (22.8%) i problemes mèdics (13%; especialment episodis de dolor agut). Comparats amb un grup control de pacients amb altres trastorns per dolor crònic (n=202), no es van observar diferències significatives en el número de casos en els que es va poder identificar un inici de la malaltia en un context estressant (128 casos; 63.4%) ni en el tipus d'esdeveniments estressants (Figura 2). Malauradament, aquest estudi fretura de la comparació amb la freqüència de contextos estressants en població sana.

En conseqüència, malgrat és freqüent observar que els quadres de dolor crònic s'inicien en el context de circumstàncies vitals estressants, aquesta troballa no sembla específica de la fibromiàlgia.

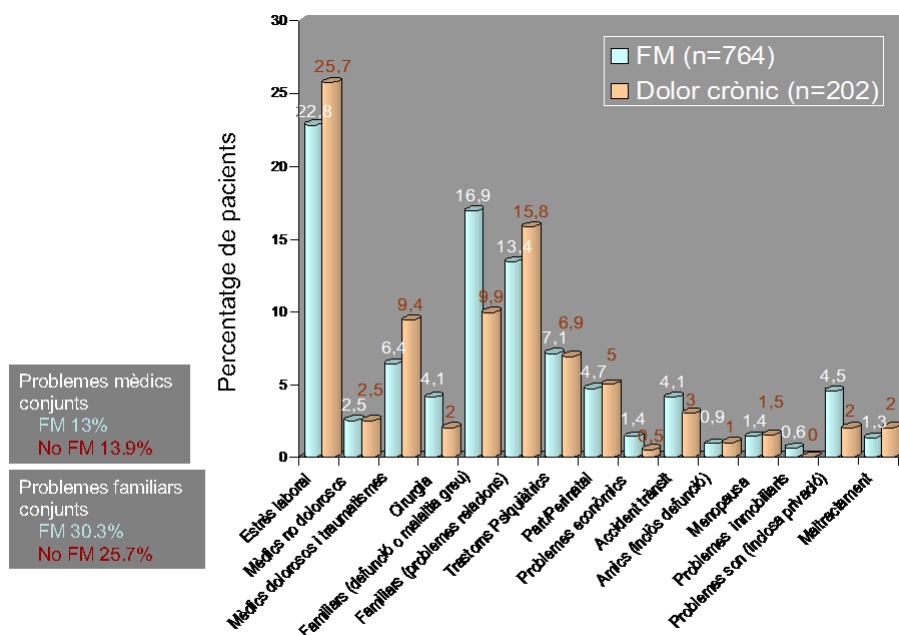


Figura 2. Contextos en els que es desencadena la fibromiàlgia

Sintomatologia psicopatològica i dificultats de processament emocional

La sintomatologia psicopatològica pot ser conseqüència de la persistència de la sintomatologia somàtica i de la incapacitat que comporta. No obstant, alguns estudis prospectius suggereixen que les alteracions psicopatològiques premòrbides poden ser un factor de risc pel desenvolupament de trastorns per dolor crònic (Linton, 2000; Harkness et al., 2004). Per exemple, el malestar psicològic greu, l'atorgament d'una rellevància excessiva als símptomes somàtics o les conductes de malalt s'han associat al desenvolupament de síndromes de dolor generalitzat (Gupta et al., 2007) i a la cronificació dels episodis de dolor agut (Linton, 2000).

La fibromiàlgia acostuma a presentar-se amb antecedents de trastorns depressius o trastorns afectius comòrbids actuals (Buskila & Cohen, 2007; Thiagarajah et al., 2014) i alguns estudis suggereixen que les persones amb fibromiàlgia són més vulnerables a l'emotivitat negativa (Bartley et al., 2009). No obstant, quasi vint anys després de les primeres revisions (Fishbain et al., 1997) la relació temporal entre ambdós trastorns roman indefinida i actualment segueixen en qüestió tant les hipòtesis que suggereixen que la depressió és prèvia i predisposa a la fibromiàlgia, com les que indiquen que les alteracions depressives són secundàries a la fibromiàlgia o la que sosté que algunes persones pateixen una predisposició comuna a la depressió i al dolor crònic sobre la base d'alteracions similars (Magni et al., 1994).

En aquesta línia, un ampli estudi amb més de 30.000 bessons suggereix que existeixen dos factors genètics que predisposen tant al trastorn depressiu com al dolor crònic generalitzat. Un dels factors es relaciona amb el processament afectiu del dolor i amb la depressió, i l'altre determina el processament sensorial del dolor, especialment la capacitat inhibitoria descendent (que, com ja es va dir, no sembla estar alterada en els trastorns depressius) (Kato et al., 2009).

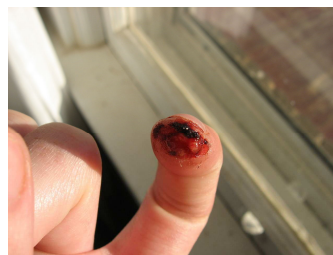
En quant a la influència de les emocions en la sintomatologia de la fibromiàlgia sembla que les emocions negatives com la tristesa i la ira són capaces d'amplificar el dolor clínic i l'experimental reduint-ne tant el llindar com la tolerància (van Middendorp et al., 2010b). Aquest efecte és comú al gènere femení i més acusat quan la reactivitat emocional és major. No obstant, aquests resultats es matisen per l'observació de que les dones amb fibromiàlgia no són, de per si, més propenses a la tristesa o la ira (van Middendorp et al., 2010a), de que l'emotivitat negativa comporta un augment de la qualificació desagradable del dolor, però no de la seva intensitat (Bushnell et al., 2013) i de que l'efecte de les emocions negatives en el dolor pot estar mediat (al menys en animals de laboratori) per variables com l'accessibilitat a contextos empobrits d'estimulació (Vachon et al., 2013). En la fibromiàlgia s'ha observat que els pacients refereixen una menor sensibilitat i intensitat del dolor experimental i una menor activació cerebral quan el dolor és aplicat en presència d'un tercer significatiu (Montoya, 2004) i l'augment de la sensació de solitud sembla relacionar-se amb l'augment de les preocupacions centrades en el dolor que, per la seva banda, comporta una major intensitat subseqüent del dolor (Wolf et al., 2015).

Pel que fa a les dificultats en el processament emocional, sembla que el processament de la informació dolorosa és diferent entre les persones sanes i els pacients amb dolor crònic. En els primers, els descriptors sensorials del dolor semblen més rellevants mentre que pels pacients els descriptors afectius semblen comportar respostes d'activació cerebral més intenses. Aquestes troballes suggereixen la presència d'una alteració en la capacitat de processament de la informació afectiva que es traduiria en dificultats per reduir l'atenció centrada en els aspectes afectius del dolor i en altres estímuls amenaçadors (Sitges, 2007). En el cas concret de la fibromiàlgia també s'observen dificultats en l'habitució a estímuls

somatosensorials no dolorosos repetitius que suggereixen dificultats en el control inhibitori (Montoya, 2006). Aquestes dificultats de processament de la informació afectiva en la fibromiàlgia no semblen ser, per tant, específiques pel dolor ja que també s'observa un biaix atencional cap a la informació emocionalment negativa en general (major demora en la resposta a paraules negatives que els subjectes sans) i s'ha observat que els pacients amb fibromiàlgia presenten un major malestar, una més gran activació emocional subjectiva i una resposta electromiogràfica augmentada en resposta a imatges desagradables pel seu caire amenaçador, però sense dèficits en l'activació apetitiva en resposta a imatges eròtiques (Bartley et al., 2009). Aquest biaix podria contribuir tant a propiciar estats afectius negatius com a mantenir-los, el que augmentaria la potencial influència de l'emotivitat negativa en l'amplificació del dolor (Duschek, 2014).

Aquesta alteració de la capacitat de regulació afectiva s'ha relacionat amb el manteniment dels símptomes de la fibromiàlgia. En concret, s'ha observat una resposta cerebral més ràpida i més intensament aversiva a la contemplació d'expressions facials de dolor i de ira en la fibromiàlgia a diferència dels controls sans que van respondre en major mesura a les expressions de felicitat (González-Roldán et al., 2013). També s'ha observat en la fibromiàlgia un augment del dolor i del processament cerebral d'estímuls nociceptius innocuus en un context aversiu induït per l'exposició conjunta a imatges desagradables (Montoya et al., 2005).

En resum, sembla que les persones amb fibromiàlgia detecten millor i responen amb més intensitat que les persones sanes als estímuls aversius en general i amenaçadors en particular (Rosselló et al., 2015). Aquest efecte sembla especialment rellevant quan els estímuls processats per les persones amb fibromiàlgia inclouen connotacions somàtiques semblants a les que es mostren a la imatge (Fallon et al., 2015).



Més enllà dels intents d'identificació de variables psicològiques relacionades amb la iniciació, l'agreujament o el manteniment de la fibromiàlgia, existeixen dos grans models que intenten articular els processos responsables del desencadenament i el manteniment dels trastorns per dolor crònic.

El patró de persistència en l'activitat

Com ja s'ha dit, hi ha proves que suggereixen que la simptomatologia somàtica observada en la fibromiàlgia es relaciona amb la sensibilització central del sistema nociceptiu. Val a dir que la sensibilització del sistema nociceptiu és un mecanisme protector que s'activa després d'una estimulació perifèrica potencialment lesiva, bé per la seva repetitivitat bé per la seva intensitat, i que produeix un descens del llindar dolorós i l'amplificació de la conducció nerviosa de l'estimulació perifèrica subsegüent, tant si aquesta és potencialment lesiva (hiperalgèsia) com si és innòcua (alodínia). En absència d'una lesió permanent o d'una estimulació perifèrica repetitiva, la sensibilització del sistema nociceptiu central sembla ser resistent però reversible (Latremoliere & Woolf, 2009).

Un dels possibles factors de manteniment de la sensibilització del sistema nociceptiu central és l'estimulació perifèrica sostinguda deguda a l'activitat extenuant. En investigació animal s'ha observat que l'activitat extenuant incrementa la hiperalgèsia generalitzada, però no la perifèrica, amb un efecte que, a més, és depenent del gènere (la hiperalgèsia és més intensa en les femelles i un cop cessa l'activitat extenuant es manté cinc vegades més temps que en els mascles) (Sluka & Rasmussen, 2010). En humans s'ha observat que la contracció muscular repetitiva augmenta el dolor en les persones amb fibromiàlgia en

major mesura que en les persones sanes, però aquest efecte no sembla mediat per l'alliberament de citocines pro-inflamatòries el nivell de les quals tampoc es relaciona amb la intensitat del dolor o de la fatiga (Christidis et al., 2015).

En les persones amb fibromiàlgia s'ha observat un patró de comportament caracteritzat per l'alternança de períodes breus d'activitat extenuant seguits de períodes prolongats de inactivitat (Van Houdenhove et al., 2001; Vlaeyen & Morley, 2004; van Koulil et al., 2008a). El mateix patró s'ha observat en altres trastorns per dolor (Hasenbring et al., 2006) i en la síndrome de fatiga crònica (Prins et al., 2001; Bazelmans et al., 2006). La modificació d'aquest patró sembla comportar la reducció de la intensitat de la simptomatologia dolorosa (Knoop et al., 2007; van Koulil et al., 2011). Un assaig clínic ha observat que la combinació entre el tractament mèdic i el tractament cognitivo-conductual ajustat per a cada patró de comportament (evitació o persistència) és més efectiu per al dolor crònic que un tractament psicològic inespecífic o que el tractament mèdic habitual (Hasenbring et al., 1999). Resultats similars s'observen en el tractament de la fibromiàlgia (van Koulil et al., 2008b; van Koulil et al., 2011). Més encara, hi ha la possibilitat que l'estratègia terapèutica que ha demostrat ser eficaç en pacients amb un patró de por/ansietat i evitació de l'activitat (recuperació progressiva de l'activitat, experimentació conductual a l'estil de l'exposició in vivo) (Vlaeyen et al., 2002; Leeuw et al., 2008) pugui no ser-ho en els pacients amb un patró preferent de persistència en l'activitat.

La modificació del patró d'activitat extenuant pateix, no obstant, vàries limitacions. En primer lloc, les estratègies de correcció del patró d'activitat extenuant han passat de ser definides per la seva funció (adequar el nivell d'activitat per evitar l'augment del dolor a fi de reduir l'associació entre l'activitat i el dolor, i facilitar la consecució progressiva d'objectius funcionals), a descriure únicament els comportaments que les componen (alentir l'execució de les activitats, fer descansos, mantenir un ritme moderat o dividir les activitats en porcions manejables) independentment de l'objectiu d'aquests comportaments (Nielson et al., 2001). Aquesta definició merament descriptiva ha pogut comportar problemes a l'hora de valorar-ne l'efecte terapèutic ja que alguns pacients poden utilitzar-les com a estratègies d'evitació mentre que altres poden aplicar-les, juntament amb l'augment progressiu de l'activitat, per millorar la seva capacitat funcional (Karsdorp & Vlaeyen, 2009). Tant és així, que la seva relació amb la incapacitat funcional encara és contradictòria i s'observa tant un efecte beneficiós com una absència d'efecte o fins i tot un efecte perjudicial (Karsdorp & Vlaeyen, 2009; Kindermans et al., 2011).

En segon lloc, les persones amb fibromiàlgia són conscients de l'efecte negatiu que aquest patró de comportament exerceix sobre la intensitat de la simptomatologia dolorosa i les seves recidives, i seu entorn sol mostrar comportaments de descoratjament d'aquest tipus de conducta (Van Houdenhove et al., 2001). No obstant això, aquest patró de comportament és resistent al canvi.

S'han descrit 2 models que intenten explicar aquesta contradicció: el model basat en el concepte de «Ergomania» (Van Houdenhove & Neerinckx, 1999) sosté que la hiperactivitat es produeix com a sobrecompensació de necessitats inconscients de dependència, del narcisisme corporal, del masoquisme i del perfeccionisme excessiu. De moment no ha estat possible definir algun d'aquests constructes amb la precisió suficient com per sotmetre'ls a la investigació experimental. Per la seva banda, el model de «Evitació-Resistència» (Hasenbring, 2000) sosté que el manteniment de l'activitat extenuant obeeix a un patró d'afrontament atencional desadaptatiu consistent en la minimització del dolor. Fins ara, aquest model únicament ha obtingut suport empíric per al dolor clínic en un estudi sobre lumbàlgia.

Per tant, el contingut de les creences que dificulten a les persones amb fibromiàlgia modificar el patró de persistència en l'activitat malgrat el dolor creixent segueix sent un tema obert.

Només un estudi ha avaluat les regles de decisió que fan que la persona amb dolor crònic decideixi mantenir o aturar l'activitat (Vlaeyen & Morley, 2004). Aquest estudi observa que la persistència en l'activitat a pesar del dolor creixent està motivada per la satisfacció obtinguda amb el rendiment (tenir la sensació de que la feina està prou ben feta o d'haver-se esforçat el suficient), i acostuma a aplicar-se a les tasques que tenen a veure amb la productivitat com les obligacions domèstiques, familiars, socials o laborals. Per la seva banda, l'evitació o l'escapament de l'activitat està motivada pel grau de satisfacció que s'obté o s'anticipa que s'obtindrà d'aquestes activitats (inclòs l'agreujament o la interferència del dolor), i acostuma a ser utilitzada en les activitats lúdiques. No cal dir que un sistema de regles de decisió que compel·leix a la realització de les activitats obligatòries a costa del patiment d'exacerbacions del dolor i a l'ajornament de les activitats lúdiques pot comportar una vida farcida de les primeres i absent de les segones, és a dir, caracteritzada per una major freqüència d'esdeveniments aversius i menor de reforçadors contextuais positius amb el conseqüent efecte negatiu en la satisfacció vital i l'estat d'ànim.

Un estudi Delphi realitzat des de la Unitat de fibromiàlgia de l'Hospital Clínic (Torres et al., 2013) defineix de manera temptativa que el manteniment de l'activitat malgrat el dolor creixent pot tenir a veure amb l'evitació d'emocions negatives relacionades amb la no execució satisfactòria d'aquesta activitat. En concret, la sensació de no haver fet el suficient, sentir-se inútil i tenir sentiments de culpa. Tanmateix, es defineixen tres grups de creences més que inclouen la persistència en l'activitat per evitar conseqüències negatives a curt termini (no complir amb les obligacions) i a llarg termini (perdre capacitat funcional), per no disposar d'ajuda o no disposar d'ajuda de qualitat i per evitar la desaprovació social.

El patró d'evitació de l'activitat

L'objectiu de les conductes d'evitació és endarrerir o defugir l'exposició a experiències aversives. Malgrat les conductes d'evitació s'han descrit clàssicament com respostes espontànies, transitòries i adaptatives als estats de dolor agut (Wall, 1979a; Wall, 1979b), si persisteixen més enllà de la resolució de la lesió aguda poden abonar la incapacitat, el descondicionament físic, les alteracions afectives i la preocupació pels símptomes físics.

Els primers articles de Fordyce (1982) ja descriuen l'aprenentatge de les conductes d'evitació per reforçament negatiu, així com la posterior generalització des de l'evitació dels estímuls nociocèptius a l'evitació d'altres estímuls relacionats com, per exemple, les responsabilitats aversives o la desaprovació social. Posteriorment, les conductes d'evitació s'han relacionat també amb la motivació per la reducció de l'ansietat associada a l'expectativa d'haver-se d'exposar a experiències doloroses (McCracken et al., 1993).

Els primers models cognitius de les conductes d'evitació aplicats de manera específica a les conductes de dolor intentaven explicar el manteniment de les conductes d'evitació en absència de reforçament mitjançant les variables cognitives (expectatives, autoeficàcia i records d'experiències prèvies) que abonen la creença que l'exposició a determinades experiències s'acompanyarà indefectiblement de dolor i patiment (Philips, 1987). La hipòtesi central és que les conductes d'evitació inicials disminueixen l'autoeficàcia i augmenten les expectatives de que determinades experiències augmentaran el dolor i, per tant, afavoreixen l'evitació (Figura 3).

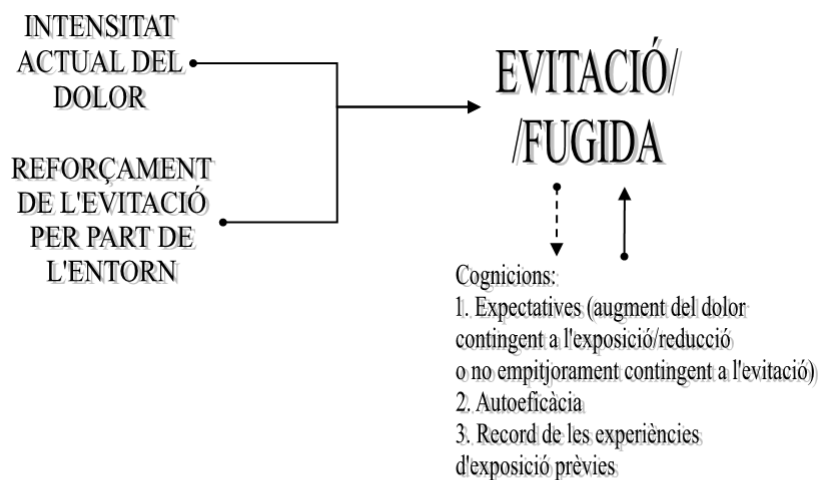


Figura 3. Model de les conductes d'evitació en el dolor crònic.
(Adaptat de Philips, 1987)

Posteriorment s'han elaborat altres models més específics. Tot i que cada model postula components específics, tots ells comparteixen un procés comú mediat per diferències individuals, que culmina en conductes d'evitació desadaptatives.

El model de por-evitació

El model de por-evitació aplicat al dolor crònic descriu el curs que segueixen els episodis de dolor agut per esdevenir cercle viciosos de discapacitat i patiment crònics que creen un patró de conducta discordant amb la patologia mèdica subjacent i que, com es veurà, abonen l'augment progressiu del dolor.

Aquest model es basa en treballs previs que destacaren la importància de les creences sobre el dolor en el desenvolupament de la por i l'evitació incapacitants (Slade et al., 1983; Lethem et al., 1983; Waddell et al., 1993). Per exemple, Malec i cols. (1977) agrupen aquestes creences en el que anomenen "mites sobre el dolor". La majoria d'aquests mites es refereixen a dues creences centrals errònies: que el dolor és un senyal inequívoc de lesió tissular que s'acompanya per força d'una discapacitat inevitable, i que aquest dolor només es pot tractar mèdicament.

El model de por-evitació més influent és el formulat per Vlaeyen i cols. per explicar el desenvolupament de la lumbàlgia crònica (Vlaeyen et al., 1995; Vlaeyen & Linton, 2000; ; Asmundson et al., 2004b; Leeuw et al., 2007) (Figura 4). Aquest model parteix de l'experiència d'un episodi de dolor agut, obviant-ne a propòsit la causa per estalviar-se hipòtesis etiològiques. El nucli del model és el grau d'amenaça atribuït al dolor. Si el dolor és avaluat com un esdeveniment no amenaçador (per exemple, com no més que una molèstia temporal), la persona acostuma a reprendre de manera progressiva tant l'activitat física com la resta de les activitats quotidianes després d'un breu període de disminució de l'activitat. Un dels efectes d'aquest tanteig de represa de l'activitat és que permetria verificar i corregir les potencials expectatives negatives sobre l'evolució del dolor i la discapacitat que comporta (Crombez et al., 2002).

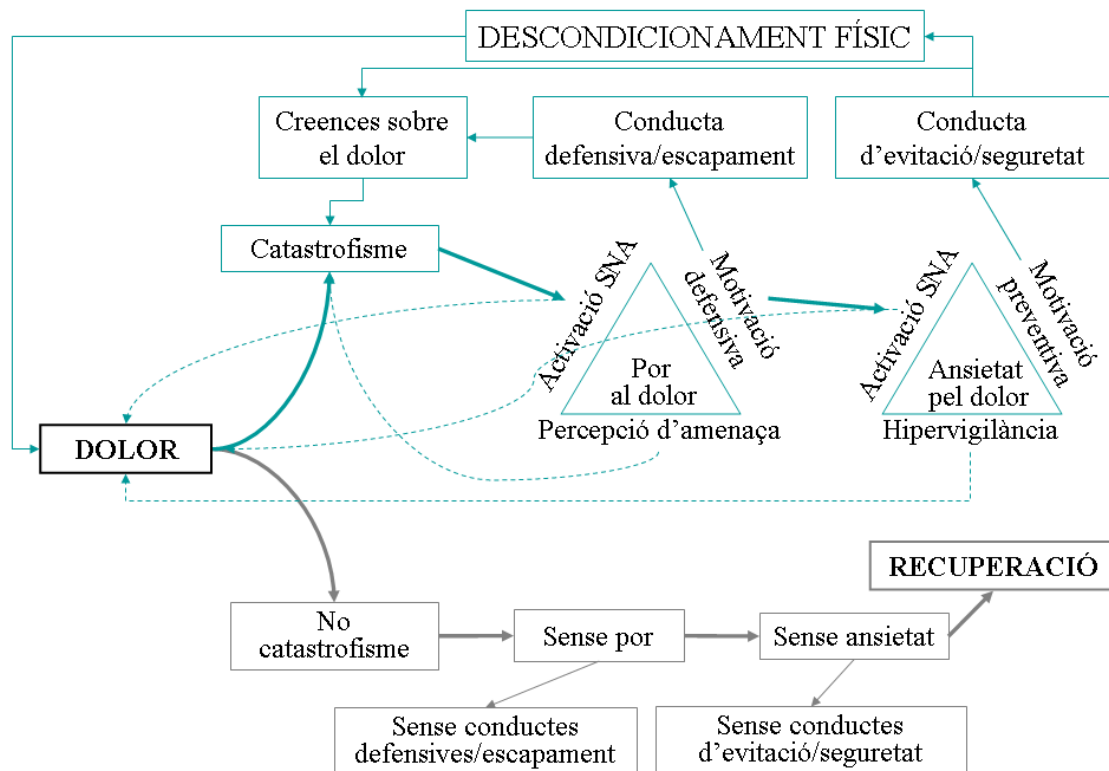


Figura 4. El model de por-evitació del dolor com a factor de cronificació del dolor agut

De manera alternativa, el dolor es pot mal interpretar de manera catastrofista, és a dir, sobrevalorant-ne el potencial nociu com senyal de patologia greu i incapacitant, devaluant el grau de control percebut i propiciant, per tant, un afrontament basat en conductes d'evitació, de seguretat o d'escapament. Aquesta mala interpretació del dolor pot comportar respostes d'ansietat i/o de por que per si mateixes podrien augmentar la percepció del dolor tant directament com mitjançant la promoció de la hipervigilància (Crombez et al., 2005) i que abonen les creences errònies sobre el dolor que augmenten el catastrofisme. La por al dolor com a indicatiu de lesió o de recaiguda es pot generalitzar a l'activitat física i de manera progressiva a la resta de les activitats quotidianes. L'evitació o l'escapament d'aquestes activitats impedeix que les experiències reals corregeixin les expectatives i, per tant, contribueixen al manteniment de la por i l'ansietat, alhora que comporten l'augment progressiu de la incapacitat i la pèrdua de la bona forma física, que contribueix a reduir el llindar del dolor (Verbunt et al., 2010). Tanmateix, el catastrofisme explica les diferències en l'estat afectiu entre subjectes que pateixen un dolor de la mateixa intensitat.

Tot plegat abona un patró preferent d'evitació conductual que quan afecta als valors personals i a la capacitat per a disposar contexts gratificants o productius pot acabar comportant l'aparició de simptomatologia depressiva que pot agreujar el dolor i la incapacitat. Val a dir que aquest efecte no és estàtic sinó dinàmic. És a dir, no són els pacients amb més dolor els que presenten un patró més acusat d'evitació conductual sinó aquells que en un moment donat pateixen un augment significatiu del dolor habitual que interpreten de manera catastrofista. En suma, la reducció de l'emotivitat positiva és un procés dinàmic contingent a l'augment de les cognicions d'indefensió sobre el dolor i l'evitació de les relacions interpersonals positives, però no de les negatives (Sturgeon et al., 2014).

La precisió del model de por-evitació s'ha posat a prova en estudis de relació seqüencial entre les variables implicades (Wideman et al., 2009; Gheldof et al., 2010) i en estudis

d'eficàcia terapèutica (de Jong et al., 2005; Leeuw et al., 2008). No menys important, és un model que els pacients descriuen com creïble i coherent amb la seva experiència personal (Eccleston et al., 1997). No obstant, pateix vàries limitacions que comprometen la seva precisió.

En primer lloc, la modificació de les creences errònies que actuen com a factors de manteniment en el model de por-evitació s'associa més amb la reducció de la incapacitat (fins al 71% de la variància) (Woby et al., 2004), que amb la milloria del dolor (Gheldof et al., 2010). Tal com pretén la formulació original del model, és possible que el binomi por-evitació descriu de manera adequada alguns dels factors responsables de les conseqüències del dolor, però no explica suficientment les fonts de manteniment de la pròpia simptomatologia dolorosa. Tant és així que alguns autors suggereixen que el punt de partida del model de por-evitació no hauria de ser el dolor sinó la discapacitat que comporta que, de fet, sembla ser la principal raó per iniciar les consultes sanitàries (Ferreira et al., 2010).

En segon lloc, el model assumeix que modificar el patró d'evitació per un d'enfrontament condueix necessàriament a la recuperació, però no n'especifica els mecanismes, no defineix el que s'entén per recuperació i no té en compte els casos de dolor crònic (Crombez et al., 1998) en els que, com en la fibromiàlgia, l'enfrontament basat en la persistència en l'activitat augmenta el dolor i contribueix al manteniment de la sensibilització central (Hasenbring et al., 1994; Hasenbring et al., 2006). És a dir, el model no és capaç de diferenciar en quins casos el mateix tipus d'enfrontament pot ser adaptatiu o iatrogènic.

Alguns estudis no mostren que el dolor interfereixi en la capacitat atencional dels pacients amb fibromiàlgia més que en els controls sans, el que qüestionaria la rellevància de la vigilància somàtica excessiva, especialment tenint en compte que tampoc s'observa una correlació significativa inequívoca entre la interferència del dolor i la hipervigilància subjectiva (Tiemann et al., 2012). No obstant, cal tenir en compte que en aquests estudis no s'avalua el principal determinant de la predació de recursos atencionals per part del dolor, és a dir, la seva rellevància, que no està determinada pels seus components discriminatius (localització, qualitat i intensitat) sinó pel seu caire subjectivament amenaçador i/o incapacitant, que en els pacients amb fibromiàlgia sembla incrementat. En concret, en els pacients amb fibromiàlgia, en comparació amb subjectes sans, s'observa un augment de la velocitat del flux sanguini de les regions cerebrals medials (relacionades amb el processament afectiu i cognitiu del dolor) en resposta a la inducció d'un dolor tèrmic agut, que no s'observa en el flux sanguini de les àrees cerebrals encarregades del processament dels components discriminatius del dolor (Duschek et al., 2012). Tanmateix, és possible que la hipervigilància, que sovint s'avalua com un procés estàtic, sigui en realitat dinàmic i, per tant, només actui quan es percep una amenaça a la integritat física (Van Damme et al., 2015).

També és controvertida la pròpia assumpció de que les conductes d'evitació, de seguretat i d'escapament estan motivades per l'ansietat que produeix l'anticipació del dolor i per la por al dolor present (Asmundson et al., 2004a). De fet, les creences que el model de por-evitació qualifica com errònies no són només pròpies de les persones que pateixen dolor agut i crònic, sinó també de la població general i dels professionals sanitaris (Goubert et al., 2004; Houben et al., 2005; Bishop et al., 2008). Tanmateix, amb l'excepció de l'últim de 13 ítems el catastrofisme no es mesura com una cognició ansiògena (és a dir, un enunciat condicional que descriu una incertesa o predui un esdeveniment negatiu) sinó com el seu resultat (la preocupació i la indefensió).

Finalment, el model no té en compte que el dolor és un veritable senyal d'amenaça a la integritat física dissenyat amb la intenció de motivar conductes de protecció i que, com a

tal, mobilitza els mateixos recursos atencionals que qualsevol altre amenaça amb els mateixos biaixos negatius orientats a la sobrevaloració del seu potencial d'ocurrència, independentment de la seva probabilitat real d'esdevenir certa. Per tant, les creences centrals del model de por-evitació del dolor tant poden entendre's com una avaluació "patològica" d'un fenomen que en realitat és menys nociu i incapacitant, com una avaluació normativa amb profundes arrels culturals d'un fenomen patològic.

Aquestes limitacions han propiciat l'avaluació d'objectius motivacionals d'aquestes conductes d'evitació, seguretat i escapament diferents de la por i l'ansietat. Per exemple, una possible explicació alternativa molt en consonància amb la idea de que el dolor sempre s'acompanya d'incapacitat, és l'abandonament dels objectius vitals en favor del propòsit únic d'eliminar el dolor com condició imprescindible per a reprendre la resta dels objectius vitals i en presència de conseqüències negatives òbvies com la sobremedicació (Lauwerier et al., 2011). D'altra banda, l'evitació també es podria desenvolupar com a conseqüència d'experiències repetides de fracàs en la consecució dels objectius vitals. D'aquesta manera, els intents de manteniment dels objectius vitals esdevindrien estímuls aversius que, per tant, serien evitats (Morley & Eccleston, 2004). En aquesta línia, al menys un estudi (Karoly et al., 2008) ha observat que la discrepància entre els objectius vitals i l'autoeficàcia precedeix a l'efecte de la por al dolor lumbar en la seva relació amb la incapacitat i la depressió. En la fibromiàlgia s'ha observat que els pacients amb objectius relacionats amb l'autosuficiència (mantenir una vida satisfactòria malgrat patir una fibromiàlgia) presenten símptomes menys greus i qualifiquen l'entorn social com més recolzador i satisfactori que els pacients amb l'objectiu prioritari de validació social (convèncer als demés que la fibromiàlgia és una malaltia real) (Hamilton et al., 2005).

Evitació de l'activitat i por al moviment i al dolor

Els pacients amb fibromiàlgia acostumen a referir que l'exercici enèrgic o els augments intensos de l'activitat física habitual acostumen a anar seguits de l'agreujament dels símptomes somàtics. Per tant, és raonable que es desenvolupi una certa aprensió, i en ocasions una por manifesta, cap a l'activitat física acompanyada d'evitacions parcials o completes (Lambin et al., 2011). El model d'evitació de l'activitat i por al moviment s'inclou, doncs, com a subtipus més específic del model general de por-evitació del dolor.

El model cognitiu-conductual de Vlaeyen i cols. sobre la por a l'activitat es basa en que la relació contingent entre l'activitat i l'exacerbació del dolor condueix a la utilització preferent d'estratègies d'evitació de l'activitat vers la presència real o anticipada del dolor (Vlaeyen et al., 1995). Part fonamental d'aquest model és el component de magnificació del catastrofisme, ja que determina que l'estratègia d'afrontament del dolor sigui l'evitació o la confrontació. La presència d'un patró de comportament preferentment basat en l'evitació comporta alteracions, com la disminució de la productivitat, les idees d'inutilitat o culpa, la reducció progressiva del número i la disponibilitat dels gratificadors contextuais o la disminució de la tonicitat muscular i la capacitat física, que abonen la incapacitat.

S'han utilitzat varis conceptes per definir la por de realitzar determinades activitats. La cinesiofòbia es defineix com una por excessiva, irracional i invalidant a l'activitat física i els moviments corporals molt relacionada a un augment de la probabilitat subjectiva de lesió o recaiguda d'una lesió prèvia (Kori et al., 1990). Definida d'aquesta manera, no obstant, la cinesiofòbia no constituiria una entitat discreta, sinó un dels extrems del continu de la por al moviment. Existeixen altres designacions més difuses com "creences de por i evitació" o "creences de por i evitació del dolor" que no només són de difícil traducció de l'anglès al català sinó que també deuen ser de mal operativitzar perquè en aquests moments encara no disposem d'una definició precisa (Lundberg et al., 2011). Tanmateix, el concepte "por i evitació de l'activitat" és poc útil perquè es refereix a l'activitat en general i no només a

l'activitat física, com tampoc ho és la denominació "por i evitació del dolor" perquè es refereix tant a la por al dolor com a la lesió, la recaiguda, l'activitat dolorosa o fins i tot a l'activació emocional que s'acompanya d'un augment del dolor. Per tant, potser de moment és més adequat centrar l'anàlisi en la rellevància de la por als moviments corporals o a l'empitjorament dels símptomes somàtics atribuït a l'activitat física.

La por i l'evitació de l'activitat física sembla present en al menys el 40% dels pacients (van Koulil et al., 2008a; Turk et al., 2004) i es relaciona amb l'augment del dolor posterior a l'activitat física en major mesura que la simptomatologia depressiva o el catastrofisme (Lambin et al., 2011). Els pacients amb fibromiàlgia i puntuacions elevades en la por a l'activitat física refereixen una major incapacitat, simptomatologia depressiva i dolor, i un pitjor rendiment físic que els que presenten puntuacions baixes. No obstant, la relació lineal entre la por a l'activitat física i la incapacitat, el rendiment físic en un tapís rodant i la força prènsil és molt modesta (van Koulil et al., 2010a; Turk et al., 2004). Tanmateix, actualment no és possible definir la direcció de la relació sent, per tant, igualment plausible que els pacients amb un pitjor estat clínic fossin els que desenvolupen la por a l'activitat física. Així mateix, no sabem si la por a l'activitat física es conseqüència d'experiències doloroses prèvies associades a l'activitat física o és una expectativa definida per altres variables com, per exemple, la informació sanitària errònia o la mala interpretació de la informació sanitària sobre el que és adaptatiu per a l'afrontament del dolor.

Una altra observació que matisa els postulats d'aquest model inclou el fet que el tractament multidisciplinari de la fibromiàlgia és capaç de millorar la fatiga, la qualitat de vida i la funcionalitat malgrat no hagi reduït la por al moviment (van Wilgen et al., 2007). Val a dir que quan el tractament s'individualitza sobre la base de presentar un patró preferent de persistència excessiva o d'evitació de l'activitat, els resultats milloren de manera notable. És a dir, el tractament individualitzat no només és capaç de millorar l'estat físic i afectiu dels pacients, sinó que també modifica els patrons de manera específica (modera la persistència i corregeix l'evitació) de tal manera que les anàlisis de mediació observen que la milloria de la funcionalitat física depèn de la reducció de l'evitació de l'activitat física en el grup de pacients evitadors i de la moderació de l'activitat física en el grup de pacients excessivament persistents (van Koulil et al., 2011).

En resum, els estudis científics realitzats fins al moment són capaços de justificar fisiopatològicament la simptomatologia explicada pels pacients, identifiquen potencials factors de predisposició i de manteniment del trastorn, i han permès dissenyar intervencions terapèutiques basades en la modificació dels processos que semblen responsables de la simptomatologia somàtica, la incapacitat que comporta i els correlats emocionals, cognitius i conductuals que defineixen la síndrome.

Malauradament, tan prolífica activitat científica no ha estat capaç de definir amb precisió l'etiologia de la fibromiàlgia, no ha permès una descripció específica de la síndrome i no ha derivat en un tractament d'eficàcia satisfactòria. Tanmateix, els notables avenços científics aconseguits en la comprensió de la fibromiàlgia no han impedit que la seva ubicació nosològica segueix sent com a mínim discutida, sinó qüestionada la seva existència com a entitat diagnòstica (Berenson, 2008). Aquest escepticisme, que no és únicament propi dels professionals sanitaris sinó també dels familiars dels pacients i de l'opinió pública en general, es sustenta principalment en la pròpia presentació clínica de la síndrome. sobre la base dels següents arguments:

- a) El pacients refereixen molts símptomes que són alhora excessivament greus i inhabituals (l'aspecte dels pacients és excessivament saludable respecte als símptomes que expliquen). De fet, la gravetat dels símptomes dels pacients amb

fibromiàlgia és més greu que la de la majoria de la resta de les malalties mèdiques i únicament els pacients en les fases terminals de la insuficiència renal refereixen una pitjor qualitat de vida (Wolfe et al., 2010b).

- b) Molts estudis observen nombrosos antecedents psiquiàtrics o trastorns mentals actuals, inclosa una desmesurada incidència de trastorns de la personalitat (Fietta et al., 2007).
- c) La fibromiàlgia es podria definir com l'extrem d'un continu de malestar multisimptomàtic tan en poblacions clíniques com en la població general més que com una categoria diagnòstica discreta ja que:
 - a. la prevalença augmenta amb l'edat (de 0.8% en els menors de 40 anys a un 3% en els majors de 60 anys) així com també la gravetat (cada 10 anys l'índex de dolor generalitzat augmenta 0.45 punts, la gravetat dels símptomes somàtics augmenta 0.14 punts, i la puntuació global de "fibromiàlgisme" augmenta 0.59 punts),
 - b. aquesta puntuació global es relaciona linealment amb altres mesures de interferència vital i de malestar físic i psicològic, i no és més freqüent en les dones que en els homes (2.4% vers 1.8% respectivament) malgrat aquestes semblen presentar, a judici dels clínics que les avaluaren, una major gravetat dels símptomes acompanyants (Wolfe et al., 2013).
- d) L'examen físic no detecta troballes mèdiques, no es disposa de proves diagnòstiques objectives i els símptomes només s'expliquen parcialment per alteracions funcionals detectades en el context d'investigacions científiques (Wolfe, 2009).
- e) Les característiques demogràfiques i clíniques dels pacients amb fibromiàlgia semblen similars a les observades en altres síndromes com la fatiga crònica i la sensibilitat química múltiple (Deary et al., 2007).
- f) Finalment, no és estrany que aquests pacients tinguin dificultats de relació amb els professionals sanitaris no només relacionades amb les discrepàncies quant a la visió de la malaltia, les seves causes i tractament, sinó també perquè sovint són descrits com persones amb psicopatologia o problemes amb l'entorn (sovint producte de la seva peculiar manera de ser) que suposadament són els veritables responsables dels símptomes físics que refereixen (Hahn et al., 1994). Aquesta visió de la fibromiàlgia prové, al menys en part, del concepte de reumatisme psicogen dels anys 30 que, malgrat mai definit de manera vàlida i fiable, descrivia un trastorn de fenomenologia reumatològica però de causa psicològica, sovint afí a la histèria. De fet, a l'any 1978, la fibrositis encara era descrita com un reumatisme psicogen (Reynolds, 1978) i malgrat el terme va desaparèixer cap als 90 (en part pel desús del terme "reumatisme"), la fibromiàlgia segueix sent explicada com una manera de defensar-se de l'aflorament de conflictes inconscients o com a estratègia d'enfrontament de situacions que la persona no sap manegar d'una altra manera.

Per tant, és freqüent que la fibromiàlgia es segueixi classificant entre les síndromes sense explicació mèdica.

La creença que les síndromes sense explicació mèdica presenten característiques patològiques de la personalitat està força estesa. Aquestes creences contribueixen a l'escepticisme mèdic i influeixen de manera negativa en l'abordatge terapèutic i en la relació entre el professional sanitari i el pacient (Reid et al., 2001; Wolfe, 2000). Els estudis previs que observen aquesta relació pateixen de problemes metodològics com:

- a) considerar variables d'estat com característiques de personalitat;
- b) utilitzar classificacions categorials i atèdriques de la patologia de la personalitat;
- c) aplicar instruments d'avaluació no estandarditzats;
- e) no incloure grups de comparació; o
- f) no controlar la confusió deguda a la presència de simptomatologia psicopatològica.

Per tant, actualment les conclusions sobre un possible patró de personalitat específic de la fibromiàlgia romanen contradictòries. Tanmateix, molt pocs estudis avaluen la influència de les característiques de la personalitat en l'estat clínic i la resposta terapèutica dels pacients amb fibromiàlgia. Per exemple, alguns estudis suggereixen que, sobre la base del model de Cloninger, les persones amb fibromiàlgia presenten, en comparació amb les persones sanes, un perfil caracteritzat per una elevada Evitació del dany i una baixa Autodirecció. És a dir, es caracteritzen per la tendència a l'aprenentatge de conductes condicionades d'evitació en resposta a la percepció d'estímuls aversius i una baixa capacitat per regular la conducta i adaptar-la a les demandes de la situació per tal de mantenir la percaça dels valors personals i assolir els propis objectius. No obstant, els mateixos estudis observen de manera transversal correlacions moderades de l'evitació del dany i l'autodirecció amb el dolor mecànic aplicat (bàsicament de la subescala de l'Evitació del dany que mesura la por a la incertesa) i l'impacte de la fibromiàlgia segons el Fibromyalgia Impact Questionnaire (que inclou mesures d'ansietat i depressió), i no significatives amb el McGill Pain Inventory i el qüestionari de qualitat de vida relacionada amb la salut SF36 (excepte amb la salut mental) (Garcia-Fontanals et al., 2014).

D'altra banda, la fibromiàlgia ha estat qualificada per metges experimentats i estudiants de medicina d'últim any com la malaltia de menor prestigi entre una llista de 38 (Album & Westin, 2008). Segons els autors de l'estudi, la fibromiàlgia fretura de les característiques de les que depèn el prestigi d'una malaltia. És una síndrome de curs crònic no letal que afecta principalment a les dones, no disposa de signes diagnòstics i d'etiologia ben definida, la seva resposta terapèutica és moderada i el seu tractament no necessita de tecnologia mèdica sofisticada. Tanmateix, és comú que la comprensió de la malaltia sigui notablement discrepant entre professionals sanitaris i pacients, i és freqüent sentir penjaments de la fibromiàlgia basats en el suposat cost sanitari que comporta. No obstant, si es revisen els números de 157 recursos sanitaris, la definició diagnòstica de la fibromiàlgia comporta, vers no establir el diagnòstic, un estalvi de 66 lliures cada 6 mesos per pacient diagnosticat i un notable descens de la utilització dels recursos sanitaris (al menys al Regne Unit).

Aquests dubtes poden afectar les decisions mèdiques o administratives (Martin & Singer, 2003), especialment en aquelles situacions on s'ha d'avaluar la incapacitat. En aquests entorns es sospita de simulació en el 25-40% dels casos (Mittenberg et al., 2002), però el 23% dels metges de família i el 12% dels especialistes canadencs que tracten a pacients amb fibromiàlgia els qualifiquen de simuladors (Hayes et al., 2010).

Per aquests motius ens va semblar adequat valorar la possibilitat de:

- a) Diferenciar la fibromiàlgia d'altres trastorns per dolor crònic de fenomenologia similar sobre la base del tipus de símptomes referits pels pacients i d'altres variables com el grau de catastrofisme o de incapacitat funcional.
- b) Diferenciar la fibromiàlgia de la simulació tenint en compte la presència de sol·licituds en curs de discapacitat o invalidesa.
- c) Avaluar l'existència d'un perfil de personalitat específic de la fibromiàlgia i l'efecte de les variables de personalitat en la resposta al tractament multidisciplinari.

OBJECTIUS

Globals

Diferenciar la fibromiàlgia d'altres casos de dolor crònic generalitzat.

Diferenciar la fibromiàlgia dels casos de simulació.

Verificar l'existència d'un perfil de personalitat específic de les persones amb fibromiàlgia en comparació amb altres casos de dolor crònic i amb casos amb una malaltia crònica que no cursés amb dolor crònic.

Valorar l'existència de subgrups de pacients amb fibromiàlgia sobre la base de les seves característiques de personalitat.

Definir factors pronòstics de resposta terapèutica basats en les característiques de personalitat.

Objectius específics

Avaluar la capacitat del qüestionari de cribatge Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) per a diferenciar els casos de fibromiàlgia d'altres casos de dolor crònic de presentació clínica similar a la fibromiàlgia.

Avaluar la capacitat del qüestionari SCL-90-R per a diferenciar els casos de simulació dels de fibromiàlgia amb i sense intenció de sol·licitar una invalidesa.

Avaluar l'existència d'un perfil de personalitat en el qüestionari NEO-FFI-R diferent del d'altres casos de dolor crònic i de casos de malaltia crònica no dolorosa un cop controlat l'efecte de la simptomatologia depressiva i ansiosa.

Avaluar la subagrupació de les persones amb fibromiàlgia sobre la base del seu perfil de personalitat en el qüestionari NEO-FFI-R.

Avaluar en quina mesura la pertinença a cadascun dels subgrups de pacients amb fibromiàlgia definits sobre la base del seu perfil de personalitat en el qüestionari NEO-FFI-R influeix en la resposta al tractament multidisciplinari.

HIPÒTESIS

La presentació clínica de la fibromiàlgia sobre la base de les puntuacions en el qüestionari de cribatge Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST) serà significativament diferent a la d'altres casos de dolor crònic.

La presentació clínica dels pacients amb fibromiàlgia en procés de sol·licitud de compensació econòmica per malaltia no serà significativament diferent a la dels pacients amb fibromiàlgia que no es trobin en aquest procés, i ambdues es diferenciaran significativament de la dels simuladors sobre la base de les puntuacions en el qüestionari SCL-90-R.

Els pacients amb fibromiàlgia no presentaran un perfil de personalitat en el qüestionari NEO-FFI-R estadísticament diferent del d'altres casos de trastorn per dolor crònic o dels casos de malaltia crònica no dolorosa un cop controlada la confusió deguda a la cronicitat i la psicopatologia.

El perfil de personalitat en el qüestionari NEO-FFI-R definirà dos subgrups de pacients amb fibromiàlgia.

Cada subgrup de pacients amb fibromiàlgia definits sobre la base de les seves característiques de personalitat en el qüestionari NEO-FFI-R presentarà una resposta terapèutica diferent al tractament multidisciplinari.

ESTUDI 1

The Spanish version of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool: translation, validity and reliability.

Torres X¹, Collado A, Gómez E, Arias A, Cabrera-Villalba S, Messina OD, Vidal LF, Clark P, Ríos C, Salomón PA.

Rheumatology (Oxford). 2013;52(12):2283-91.
doi: 10.1093/rheumatology/ket308.

¹Corresponding author.

Original article

The Spanish version of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool: translation, validity and reliability

Xavier Torres¹, Antonio Collado², Emili Gómez², Anna Arias²,
Sonia Cabrera-Villalba², Osvaldo D. Messina³, Luis F. Vidal⁴, Patricia Clark^{5,6},
Carlos Ríos⁷ and Patricia A. Salomón⁸

Abstract

Objective. Despite showing acceptable psychometric properties, the criterion validity of the original Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) has been called into question for including insufficiently challenging comparison groups. Consequently our objective was to validate a Spanish version of the FiRST including pain disorders more analogous to fibromyalgia.

Methods. The FiRST was translated following international standards. Internal consistency and temporal stability were assessed. The ability of the FiRST global score as a screening tool for fibromyalgia (criterion validity) was assessed by logistic regression analysis. To determine the degree to which potential confounders might affect the criterion validity of the FiRST (divergent validity), it was reassessed by hierarchical multivariate logistic regression, entering demographics in a first step, followed by pain, anxiety and depression, catastrophizing, disability and the FiRST global score in a last step.

Results. The final sample comprised 257 patients (67% cases of fibromyalgia). The Spanish version of the FiRST showed acceptable internal consistency, reliability and criterion validity. The FiRST was able to discriminate between fibromyalgia and non-fibromyalgia patients even after controlling for the effect of potential confounders. However, both criterion and divergent validity were challenged by a moderate specificity.

Conclusion. The Spanish version of the FiRST may be used as a screening tool for fibromyalgia even in those patients whose cognitive style is characterized by catastrophizing about pain and high levels of functional disability, anxiety and depression. The clinical consequences of the moderate specificity shown by this Spanish version of the FiRST are discussed.

Key words: fibromyalgia, diagnosis, differential, psychometrics, questionnaires.

Introduction

FM is a common chronic pain disorder whose diagnosis requires an expert clinical examination [1], which makes an easy assessment of diagnostic criteria difficult in some

health settings. Perhaps the greatest consequence of this problem is the delay in diagnosis, treatment and referral to specialized services [2–4].

To solve these problems, several screening procedures, such as the London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire [5], the Manchester Criteria [6] and the Survey Criteria [7], have been developed. However, their lack of full psychometric validation along with uncertain sensitivity and specificity in some cases has prompted the creation of a new screening test, the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) [8] (FiRST, Serge Perrot, Didier Bouhassira, REDAR, 2010. All rights reserved. FiRST contact information and permission for use: MAPI Research Trust, Lyon, France. E-mail: PRO information@mapi-trust.org; <http://www.mapi-trust.org>).

The final version of the FiRST included six homogeneous and temporally stable yes/no items that, at a

¹Psychiatry and Clinical Psychology Service, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona, ²Rheumatology Service, Institut Clínic de l'Aparell Locomotor, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain, ³Rheumatology Service, Hospital Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina, ⁴Rheumatology Service, Centro Diagnóstico de la Osteoporosis y Enfermedades Reumáticas (CEDOR), Lima, Peru, ⁵Clinical Epidemiology Unit, Hospital Infantil Federico Gómez, ⁶Faculty of Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico D.F. Mexico, ⁷Rheumatology Service, Centro de Reumatología y Rehabilitación, Guayaquil, Ecuador and ⁸Pfizer, Inc. Pain Division for Latin America.

Submitted 21 December 2012; revised version accepted 31 July 2013.

Correspondence to: Xavier Torres, Hospital Clínic de Barcelona, Institut Clínic de Neurociències, Rossello 140, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: xtorres@clinic.ub.es

cut-off point of 5, correctly classified 87.9% of FM patients with a sensitivity of 90.5% and a specificity of 85.7%. The FiRST global score was shown to be independent of depression, anxiety, catastrophizing and functional disability, suggesting that it would be able to detect FM patients with or without psychological comorbidities.

However, both the authors of the FiRST [8] and a commentary by Hansson [9] suggested as a main limitation of the study that the comparison groups included conditions with a clinical picture not comparable to that of FM, thereby questioning its ability to assist physicians in identifying FM in daily clinical practice. The independence between psychopathology and the FiRST global score might also be called into question by the exclusion of patients with severe depression.

In light of the above, the aim of this study was to validate a Spanish version of the FiRST that took into account these previous recommendations [8, 9] regarding the sensitivity and specificity of the FiRST, specifically by including complex clinical syndromes and widespread pain conditions not fulfilling ACR criteria of FM.

Materials and methods

Participants

Patients consecutively referred from the Rheumatology and Neurology Services of the Hospital Clinic of Barcelona due to suspected FM were approached by the rheumatologists of the Fibromyalgia Unit and invited to participate in a validation study of the FiRST. Illiterate patients or those age <18 years were not considered for the study. For all remaining patients, informed consent was obtained prior to further examination. After a medical examination, a psychiatric assessment was performed by the clinical psychologist of the Fibromyalgia Unit. All patients not suffering a psychiatric disorder that could compromise their ability to understand the questionnaires (e.g. schizophrenia or dementia) were eligible for inclusion in the study. Depression was not an exclusion criterion.

Rheumatologists, who were in charge of diagnosing patients according to the ACR 1990 criteria [1] or establishing an alternative chronic pain diagnosis according to the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) [10], were blinded to the results of the questionnaires. The clinical psychologist, who was in charge of administering the questionnaires, was blinded to the medical diagnostics.

Given that the study included a logistic regression analysis, the sample size was calculated using Freeman's formula: $[n = 10 * (k + 1)]$, where k is the number of independent variables [11]. In the analysis of divergent validity, a maximum of 13 variables, including the FiRST global score, could potentially be introduced and therefore the minimum sample size required was 140 patients.

Instruments

The FiRST was created on the basis that the absence or presence of several items representative of FM might significantly increase the validity of the already existing screening tools [8]. However, as explained in the

corresponding instrument subsections, the expression of all domains assessed by the FiRST may be influenced by variables other than suffering from FM. We therefore expected that differences in pain, affective distress, catastrophizing and disability would partially explain the differences between FM and non-FM patients above and beyond the FiRST score. All instruments were selected according to previous recommendations by Salaffi *et al.* [12].

McGill Pain Questionnaire

Pain is expressed with idiosyncratic descriptors and intensity [13]. Differences between FM and non-FM patients in the expression of pain might affect the ability of the FiRST to differentiate them. This is said to be a problem with the Manchester Criteria, which seem to better identify FM patients with more severe symptoms [8].

The McGill Pain Questionnaire (MPQ) [14] includes 66 pain descriptors assessing the sensory, affective and evaluative components of the painful experience. The Spanish version of the MPQ has shown acceptable psychometric qualities [15, 16]. However, as there are data that question the validity of the evaluative dimension [17], it was decided to consider only the sensory and affective subscales of pain.

Hospital Anxiety and Depression Scale

Self-report measures of depression and anxiety may reflect states of transient distress that are not necessarily representative of clinical syndromes, but which are nonetheless able to increase the likelihood that individuals report higher levels of pain, greater disability and greater interference due to pain [18, 19]. The latter may be especially relevant for at least the last question of the FiRST, which also includes symptoms potentially attributable to a depressive state.

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) is a 14-item self-administered questionnaire comprised of two 7-item subscales that assess current anxiety and depressive symptoms [20]. The content of the HADS seems less contaminated by the presence of somatic symptomatology than are other psychopathology questionnaires [21] and it is a valid screening tool for anxiety and depressive disorders [22]. The Spanish version of the HADS scale has proved to be a valid and reliable instrument for assessing anxiety and depressive symptoms and for detecting psychiatric morbidity in medical patients [23].

Beck Depression Inventory

The Beck Depression Inventory (BDI-II) is a 21-item self-administered questionnaire designed to assess the presence and severity of depressive symptoms. The Spanish version of the BDI-II has shown acceptable psychometric properties in the general population [24] and among psychiatric [25] and medical [26, 27] patients.

Pain Catastrophizing Scale

Individuals with high scores in catastrophizing seem to be more expressive during their pain experience [28]. Therefore the level of catastrophizing might influence responses on the FiRST. Catastrophizing also contributes

to heightened levels of pain, emotional distress and disability [29], which might worsen the self-report of these variables, possibly accounting for the differences between FM and non-FM patients above and beyond the FiRST scores.

The Pain Catastrophizing Scale (PCS) is a 13-item self-administered questionnaire that evaluates the over-estimation of the noxious and disabling nature of pain [30]. It is comprised of three subscales that assess the tendency to magnify the perception of pain as a threat and to expect heightened pain (magnification), the difficulty to inhibit pain-related thoughts (rumination) and the feelings of helplessness in the presence of pain [31].

The Spanish version of the PCS has shown psychometric properties similar to those of the original version [32].

Stanford HAQ disability scale

In a nationwide study in Spain, patients with FM showed a functional disability similar to that caused by other rheumatologic conditions, thereby questioning whether greater interference in daily activities due to pain is specific to FM patients. However, a higher percentage of patients with FM did report suffering a high degree of functional disability [33]. These somewhat contradictory results make it advisable to consider functional disability when assessing the divergent validity of the FiRST.

The HAQ assesses functional disability across eight dimensions. A global score is obtained from the mean score across the eight categories, with higher scores indicating greater functional disability. The Spanish version of the HAQ has shown adequate validity, reliability and sensitivity to clinical change [34].

Procedure and statistical analysis

The study was approved by the Clinical Research and Ethics Committee of the Hospital Clinic in Barcelona. Statistical analyses were performed with the software PASW Statistics, version 18.0.0 and MedCalc for Windows, version 12.6.1.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium).

Linguistic validation

Two independent translations of the FiRST English version into Spanish were obtained from two English native and Spanish bilingual professional translators. The first author and the translators agreed on a version that was conceptually equivalent to the original one and avoided technical expressions and professional jargon. This first version was then back-translated by a professional English translator who was independent of the research team, to ensure the absence of translation errors and verify the semantic concordance between the original and the back-translated versions of the FiRST [35]. The final version of the FiRST was tested in a pilot study of 20 patients with FM who confirmed a high level of item acceptance and comprehension and who, on average, were able to complete the questionnaire in <3 min.

Internal consistency and reliability

Internal consistency of the FiRST was analysed by calculating Cronbach's α coefficient. Two to four weeks after the first administration, the MPQ, HADS and HAQ were re-administered to a random subgroup of outpatients. Patients who reported no changes in their health status were selected for the test-retest reliability analysis. At the item level, test-retest reliability was assessed by calculating the κ coefficient between the two administrations. For the FiRST global score, temporal stability was assessed by calculating the intra-class correlation coefficient (ICC) and the Bland-Altman plot and limits of agreement [36, 37].

Criterion validity

A measurement technique has criterion validity if its results are closely related to those given by another well-established technique that is considered the 'gold standard' (in this case, the medical diagnosis). The ability of the FiRST to discriminate at the item level between FM and non-FM chronic pain patients was assessed by comparing the pairwise equality of proportions and by the chi-square test. The ability of the FiRST global score to serve as a screening tool for FM was assessed by logistic regression analysis. The accuracy of the FiRST was further assessed by calculating the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve and the cut-off points with the highest discriminative ability based on their sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (LR) and negative LR. The degree of agreement between the observed diagnoses and those predicted by the FiRST global score cut-off points was further assessed by calculating the κ coefficient.

Divergent validity

Divergent validity assesses whether the measurement is unrelated to variables from which it should be relatively independent. The goal here was to assess the degree to which the ability of the FiRST to discriminate between FM and non-FM patients might be affected by potential confounding variables. To this end, demographic and clinical variables for FM and non-FM patients were compared by *t*-tests for comparison of means and by chi-square tests and the pairwise test of the equality of proportions (*z*-test) with the Bonferroni correction for multiple comparisons of proportions. Pearson correlation coefficients were also calculated between the FiRST global score and the sensorial and affective dimensions of pain, and its intensity on a visual analogue scale (MPQ), depression (HADS-D, BDI-II) and anxiety (HADS-A), pain catastrophizing (PCS) and functional disability (HAQ).

Variables that showed differences between groups and those showing a linear relationship with the FiRST global score were considered potentially influential or confounders of the criterion validity of the FiRST, which was then reassessed by hierarchical multivariate logistic regression using a manual, forward-entry selection method with demographics in a first step, followed by pain, anxiety and depression, catastrophizing, disability and the FiRST global score.

Results

A total of 258 patients were invited to participate in the study. One patient did not consent to answering the questionnaires. No illiterate patients or individuals <18 years of age were referred to the FM Unit during the study period. None of the patients was diagnosed with a psychiatric disorder that might compromise his/her understanding of the questionnaires (Table 1). Hence the final sample comprised 257 patients. In 172 (67%) cases the rheumatologist of the FM Unit confirmed the diagnosis of FM. Diagnoses in the group of non-FM patients were heterogeneous, most notably axis or peripheral arthrosis, dorsopathies and soft tissue disorders (Table 2). Table 1

shows the demographic and clinical characteristics of each group of patients. Non-significant differences between FM and non-FM patients were observed in the percentage of personality disorders (PDs) (Table 1). In the FM group the PD diagnoses comprised 1 (0.6%) paranoid, 2 (1.2%) borderline, 1 (0.6%) histrionic, 4 (2.3%) obsessive-compulsive, 1 (0.6%) avoidant and 4 (2.3%) PDs not otherwise specified. In the non-FM group, 1 (1.2%) patient was diagnosed with a borderline PD, 1 (1.2%) histrionic and 2 (2.4%) PDs not otherwise specified.

Internal consistency and reliability

The internal consistency of the FiRST was acceptable (Cronbach's $\alpha=0.72$), suggesting that its items are

TABLE 1 Differences between FM and non-FM chronic pain patients in sociodemographic and clinical characteristics and in responses to the FiRST items

	Non-FM (n = 85)	FM (n = 172)	Chi-square/t-value	d.f.	P
Gender, n (%)					
Female	78 (92)	168 (98)	4.85	1	<0.05*
Male	7 (8)	4 (2)			
Age, mean (s.d.), years	51.9 (11.7)	46.5 (10.0)	3.86	255	<0.01*
Civil status, n (%)			1.34	3	0.72
Married	62 (73)	131 (76)			
Single	7 (8)	8 (5)			
Divorced	14 (17)	29 (17)			
Widow	2 (2)	4 (2)			
Educational level, n (%)			0.08	2	0.96
Elementary	30 (35)	58 (34)			
High school	39 (46)	82 (48)			
College	16 (19)	32 (18)			
Pain duration, months	101.3 (130.2)	103.7 (93.2)	-0.17	255	0.87
Tender points	5.9 (3.1)	14.4 (2.1)	-22.67	123.07 ^a	<0.01*
MPQ					
Sensorial	17.7 (6.7)	20.5 (7.6)	-2.95 ^a	186.8 ^a	<0.01 ^{a*}
Affective	3.2 (1.9)	4.2 (2.2)	-3.54	255	<0.01*
VAS (0-10 cm)	5.8 (1.9)	6.9 (1.4)	-4.57 ^a	129.67 ^a	<0.01 ^{a*}
HADS					
Depression	8.2 (4.8)	10.4 (4.6)	-3.57	255	<0.01*
Anxiety	9.7 (4.5)	12.3 (4.6)	-4.27	255	<0.01*
BDI-II	20.5 (12.3)	27.1 (12.2)	-4.13	255	<0.01*
PCS	25.2 (12.1)	30.8 (11.4)	-3.62	255	<0.01*
HAQ	1.2 (0.7)	1.6 (0.5)	-4.13 ^a	131.39 ^a	<0.01 ^{a*}
Psychiatric diagnoses (axis I), n (%)					
Yes	37 (44)	113 (66)	11.51	1	<0.01*
Adjustment disorders	17 (20)	45 (26)	1.18	1	0.27
Affective disorder	18 (22)	59 (34)	4.67	1	0.03*
Anxiety disorder	1 (1)	3 (2)	0.12	1	0.73
Other	1 (1)	6 (4)	1.15	1	0.28
Psychiatric diagnoses (axis II-PD), n (%)					
Yes	4 (5)	13 (8)	0.75	1	0.36
FiRST, n (%)					
Item 1 (yes)	47 (55)	163 (95)	59.32	1	<0.01*
Item 2 (yes)	60 (71)	164 (95)	31.16	1	<0.01*
Item 3 (yes)	49 (58)	129 (75)	8.05	1	<0.01*
Item 4 (yes)	54 (64)	164 (95)	44.75	1	<0.01*
Item 5 (yes)	49 (58)	153 (89)	33.14	1	<0.01*
Item 6 (yes)	65 (77)	168 (98)	30.21	1	<0.01*

^aCorrected for inequality of variances according to the Levene's test. *Statistically significant mean or proportion differences between FM and non-FM patients.

TABLE 2 Medical diagnoses in non-FM chronic pain patients ($n = 85$)

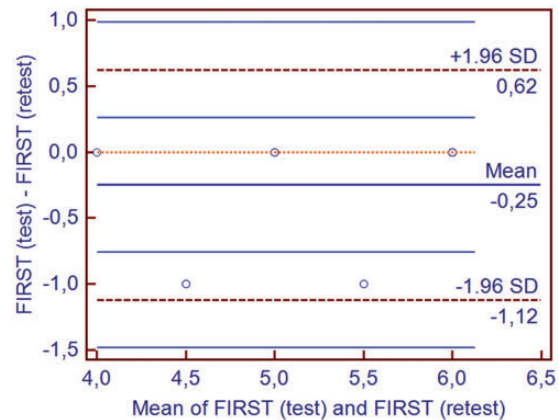
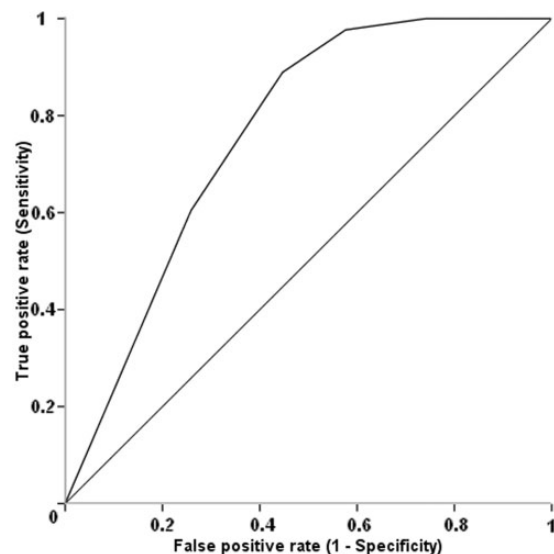
	<i>n</i> (%)
Arthropathies	
Inflammatory polyarthropathies	11 (13)
Arthrosis	27 (32)
Other joint disorders	5 (6)
Dorsopathies	
Deforming dorsopathies	5 (6)
Spondylopathies	1 (1)
Other dorsopathies	80 (94)
Soft tissue disorders	
Disorders of synovium and tendon	11 (13)
Other soft tissue disorders	34 (40)
Episodic and paroxysmal disorders	
Migraine and other headache syndromes	1 (1)
Systemic connective tissue disorders	1 (1)
Disorders of bone density and structure	5 (6)
Polyneuropathies and other disorders of the peripheral nervous system	3 (3)
Demyelinating diseases of the central nervous system (multiple sclerosis)	6 (7)
Chronic fatigue syndrome	2 (2)

The presence of several comorbidities entails percentages >100%.

interdependent and homogeneous. Temporal stability was acceptable both for each item and for the global score. At the item level, complete agreement between test and retest answers of the subgroup of patients ($n = 20$) who reported no changes in their health status was observed on items 1, 2, 4 and 6. On item 3, two cases changed from no to yes ($\kappa = 0.74$) while one case changed from no to yes on item 5 ($\kappa = 0.83$). For the global score, the ICC indicated strong agreement (ICC = 0.76, $P < 0.01$, 95% CI 0.50, 0.90). The Bland-Altman plot further suggested acceptable agreement between the test and retest measurements, shown by the low difference on average between the FiRST global score at test and retest administrations [mean = -0.25 (0.44), 95% CI -0.46 , -0.04] and the distribution of points within the narrow interval between the limits of agreement (-1.12 to 0.62) (Fig. 1).

Criterion validity

A comparison of the responses of FM and non-FM patients revealed significant proportion differences in all FiRST items, suggesting that a greater percentage of FM patients presented the symptoms measured by the FiRST (Table 1). The logistic regression for the FiRST global score as a single index showed that the model was able to discriminate between FM and non-FM (-2 log likelihood = 250.13; chi-square = 76.10, d.f. = 1, $P < 0.01$; Nagelkerke $R^2 = 0.36$). The model showed an appropriate goodness of fit (chi-square = 4.82, d.f. = 3, $P = 0.19$), indicating that the number of FM patients observed did not significantly differ from the number of FM patients predicted by the model. However, these findings were challenged by a moderate specificity (55% of non-FM patients

FIG. 1 Bland-Altman plot of the difference in the FiRST global score (test measurement – retest measurement) against the mean of the two administrations.**FIG. 2** ROC curve for the FiRST global score showing its ability to differentiate between FM and non-FM chronic pain patients.

correctly classified) despite high sensitivity (89% of FM patients were correctly classified).

The area under the ROC curve indicated that the predictions of the FiRST global score showed an appropriate level of accuracy (area = 0.76 (0.04), $P < 0.01$, 95% CI 0.69, 0.83) (Fig. 2). The calculation of the curve coordinates suggested that the cut-off point with the greatest ability to discriminate between the FM and the non-FM patients was 5 (Table 3).

Divergent validity

Table 1 shows the differences between FM and non-FM patients. A higher percentage of women were observed

TABLE 3 Ability of the FiRST global score cut-off points to discriminate between FM and non-FM chronic pain patients

Cut-off point, \geq	Sensitivity, %	Specificity, %	Positive LR	Negative LR	κ (95% CI)
1	100	4.7	1.04	0	0.06 (0.0034, 0.12)
2	100	16.5	1.20	0	0.21 (0.11, 0.31)
3	100	25.9	1.35	0	0.32 (0.21, 0.43)
4	97.7	42.4	1.70	0.05	0.46 (0.35, 0.58)
5 ^a	89.0	55.3	1.99	0.20	0.47 (0.35, 0.59)
6	60.5	74.1	2.33	0.53	0.30 (0.20, 0.41)

^aCut-off point established for the original version of the FiRST [8].

TABLE 4 Correlations between the FiRST global score and demographic and clinical variables

	FiRST global score	
	<i>r</i>	<i>P</i>
Age	-0.18	<0.01*
Pain duration, months	0.07	0.29
MPQ		
Sensorial	0.25	<0.01*
Affective	0.24	<0.01*
VAS (0–10 cm)	0.43	<0.01*
HADS		
Depression	0.34	<0.01*
Anxiety	0.38	<0.01*
BDI-II	0.40	<0.01*
PCS	0.40	<0.01*
HAQ	0.39	<0.01*

*Statistically significant linear relationships between the FiRST global score and the corresponding control variable.

among FM patients, who were also younger, reported greater pain both on the VAS and on the sensorial and affective dimensions of the MPQ, felt more anxious and depressed and presented greater catastrophic thinking and lower functional capacity. The FiRST global score showed significant linear relationships with the age at assessment and with scores on the MPQ, HADS, BDI-II, PCS and HAQ (Table 4).

The multivariate logistic regression analysis showed that the FiRST was able to discriminate between FM and non-FM patients even after considering the effect of potentially confounding variables (see supplementary Table S1, available at *Rheumatology* Online). In the last step of the logistic regression analysis, the FiRST global score explained a unique and significant 13% of the proportion of uncertainty of data. Each point increase in the FiRST global score increased the odds of suffering FM by 2 points.

Discussion

The Spanish version of the FiRST showed acceptable internal consistency, temporal stability and criterion

validity and it may therefore be used as a screening tool for FM. Perhaps the main strength of the FiRST is its ability to discriminate between FM and other chronic pain patients once potentially confounding variables have been considered. Contrary to the results of the original version [8], the Spanish version of the FiRST showed significant univariate linear relationships with measures of anxiety, depression, catastrophizing and functional capacity, but none of these variables was able to differentiate between FM and non-FM patients when considered concurrently with pain intensity and the FiRST global score. Additionally, the FiRST was able to discriminate between FM and non-FM patients even after controlling for the effect of the differences between samples in the age of patients and pain intensity. Consequently the FiRST is applicable even to those patients whose cognitive style is characterized by catastrophizing about pain and high levels of functional disability, anxiety and depression.

For a cut-off point of 5, the sensitivity of the FiRST was beyond the generally accepted 75%, correctly classifying 89% of FM patients and leaving an 11% rate of false negatives. Specificity, however, was lower than that observed in the original version. Scores below the cut-off point of 5 correctly identified 55% of non-FM patients, leaving a 45% rate of false positives. This lower specificity may be related to several similarities between FM and other chronic pain patients that were observed in our study but not in the original one. Specifically, two of the FiRST items were endorsed by >70% of non-FM patients. Item 2 (continuous fatigue accompanying pain) inquires about a symptom that seems to be frequent both in the pain disorders included in our study and in the literature [38, 39]. The wording of item 6 (impact of pain on life, sleep and concentration, and feeling generally slower) is possibly too general and seems to be common to a substantial number of heterogeneous Spanish pain patients and to previous observations of other types of pain disorders [40]. Further research might try to refine the content of the FiRST, perhaps by specifying a more disabling aspect of fatigue [41] and/or by dividing item 6 into its four components to assess which of them, if any, is more specific to FM patients.

Perhaps the main conclusion of our study is that this Spanish version of the FiRST would be best used to support a suspected diagnosis of FM rather than to discard it. However, the clinical utility of this instrument also rests on

other considerations. The FiRST is a cheap, easy-to-apply tool that can be completed in <3 min, and it seems acceptable and relevant for the patients. Given that in Spain the first line of detection for FM cases is primary care, there is a need for an easy-to-use screening tool in daily clinical practice. In this regard, the Spanish version of the FiRST would allow missed cases to be kept to a minimum, albeit at the cost of increasing false alarms, what might raise the question of the cost of increasing the number of false-positive cases of FM. Ideally a suspected diagnosis of FM on the FiRST should be followed by a confirmatory medical assessment, which would undoubtedly increase costs in the short term. However, a diagnosis of FM based solely on the FiRST cut-off point might cause the attribution of all symptoms to FM, thus overlooking other chronic pain disorders (e.g. multiple regional pain disorders) that require a different therapeutic approach in up to 45% of cases. Patients with FM may present with comorbid rheumatologic conditions, which might compromise the ability of the FiRST to differentiate between patients with overlapping diagnoses. However, the FiRST was constructed from a list of items that are considered to be specific to FM. In fact, one of the main conclusions of the original validation study was that FM constitutes a specific entity, at least on clinical grounds. Therefore rheumatologic comorbidity should not affect the original high sensitivity and specificity of the FiRST, a finding that is not fully confirmed by the present results.

In all, application of the Spanish version of the FiRST might help reduce morbidity through early detection of the disease, when treatment is usually more successful. Indeed, early treatment of FM seems more cost-effective [42], and the cost of screening is less than the cost of later care, when some problems (such as affective or sleep disorders) may have worsened, new problems (related to work or finance) may have developed and perpetuating factors may have been fully developed [43, 44]. Future research should also assess the real costs of detecting a higher number of false positives [2, 45] and the risk reduction achieved, i.e. by determining if earlier detection is followed by a real improvement of clinical and psychosocial outcomes.

Limitations

The applicability of this version of the FiRST is limited to the population of Spain. Further research is required to confirm its psychometric properties and cultural accuracy in Hispanic populations. Patients were recruited from those referred through primary care to the specialist rheumatology and neurology services of our hospital. Although a selection bias could have resulted from the inclusion of more evolved and severe cases, which might compromise the generalization of our results, such cases may also be those for which family physicians find more differential diagnostic difficulties. It would be advisable for further research to assess the accuracy of the FiRST in cases of shorter duration and with a less severe clinical picture.

Items assessing descriptors of pain quality, abnormal sensations and comorbid symptoms proved to be the

most discriminant. Given that the content of this item is similar to those assessing neuropathic pain, the low number of neuropathic pain cases included in our study might compromise the assessment of this item's specificity.

Rheumatology key messages

- The Spanish version of the FiRST may aid in the differential diagnosis of FM.
- The moderate specificity of the FiRST discourages its clinical use for rejecting a diagnosis of FM.

Acknowledgements

We wish to thank Prof Serge Perrot for the support given to our study and Marie-Sidonie Edieux and Vanessa Martel for their guidance regarding legal issues. Drs Collado, Messina, Clark and Vidal belong to the study group Grupo CLADEF (Consorcio Latinoamericano de estudio de la Fibromialgia).

Disclosure statement: P.A.S. is an employee of Pfizer and holds stock options with Pfizer. All other authors have declared no conflicts of interest.

Supplementary data

Supplementary data are available at *Rheumatology Online*.

References

- 1 Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB *et al*. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33: 160–72.
- 2 Annemans L, Wessely S, Spaepen E *et al*. Health economic consequences related to the diagnosis of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;58: 895–902.
- 3 Bennett RM. Confounding features of the fibromyalgia syndrome: a current perspective of differential diagnosis. *J Rheumatol Suppl* 1989;19:58–61.
- 4 Choy E, Perrot S, Leon T *et al*. A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BMC Health Serv Res* 2010;10:102.
- 5 White KP, Harth M, Speechley M *et al*. Testing an instrument to screen for fibromyalgia syndrome in general population studies: the London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire. *J Rheumatol* 1999;26:880–4.
- 6 Macfarlane GJ, Croft PR, Schollum J *et al*. Widespread pain: is an improved classification possible? *J Rheumatol* 1996;23:1628–32.
- 7 Katz RS, Wolfe F, Michaud K. Fibromyalgia diagnosis: a comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:169–76.

- 8 Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J. Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST). *Pain* 2010;150:250-6.
- 9 Hansson PT. Yet another questionnaire is born! *Pain* 2010; 150:219.
- 10 World Health Organization. ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision. 2nd edn. Geneva: World Health Organization, 2004.
- 11 Freeman D. Applied categorical data analysis. New York: Marcel Dekker, 1987.
- 12 Salaffi F, Sarzi-Puttini P, Ciapetti A *et al.* Clinimetric evaluations of patients with chronic widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:249-70.
- 13 Bennett MI, Attal N, Backonja MM *et al.* Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007; 127:199-203.
- 14 Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1:277-99.
- 15 Lazaro C, Bosch F, Torrubia R *et al.* The development of a Spanish questionnaire for assessing pain: preliminary data concerning reliability and validity. *Eur J Psychol Assess* 1994;10:145-51.
- 16 Lazaro C, Caseras X, Whizar-Lugo VM *et al.* Psychometric properties of a Spanish version of the McGill Pain Questionnaire in several Spanish-speaking countries. *Clin J Pain* 2001;17:365-74.
- 17 Masedo AI, Esteve R. Some empirical evidence regarding the validity of the Spanish version of the McGill Pain Questionnaire (MPQ-SV). *Pain* 2000;85:451-6.
- 18 Gaskin ME, Greene AF, Robinson ME *et al.* Negative affect and the experience of chronic pain. *J Psychosom Res* 1992;36:707-13.
- 19 Geisser ME, Roth RS, Theisen ME *et al.* Negative affect, self-report of depressive symptoms, and clinical depression: relation to the experience of chronic pain. *Clin J Pain* 2000;16:110-20.
- 20 Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
- 21 Snaith RP. The concepts of mild depression. *Br J Psychiatr* 1987;150:387-93.
- 22 Wilkinson MJ, Barczak P. Psychiatric screening in general practice: comparison of the general health questionnaire and the hospital anxiety depression scale. *J R Coll Gen Pract* 1988;38:311-3.
- 23 Herrero MJ, Blanch J, Peri JM *et al.* A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatr* 2003;25: 277-83.
- 24 Sanz J, Perdigon AL, Vazquez C. The Spanish adaptation of Beck's Depression Inventory-II (BDI-II): 2. Psychometric properties in the general population. *Clin Salud* 2003;14: 249-80.
- 25 Sanz J, Garcia-Vera MP, Espinosa R *et al.* Spanish adaptation of the Beck Depression Inventory-II (BDI-II): 3. Psychometric features in patients with psychological disorders. *Clin Salud* 2005;16:121-42.
- 26 Arnau RC, Meagher MW, Norris MP *et al.* Psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II with primary care medical patients. *Health Psychol* 2001;20: 112-9.
- 27 Del Pino A, Ibañez I, Bosa F *et al.* Factor models of the Beck Depression Inventory-II. Validation with coronary patients and a critique of Ward's model. *Psicothema* 2012; 24:127-32.
- 28 Sullivan M, Tripp D, Santor D. Gender differences in pain and pain behaviour: the role of catastrophizing. *Cognit Ther Res* 2000;24:121-34.
- 29 Edwards RR, Bingham CO III, Bathon J *et al.* Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2006;55: 325-32.
- 30 Sullivan M, Bishop S, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol Assess* 1995; 7:524-32.
- 31 Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother* 2009;9:745-58.
- 32 Garcia-Campayo J, Rodero B, Alda M *et al.* Validation of the Spanish version of the Pain Catastrophizing Scale in fibromyalgia. *Med Clin (Barc)* 2008;131:487-92.
- 33 Mas AJ, Carmona L, Valverde M *et al.* Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26: 519-26.
- 34 Esteve E, Batlle E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and transcultural equivalency. *J Rheumatol* 1993;20:2122.
- 35 Hunt SM, Alonso J, Bucquet D *et al.* Cross-cultural adaptation of health measures. European Group for Health Management and Quality of Life Assessment. *Health Policy* 1991;19:33-44.
- 36 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
- 37 Sedgwick P. Limits of agreement (Bland-Altman method). *BMJ* 2013;346:f1630.
- 38 Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 1997;4:134-53.
- 39 Fishbain DA, Hall JA, Risser RC *et al.* Does pain cause the perception of fatigue in patients with chronic pain? Findings from studies for management of diabetic peripheral neuropathic pain with duloxetine. *Pain Pract* 2009;9:354-62.
- 40 Hansson E, Ronnback L. Altered neuronal-glia signaling in glutamatergic transmission as a unifying mechanism in chronic pain and mental fatigue. *Neurochem Res* 2004;29: 989-96.
- 41 Fitzcharles MA, Boulos P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. *Rheumatology* 2003;42:263-7.
- 42 Kim SK, Kim SH, Lee CK *et al.* Effect of fibromyalgia syndrome on the health-related quality of life and economic burden in Korea. *Rheumatology* 2013;52:311-20.
- 43 Nielson WR, Jensen MP. Relationship between changes in coping and treatment outcome in

- patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2004;109: 233–41.
- 44 Van HB, Luyten P. Customizing treatment of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: the role of perpetuating factors. *Psychosomatics* 2008;49:470–7.
- 45 Lamotte M, Maugars Y, Le LK *et al.* Health economic evaluation of outpatient management of fibromyalgia patients and the costs avoided by diagnosing fibromyalgia in France. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(Suppl 63):S64–70.

Supplementary Table 1: Ability of the FiRST global score to discriminate between fibromyalgia and non-fibromyalgia chronic pain considering the effect of the potential influential or confounder variables

	B	S.E.	Odds ratio (95% CI)	Change in -2 log likelihood	Nagelkerke R ²
Step 1				20.66 (p<0.01)	0.11
Gender	1.58	0.66	4.86 (1.33 to 17.77)		
Age	-0.05	0.01	0.95 (0.92 to 0.98)		
Step 2				29.20 (p<0.01)	0.24
Gender	1.66	0.68	5.24 (1.37 to 20.04)		
Age	-0.06	0.02	0.94 (0.92 to 0.97)		
MPQ-sensorial	0.01	0.02	1.01 (0.96 to 1.06)		
MPQ-affective	0.13	0.09	1.14 (0.97 to 1.35)		
MPQ-VAS	0.36	0.10	1.43 (1.18 to 1.73)		
Step 3				8.70 (p<0.05)	0.28
Gender	1.54	0.69	4.69 (1.21 to 18.22)		
Age	-0.06	0.02	0.94 (0.91 to 0.97)		
MPQ-sensorial	0.02	0.03	1.02 (0.97 to 1.07)		
MPQ-affective	0.05	0.09	1.05 (0.88 to 1.27)		
MPQ-VAS	0.31	0.10	1.36 (1.11 to 1.66)		
HADS-depression	0.03	0.06	1.03 (0.93 to 1.15)		
HADS-anxiety	0.06	0.05	1.06 (0.97 to 1.17)		
BDI-II	0.01	0.02	1.01 (0.96 to 1.05)		
Step 4				0.002 (p=0.96)	0.28
Gender	1.55	0.69	4.69 (1.21 to 18.28)		
Age	-0.06	0.02	0.94 (0.91 to 0.97)		
MPQ-sensorial	0.02	0.03	1.02 (0.97 to 1.07)		
MPQ-affective	0.05	0.09	1.05 (0.87 to 1.27)		
MPQ-VAS	0.31	0.10	1.36 (1.11 to 1.66)		
HADS-depression	0.03	0.06	1.03 (0.93 to 1.15)		
HADS-anxiety	0.06	0.05	1.06 (0.96 to 1.17)		
BDI-II	0.01	0.02	1.01 (0.96 to 1.05)		
PCS	0.001	0.02	1.00 (0.97 to 1.03)		
Step 5				4.23 (p<0.05)	0.30
Gender	1.64	0.71	5.13 (1.28 to 20.63)		
Age	-0.06	0.02	0.94 (0.91 to 0.97)		
MPQ-sensorial	0.02	0.03	1.02 (0.97 to 1.07)		
MPQ-affective	0.03	0.10	1.03 (0.85 to 1.24)		
MPQ-VAS	0.27	0.11	1.31 (1.06 to 1.61)		
HADS-depression	0.04	0.06	1.04 (0.93 to 1.16)		
HADS-anxiety	0.08	0.05	1.08 (0.98 to 1.20)		
BDI-II	-0.004	0.02	1 (0.95 to 1.04)		
PCS	-0.003	0.02	1 (0.97 to 1.03)		
HAQ	0.64	0.31	1.89 (1.03 to 3.48)		
Step 6				31.77 (p<0.01)	0.43
Gender	1.37	0.76	3.93 (0.89 to 17.37)		
Age	-0.05	0.02	0.95 (0.92 to 0.98)		
MPQ-sensorial	-0.02	0.03	1 (0.93 to 1.04)		
MPQ-affective	0.08	0.11	1.09 (0.89 to 1.34)		
MPQ-VAS	0.17	0.12	1.18 (0.94 to 1.49)		
HADS-depression	0.008	0.06	1.01 (0.89 to 1.14)		
HADS-anxiety	0.07	0.06	1.07 (0.96 to 1.20)		
BDI-II	-0.01	0.03	0.99 (0.94 to 1.04)		
PCS	-0.02	0.02	0.99 (0.95 to 1.02)		
HAQ	0.38	0.35	1.47 (0.75 to 2.89)		
FiRST	0.81	0.16	2.24 (1.63 to 3.08)		

SE=standard error; CI=confidence interval; MPQ=McGill Pain Questionnaire; HADS=Hospital Anxiety and Depression Scale; BDI-II=Beck Depression Inventory; PCS=Pain Catastrophizing Scale; HAQ=Health Assessment Questionnaire; FiRST= Fibromyalgia Rapid Screening Tool; B=Beta.

ESTUDI 2

The Discriminatory Ability of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST): An International Study in Spain and Four Latin American Countries.

Collado A, Torres X¹, Messina OD, Vidal LF, Clark P, Ríos C, Solé E, Arias A, Perrot S, Salomon PA.

Pain Medicine, 2015 (acceptat per publicació)

doi: 10.1093/pm/pnv065

¹Corresponding author.

Original Research Article

The Discriminatory Ability of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST): An International Study in Spain and Four Latin American Countries

Antonio Collado,* Xavier Torres,[†]
Osvaldo D. Messina,[‡] Luis F. Vidal,[§]
Patricia Clark,[¶] Carlos Ríos, MD,^{||}
Emilia Solé,* Anna Arias,*
Serge Perrot,** and
Patricia A. Salomon,^{††}

*Fibromyalgia Unit, Rheumatology Service, Institut Clínic de l'Aparell Locomotor, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain; [†]Fibromyalgia Unit, Psychiatry and Clinical Psychology Service, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain; [‡]Rheumatology Service, IRO, Buenos Aires, Argentina; [§]Rheumatology Service, Centro Diagnóstico de la Osteoporosis y Enfermedades Reumáticas (CEDOR), Lima, Peru; [¶]Clinical Epidemiology Unit, Hospital Infantil Federico Gómez, Mexico D.F., Mexico; ^{||}Faculty of Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico D.F. Mexico; ^{|||}Rheumatology Service, Centro De Reumatología y Rehabilitación, Guayaquil, Ecuador; **Centre De La Douleur, Hôpital Cochin, INSERM Unit 987, Université Paris Descartes, Paris, France; ^{††}Pfizer, Inc. Pain Division for Latin America, Mexico D.F., Mexico

Correspondence to: Xavier Torres, Psychiatry and Clinical Psychology Service, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona, Rosselló, 140, 08036 Barcelona, Spain. Tel: 349-322-75400; Fax: +349-322-79386; E-mail: xtorres@clinic.ub.es.

Funding sources: This study was partially sponsored by Pfizer, Inc. Pain Division for Latin America.

Disclosure and conflicts of interest: Patricia A. Salomon is an employee of Pfizer and holds stock options with Pfizer. Luis F. Vidal received payments for lectures from Pfizer until 2 years ago. All other authors report no conflicts of interest.

Abstract

Objective. To assess the transcultural equivalency of the Spanish version of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) and its discriminatory ability in different Latin American samples.

Design. Validation study.

Setting. Departments of Rheumatology in general hospitals and private centers; fibromyalgia unit in a university hospital.

Subjects. 350 chronic pain patients from Spain, Argentina, Mexico, Peru, and Ecuador.

Methods. The cultural relevance of the Spanish version of the FiRST was evaluated. The ability of the FiRST as a screening tool for fibromyalgia was assessed by logistic regression analysis. To determine the degree to which potential confounders, such as differences in demographics, pain, affective distress, catastrophizing, and disability, might affect the discriminatory ability, the tool was reassessed by hierarchical multivariate logistic regression.

Results. Slightly different versions of the FiRST were recommended for use in each Latin American subsample. The FiRST showed acceptable criterion validity and was able to discriminate between fibromyalgia and non-fibromyalgia patients even after controlling for the effect of potential confounders. However, low specificities were observed in samples from Spain and Mexico.

Conclusions. The Spanish version of the FiRST may be used as a screening tool for fibromyalgia in several Latin American subsamples, even in those patients with high scores on potential confounders. In Spain and Mexico, the low specificity of the FiRST suggests, however, that it would be best

used to support a suspected diagnosis of fibromyalgia, rather than to exclude the diagnosis.

Key Words. Fibromyalgia; Diagnosis; Differential; Psychometrics; Questionnaires

Introduction

Fibromyalgia (FM) is a chronic pain disorder that typically affects women and is present worldwide. Despite ongoing research uncovering surprising findings about its pathophysiology, no established biomarker has been found for its diagnosis. Instead, clinical criteria are relied upon to identify and diagnose patients through expert clinical examination, which can preclude efficient diagnosis in primary care [1]. To facilitate the identification of patients with FM, a new set of criteria was proposed [2], revised [3], and further amended [4]. Because the diagnostic criteria require that clinicians must be able to exclude other disorders that might better account for a patient's pain, these approaches typically require a specialist rheumatologic examination that hinders detection of FM in primary care.

The Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) was developed as a screening test by Perrot et al. [5]¹ FiRST, Serge Perrot, Didier Bouhassira, REDAR, 2010. All rights reserved. FiRST contact information and permission for use: MAPI Research Trust, Lyon, France. E-mail: PRO_information@mapi-trust.org; <http://www.mapi-trust.org>. The test aimed to facilitate the identification of patients in primary care with a high probability of having FM, enabling appropriate case selection for detailed rheumatologic examinations. Recently, our group validated the Spanish version of FiRST, demonstrating that the tool could be used to discriminate FM from other chronic pain disorders in a Spanish population [6].

In this study, we aim to assess the transcultural equivalency of the Spanish version of the FiRST and seek to assess its discriminatory ability in different Latin American countries.

Methods

Participants

Consecutive patients from Spain, Argentina, Mexico, Peru, and Ecuador were referred with suspected FM from departments of rheumatology or neurology or from pain clinics. After referral, patients were invited to participate in the study by rheumatologists specializing in FM (AC, OM, LV, CR, and PC). The study centers were the Hospital Clinic of Barcelona (Spain), Hospital Cosme Argerich of Buenos Aires (Argentina), Centro Diagnóstico de la Osteoporosis y Enfermedades Reumáticas (CEDOR) of Lima (Peru), Hospital 2 de Octubre, México DF (Mexico), and Centro de Reumatología de Guayaquil (Ecuador).

Diagnosis was made according to the American College of Rheumatology (ACR) 1990 criteria [1] or by establishing an alternative chronic pain diagnosis according to the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) [7].

We excluded patients who were unable to understand the questionnaires, including those who were illiterate, had a comorbid psychiatric disorder compromising their ability to answer the questionnaires (e.g., schizophrenia or dementia), or were aged < 18 years. Informed consent was obtained prior to further examination of the included patients. Rheumatologists were blinded to the results of the questionnaires when diagnosing patients, and the clinical psychologist in charge of administering the questionnaires was blinded to the medical diagnosis. The study was approved by the relevant clinical research and ethics committees of the participating hospitals.

Sample Size

Given that the study included a logistic regression analysis, the sample size was calculated using Freeman's formula: $[N = 10 * (k + 1)]$, with k being the number of independent variables [8]. In the analysis of divergent validity, a maximum of 13 variables, including the FiRST global score, could potentially be introduced. Thus, the minimum sample size required was 140 patients.

Instruments

As stated in our previous validation study [6], all domains assessed by the FiRST can be influenced by variables unrelated to the diagnosis of FM. For example, differences in pain, affective distress, catastrophizing, and disability might partially explain the differences between patients with and without FM above and beyond the FiRST score. To control for the effects of these variables, the following instruments were selected.

Visual Analog Pain Scale

The intensity of pain was measured with an 11-point visual analog scale (VAS), where 0 represented no pain and 10 represented the maximum pain.

Hospital Anxiety and Depression Scale

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) is a 14-item, self-administered questionnaire comprising two 7-item subscales that assess current anxiety and depressive symptoms [9]. The HADS is a valid screening tool for anxiety and depressive disorders [10], and its content is less affected by the presence of somatic symptomatology compared with other psychopathology questionnaires [11]. The Spanish version of the HADS scale has proven validity and reliability [12].

Pain Catastrophizing Scale

The Pain Catastrophizing Scale (PCS) is a 13-item, self-administered questionnaire that evaluates the overestimation of the noxious and disabling nature of pain [13]. The Spanish version of the PCS has psychometric properties comparable to those of the original version [14].

Stanford Health Assessment Questionnaire-Disability Scale

The Health Assessment Questionnaire (HAQ) assesses functional disability across eight dimensions. A global score is obtained from the mean score across the eight categories, with higher scores indicating greater functional disability. The Spanish version of the HAQ has shown adequate validity and reliability, as well as sensitivity to clinical change [15].

Procedure and Statistical Analysis

Cultural Accuracy Revision

The FiRST was previously translated into Spanish and back-translated into English following international recommendations [6]. The Spanish version of the FiRST was reviewed by native English speakers and bilingual professional Spanish translators from Mexico, Argentina, Peru, Ecuador, and Spain to assure cultural relevance. In the final version, the following additions were made: the word “cansancio” was added to “fatiga” (fatigue) for all countries (item 2), the word “pinchazos” (pins and needles) was replaced by “piquetes” in the Mexican version (item 4), and the word “cefalea” (headache) was replaced by “dolores de cabeza” for all countries (item 5).

Internal Consistency

The internal consistency of the FiRST was assessed by calculating Cronbach’s alpha coefficient.

Criterion Validity

Agreement between the results of the FiRST and those given by the “gold standard” (the medical diagnosis) was assessed at both the item and global score levels. At the item level, the ability of the FiRST to discriminate between patients with and without FM was assessed by comparing the pairwise equality of proportions and by the chi-squared test. The ability of the FiRST global score to serve as a screening tool for FM was assessed by logistic regression analysis.

The accuracy of the FiRST global score was further assessed by calculating the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve and the cut-off points with the highest discriminative ability based on their sensitivity, specificity, and positive and negative

likelihood ratios (LRs). The degree of agreement between the observed diagnoses and those predicted by the FiRST global score cut-off points was further assessed by calculating the kappa coefficient.

Divergent Validity

To assess the ability of the FiRST to discriminate between patients with and without FM by country of origin, and to assess the effect of other potential confounding variables, we compared demographic and clinical variables. Specifically, we used t-tests to compare means, and we used chi-square tests and pairwise tests of the equality of proportions (z-test) with Bonferroni corrections for multiple comparisons of proportions. Pearson’s correlation coefficients between the FiRST global score and the pain intensity (VAS), depression (HADS-D), anxiety (HADS-A), pain catastrophizing (PCS), and functional disability (HAQ) scores were also calculated.

Country of origin, variables with between-group differences, and variables showing a linear relationship with the FiRST global score were considered potential confounders of the criterion validity of the FiRST. The FiRST was then reassessed by hierarchical multivariate logistic regression with manual, forward-entry selection. Country of origin (Spain was used as the reference category), demographics, pain, anxiety and depression, catastrophizing, disability, and the FiRST global score were entered in that order.

Results

In total, 350 patients were included in the study, as follows: Spain, 60 patients with FM and 60 patients with chronic pain (controls); Argentina, 29 patients with FM and 30 controls; Peru, 30 patients with FM and 20 controls; Ecuador, 30 patients with FM and 30 controls; and Mexico, 30 patients with FM and 31 controls. Patients with chronic pain not due to FM were heterogeneous regarding their diagnoses, with a high percentage of arthroses, dorsopathies, and soft tissue disorders (Table 1).

The demographic and clinical characteristics are shown in Table 2. Compared with the control (non-FM) group, patients with FM were mostly younger women who experienced more intense pain, anxiety, depression, and disability and perceived their pain as more noxious and disabling.

Internal Consistency

The internal consistency of the FiRST was acceptable (Cronbach’s alpha = 0.70), suggesting that its items were interdependent and homogeneous. Only the deletion of item 3 (“pain like burns, electric shocks, or cramps”) slightly increased the internal consistency of the FiRST by 0.02 points.

Table 1 Principal medical diagnoses in non-fibromyalgia chronic pain patients

	N (%)
Arthropathies	
Polyarthritis	10
Systemic connective tissue disorders	2
Osteoarthritis	28
Other joint disorders	6.5
Dorsopathies and spinal disorders	
Spinal osteochondrosis	8.3
Spondylopathies	3.8
Other dorsopathies	3.4
Chronic back pain	9.5
Soft tissue disorders	
Synovial and tendon disorders	1.2
Myofascial pain and other soft tissue disorders	9.6
Myositis	4.7
Complex regional pain syndrome	2.4
Polyneuropathies and other disorders of the peripheral nervous system	6.0
Demyelinating diseases of the central nervous system (multiple sclerosis)	3
Chronic fatigue syndrome	1.2

Note: The presence of several comorbidities entails percentages greater than 100%.

Criterion Validity

Responses were significantly different in all FiRST items for patients with and without FM, suggesting that a greater percentage of patients with FM presented with the symptoms measured by the FiRST (Table 2). The logistic regression for the FiRST global score as a single index showed that the model was able to discriminate between patients with FM and controls ($-2 \log$ likelihood = 352.37; chi-square = 132.65, d.f. = 1, $P < 0.01$; Nagelkerke $R^2 = 0.42$). The model showed an appropriate goodness of fit (chi-square = 2.97, d.f. = 4, $P = 0.56$), indicating that the number of predicted and observed patients with FM did not significantly differ. The model showed both an acceptable specificity (75% of controls were correctly classified) and sensitivity (76% of patients with FM were correctly classified).

The calculation of the area under the ROC curve indicated that the predictions of the FiRST global score had appropriate accuracy (area = 0.82 [0.02], $P < 0.01$, 95% CI 0.78 to 0.87) (Figure 1). The calculation of the curve coordinates showed that a cut-off point of 5 had the greatest ability to discriminate between patients with FM and controls (Table 3).

Divergent Validity

Table 2 shows the differences between patients with and without FM. Patients with FM tended to be younger women who reported greater pain intensity on the VAS, felt more anxious and depressed, and presented greater

catastrophic thinking and lower functional capacity. The FiRST global score showed significant linear relationships with age at assessment and pain duration and with scores on the VAS, HADS, PCS, and HAQ (Table 4).

The multivariate logistic regression analysis showed that the FiRST was able to discriminate between FM and controls even after considering the country of origin and the effect of potential confounding variables (Table 5). In the last step of the logistic regression analysis, the FiRST global score explained a significant 8% of uncertainty of the data. Each point increase in the FiRST global score increased the odds of suffering from FM by two points.

Discussion

The results of our study show that the Spanish version of the FiRST was able to differentiate patients with FM from controls with other causes of chronic pain in Spain and different Latin American countries, even after taking into account the effect of potential confounding variables.

The FiRST assesses symptoms that, by definition, are subjective. Therefore, it is essential to consider cultural and linguistic differences in the idiosyncratic expression of those illness states [16]. The Spanish version of the FiRST was found to have acceptable transcultural equivalency at both the denotation and connotation levels, as indicated by the minor adaptations that were necessary after the cultural accuracy revisions. These minor

Table 2 Differences in sociodemographic and clinical characteristics and responses to FiRST

	Non-FM (N = 171) N (%) / mean (SD)	FM (N = 179) N (%) / mean (SD)	Chi-squared/t	df	P
Gender					
Female	157 (92%)	175 (98%)	6.35	1	< 0.05
Male	14 (8%)	4 (2%)			
Age	55.0 (14.8)	47.3 (11.5)	5.42^a	320.32^a	< 0.01^a
Civil Status					
Married	105 (61%)	115 (64%)	16.94	3	< 0.01
Single	27 (16%)	31 (17%)			
Divorced	15 (9%)	28 (16%)			
Widow	24 (14%)	5 (3%)			
Educational level					
Elementary	66 (39%)	55 (31%)	3.13	2	0.21
High School	61 (36%)	65 (36%)			
College	44 (25%)	59 (33%)			
Pain duration (months)	59.4 (85.9)	70.5 (87.9)	-1.19	348	0.23
Tender points	4.1 (3.9)	14.4 (2.6)	-29.12^a	291.41^a	< 0.01^a
Pain VAS (0–10 cm)	5.5 (2.0)	7.5 (1.8)	-9.78	348	< 0.01
HADS					
Depression	6.4 (4.2)	9.8 (4.1)	-7.54	348	< 0.01
Anxiety	7.1 (3.9)	11.6 (4.2)	-10.36	348	< 0.01
PCS	19.9 (12.4)	28.8 (13.4)	-6.49	348	< 0.01
HAQ	0.9 (0.7)	1.1 (0.7)	-2.82	348	< 0.01
FiRST					
Item 1 (Yes)	91 (53%)	161 (90%)	58.52	1	< 0.01
Item 2 (Yes)	107 (63%)	165 (92%)	44.26	1	< 0.01
Item 3 (Yes)	81 (47%)	130 (73%)	23.30	1	< 0.01
Item 4 (Yes)	87 (51%)	157 (88%)	56.19	1	< 0.01
Item 5 (Yes)	64 (37%)	152 (85%)	83.47	1	< 0.01
Item 6 (Yes)	110 (64%)	155 (87%)	23.58	1	< 0.01

^aCorrected for inequality of variances according to Levene's test.

FM = fibromyalgia; FiRST = fibromyalgia rapid screening tool; VAS = visual analog scale; HADS = hospital anxiety and depression scale; PCS = pain catastrophizing scale; HAQ = health assessment questionnaire.

Bold values indicate statistically significant linear relationships.

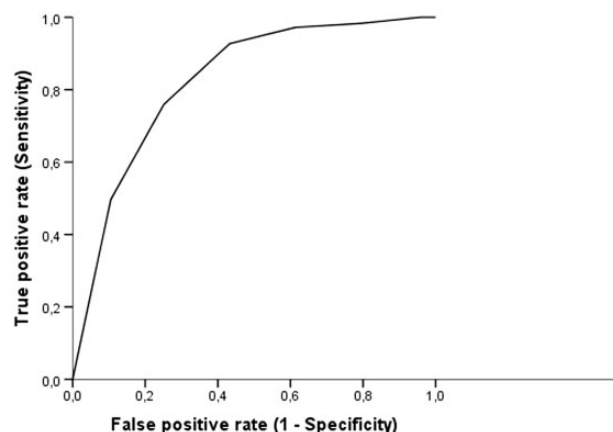


Figure 1 ROC curve for FiRST global score showing its ability to differentiate between fibromyalgia and non-fibromyalgia chronic pain patients.

changes resulted in a slightly different version of the FiRST for use in Latin American countries and a Mexican-specific version for item 4.

The specificity of the FiRST in the present study was higher than that observed previously, when only patients from Spain were included [6]. Differences between control groups might explain these differences. In our previous study, patients were selected only if they had a pain condition that represented a clear differential diagnosis. In the current study, the Latin American samples included cases with regional pain pathology. These painful conditions may be different enough from fibromyalgia to increase the specificity of the FiRST for screening purposes. Thus, further studies using the FiRST in Latin American countries should take this limitation into account.

Pain is expressed with idiosyncratic descriptions and levels of intensity. Consequently, differences in the

Table 3 Discriminatory ability of FiRST and cut-off points by country of origin

Country of origin	Best cut-off point	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio	Kappa (95% CI)
Spain	≥ 5	85	48.3	1.65	0.31	0.33 (0.16 to 0.50)
Argentina	≥ 4	96.6	100	10	0	0.90 (0.79 to 1.00)
Peru	≥ 4	83.3	75	3.33	0.22	0.58 (0.35 to 0.81)
Ecuador	≥ 4	73.3	96.7	2.31	0	0.57 (0.36 to 0.78)
Mexico	≥ 4	80	58.1	1.91	0.16	0.38 (0.15 to 0.61)

CI = confidence interval; FiRST = fibromyalgia rapid screening tool.

Table 4 Correlations between FiRST global score and demographic and clinical variables

	FiRST global score	
	r	p
Age	-0.25	< 0.01
Pain duration (months)	0.20	< 0.01
Pain VAS (0–10 cm)	0.46	< 0.01
HADS		
Depression	0.51	< 0.01
Anxiety	0.58	< 0.01
PCS	0.53	< 0.01
HAQ	0.35	< 0.01

FiRST = fibromyalgia rapid screening tool; VAS, visual analog scale; HADS = hospital anxiety and depression scale; PCS = pain catastrophizing scale; HAQ = health assessment questionnaire.

Bold values indicate statistically significant linear relationships.

expression of pain between patients with and without FM might have affected the ability of the FiRST to differentiate between them. Higher pain duration, for instance, might be accompanied by a more severe clinical presentation that is characterized by the reporting of more symptoms and that potentially increases the FiRST score independently of the actual disorder (FM or another chronic pain disorder). Affective distress and catastrophizing might carry the same confounding effect, such that those with higher PCS and HADS scores might report higher levels of pain, greater disability, and greater interference due to pain. The latter seems especially relevant for the last question of the FiRST, which includes symptoms that potentially relate to depressive states. Finally, patients with FM had demographic variables different from those with chronic pain.

Despite these potential confusion effects, the last step of the multivariate analysis revealed that only age, VAS, and HADS-anxiety had essentially non-significant influences on the differentiation between patients with and without FM when considered together with the FiRST global score. Therefore, our results suggest that neither demographic variables, such as age or civil status, nor

the severity of anxiety, depression, catastrophic thinking, or functional disability were reliable enough to differentiate FM from other chronic pain conditions. Instead, it may be assumed that the FiRST could correctly identify patients with FM regardless of age and civil status, and despite the presence of severe pain, long-lasting pain, affective distress, catastrophizing, or functional disability.

Country of origin could not independently differentiate between patients with and without FM. This finding supports the transcultural validity of the FiRST in Latin American countries. However, country of origin significantly increased the odds of suffering from FM when assessed with the FiRST global score, suggesting an influence on the ability of the FiRST to differentiate patients with FM from controls. For that reason, cut-off points and measures of agreement were recalculated for each country, and the results uncovered the need for different cut-off points for Spain, with lower than acceptable specificities for Spain and Mexico. This finding, which had been observed in our previous validation study [6], again suggests that the FiRST would be best used to support a suspected diagnosis of FM in these countries, rather than to exclude the diagnosis.

The ACR criteria published in 1990 [1] remain the gold standard for the diagnosis of FM. However, the need to facilitate diagnosis by non-specialists is driving the development of new initiatives. Thus, a new set of diagnostic criteria was proposed in 2010 and, following revision in 2011 [3], is being increasingly applied. These new criteria include 19 pain locations and 6 self-reported symptoms (impaired sleep, fatigue, poor cognition, headaches, depression, and abdominal pain). By removing the physical examination of tender points, the new ACR criteria seem to facilitate assessment in primary care settings.

Several studies have been conducted to determine the sensitivity and specificity of the new ACR criteria in different countries. In Canada, they were reported to be 97.4% and 85.2%, respectively [17], while the corresponding values in a Japanese study were 64% and 96% [18]. Other studies with samples from the USA [19], Spain [20], and Iran [21] have found different sensitivity and specificity values. Differences in the results of these studies may be related to the selection of the comparison groups, with higher specificity and lower

Table 5 Discriminatory ability of FIRST by the effect of potential confounder variables

	B	SE	Odds ratio (95% CI)	Change in – 2 log likelihood	Nagelkerke R ²
Step 1				1.86 (<i>P</i> = 0.76)	0.007
Country of origin					
Argentina	–0.03	0.32	0.97 (0.52 to 1.80)		
Peru	0.41	0.34	1.50 (0.77 to 2.93)		
Ecuador	0.00	0.32	1.00 (0.54 to 1.86)		
Mexico	–0.03	0.32	0.97 (0.52 to 1.79)		
Step 2				41.75 (<i>P</i> < 0.01)	0.16
Country of origin					
Argentina	0.04	0.33	1.04 (0.54 to 1.98)		
Peru	0.53	0.37	1.70 (0.82 to 3.50)		
Ecuador	0.35	0.34	1.41 (0.73 to 2.74)		
Mexico	0.72	0.37	2.05 (0.99 to 4.23)		
Gender	1.59	0.61	4.91 (1.49 to 16.14)		
Age	–0.04	0.01	0.96 (0.94 to 0.98)		
Civil status (widow)	–1.24	0.58	1.37 (0.09 to 0.90)		
Step 3				90.62 (<i>P</i> < 0.01)	0.43
Country of origin					
Argentina	0.38	0.41	1.47 (0.66 to 3.26)		
Peru	1.02	0.45	2.76 (1.15 to 6.65)		
Ecuador	0.67	0.41	1.96 (0.89 to 4.37)		
Mexico	0.32	0.45	1.37 (0.57 to 3.31)		
Gender	1.24	0.65	3.45 (0.97 to 12.20)		
Age	–0.05	0.01	0.95 (0.93 to 0.98)		
Civil status (widow)	–1.57	0.64	0.21 (0.06 to 0.72)		
Pain duration	0.00	0.00	1.00 (1.00 to 1.00)		
Pain VAS	0.06	0.01	1.06 (1.05 to 1.08)		
Step 4				35.84 (<i>P</i> < 0.01)	0.51
Country of origin					
Argentina	0.67	0.47	1.95 (0.78 to 4.91)		
Peru	1.33	0.48	3.78 (1.48 to 9.70)		
Ecuador	0.93	0.43	2.53 (1.09 to 5.85)		
Mexico	0.85	0.50	2.33 (0.88 to 6.17)		
Gender	1.29	0.70	3.65 (0.93 to 14.28)		
Age	–0.05	0.01	0.96 (0.93 to 0.98)		
Civil status (widow)	–1.38	0.68	0.25 (0.07 to 0.96)		
Pain duration	0.00	0.00	1.00 (1.00 to 1.00)		
Pain VAS	0.05	0.01	1.05 (1.03 to 1.07)		
HADS—depression	0.04	0.04	1.04 (0.96 to 1.13)		
HADS—anxiety	0.19	0.05	1.21 (1.10 to 1.32)		
Step 5				0.63 (<i>P</i> = 0.43)	0.52
Country of origin					
Argentina	0.61	0.47	1.84 (0.73 to 4.66)		
Peru	1.35	0.48	3.85 (1.49 to 9.90)		
Ecuador	1.03	0.45	2.79 (1.16 to 6.73)		
Mexico	0.78	0.53	2.04 (0.73 to 5.70)		
Gender	1.30	0.70	3.65 (0.92 to 14.45)		
Age	–0.05	0.01	0.96 (0.93 to 0.98)		
Civil status (widow)	–1.41	0.68	0.25 (0.06 to 0.94)		
Pain duration	0.00	0.00	1.00 (1.00 to 1.00)		
Pain VAS	0.05	0.01	1.05 (1.03 to 1.07)		
HADS—depression	0.04	0.04	1.05 (0.96 to 1.14)		
HADS—anxiety	0.21	0.05	1.23 (1.11 to 1.36)		
PCS	–0.01	0.02	0.99 (0.96 to 1.02)		

(continued)

Table 5 Continued

	B	SE	Odds ratio (95% CI)	Change in - 2 log likelihood	Nagelkerke R ²
Step 6				0.40 ($P = 0.53$)	0.52
Country of origin					
Argentina	0.73	0.51	2.07 (0.76 to 5.62)		
Peru	1.48	0.53	4.37 (1.56 to 12.28)		
Ecuador	1.18	0.51	3.24 (1.20 to 8.73)		
Mexico	0.79	0.54	2.20 (0.76 to 6.33)		
Gender	1.31	0.71	3.69 (0.93 to 14.68)		
Age	-0.05	0.01	0.96 (0.93 to 0.98)		
Civil status (widow)	-1.43	0.69	0.24 (0.06 to 0.92)		
Pain duration	0.00	0.00	1.00 (1.00 to 1.00)		
Pain VAS	0.05	0.01	1.05 (1.03 to 1.07)		
HADS—depression	0.04	0.04	1.04 (0.95 to 1.13)		
HADS—anxiety	0.21	0.05	1.24 (1.11 to 1.37)		
PCS	-0.02	0.02	0.99 (0.95 to 1.02)		
HAQ	0.17	0.27	1.19 (0.70 to 2.02)		
Step 7				39.77 ($p < 0.01$)	0.60
Country of origin					
Argentina	1.24	0.59	3.45 (1.08 to 11.01)		
Peru	2.09	0.60	8.05 (2.51 to 25.85)		
Ecuador	1.62	0.56	5.04 (1.68 to 15.17)		
Mexico	1.39	0.60	4.01 (1.23 to 11.10)		
Gender	1.24	0.77	3.46 (0.76 to 15.76)		
Age	-0.04	0.02	0.96 (0.93 to 0.99)		
Civil Status (widow)	-1.43	0.74	0.24 (0.06 to 1.02)		
Pain duration	0.00	0.00	1.00 (1.00 to 1.00)		
Pain VAS	0.04	0.01	1.04 (1.02 to 1.06)		
HADS—depression	0.01	0.05	1.01 (0.92 to 1.11)		
HADS—anxiety	0.16	0.06	1.18 (1.06 to 1.31)		
PCS	-0.03	0.02	0.97 (0.94 to 1.00)		
HAQ	0.01	0.29	1.01 (0.57 to 1.78)		
FIRST	0.79	0.14	2.20 (1.66 to 2.90)		

SE = standard error; CI = confidence interval; HADS = hospital anxiety and depression scale; PCS = pain catastrophizing scale; HAQ = health assessment questionnaire; FiRST = fibromyalgia rapid screening tool; VAS, visual analog scale.

sensitivity obtained when FM is compared to regional painful pathologies or healthy populations. The FiRST might be a reliable instrument for differentiating these populations in the initial clinical assessment. However, the ACR 2010 criteria require that pain not be better explained by other conditions. The assessment of this criterion still requires sufficient knowledge for the assessment of other musculoskeletal diseases or neurological conditions. The alternative criteria developed by Bennet et al. [4] classify FM by 28 pain locations and 10 self-reported symptoms. Importantly, this does not exclude a diagnosis of FM in patients with other pain disorders and retains appropriate sensitivity and specificity.

The need for an instrument to facilitate the accurate identification of patients with FM is driving the development of other rapid assessment tools, including the Fibromyalgia Diagnostic Screen [22] and the FibroDetect [23]. However, neither tool has been validated in

Spanish populations. Meanwhile, the Spanish version of the FiRST is able, in an average of 3 minutes, to differentiate patients with FM from those with non-FM chronic pain in Spain and several Latin American countries. Moreover, the tool has acceptable sensitivity and moderate specificity, making it an appropriate screening tool that is especially useful in primary care settings.

Acknowledgments

Drs. Collado, Messina, Clark, and Vidal belong to the research group CLADEF (Consortio Latinoamericano para el Estudio de la Fibromialgia).

References

- 1 Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for

- the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160–72.
- 2 Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62:600–10.
 - 3 Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011;38:1113–22.
 - 4 Bennett RM, Friend R, Marcus D, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: Validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res* 2014;66:1364–73.
 - 5 Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J. Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST). *Pain* 2010;150:250–6.
 - 6 Torres X, Collado A, Gomez E, et al. The Spanish version of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool: Translation, validity and reliability. *Rheumatology* 2013;52:2283–91.
 - 7 World Health Organization. ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Tenth Revision, 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2004.
 - 8 Freeman D. *Applied Categorical Data Analysis*. New York: Marcel Dekker; 1987.
 - 9 Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70.
 - 10 Wilkinson MJ, Barczak P. Psychiatric screening in general practice: Comparison of the general health questionnaire and the hospital anxiety depression scale. *J R Coll Gen Pract* 1988;38:311–3.
 - 11 Snaith RP. The concepts of mild depression. *Br J Psychiatry* 1987;150:387–93.
 - 12 Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, et al. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25:277–83.
 - 13 Sullivan M, Bishop S, Pivik J. The pain catastrophizing scale: Development and validation. *Psychol Assess* 1995;7:524–32.
 - 14 Garcia CJ, Rodero B, Alda M, et al. Validation of the Spanish version of the Pain Catastrophizing Scale in fibromyalgia. *Med Clin* 2008;131:487–92.
 - 15 Esteve-Vives J, Battle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: Reliability, validity and transcultural equivalency. Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol* 1993;20:2116–22.
 - 16 Hunt SM. Cross-cultural comparability of quality of life measures. *Drug Inf J* 1993;27:395–400.
 - 17 Ferrari R, Russell AS. A questionnaire using the modified 2010 American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia: Specificity and sensitivity in clinical practice. *J Rheumatol* 2013;40:1590–5.
 - 18 Usui C, Hatta K, Aratani S, et al. The Japanese version of the 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and the Fibromyalgia Symptom Scale: Reliability and validity. *Mod Rheumatol* 2012;22:40–4.
 - 19 Marcus DA, Bernstein C, Albrecht KL. Brief, self-report fibromyalgia screener evaluated in a sample of chronic pain patients. *Pain Med* 2013;14:730–5.
 - 20 Segura-Jimenez V, Aparicio VA, Álvarez-Gallardo IC, et al. Validation of the modified 2010 American College of Rheumatology diagnostic criteria for fibromyalgia in a Spanish population. *Rheumatology* 2014;53:1803–11.
 - 21 Bidari A, Hassanzadeh M, Ghavidel PB, et al. Validation of the 2010 American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia in an Iranian population. *Rheumatol Int* 2013;33:2999–3007.
 - 22 Martin SA, Coon CD, McLeod LD, Chandran A, Arnold LM. Evaluation of the fibromyalgia diagnostic screen in clinical practice. *J Eval Clin Pract* 2014;20:158–65.
 - 23 Baron R, Perrot S, Guillemin I, et al. Improving the primary care physicians' decision making for fibromyalgia in clinical practice: Development and validation of the Fibromyalgia Detection (FibroDetect(R)) screening tool. *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:128.

ESTUDI 3

The Symptom Checklist-Revised (SCL-90-R) is Able to Discriminate Between Simulation and Fibromyalgia.

Torres X¹, Bailles E, Collado A, Taberner J, Gutierrez F, Peri JM, Arias A, Fullana MA, Valdes M.

J Clin Psychol. 2010;66(7):774-90.
doi: 10.1002/jclp.20698.

¹Corresponding author.

The Symptom Checklist-Revised (SCL-90-R) is Able to Discriminate Between Simulation and Fibromyalgia



Xavier Torres and Eva Bailles

*Clinical Psychology Service. Institut Clínic de Neurociències,
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona*



Antonio Collado

*Rheumatology Service. Institut Clínic del Aparato Locomotor.
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona*



Joan Taberner

*Department of Psychological Medicine. Faculty of Medicine.
Universitat Autònoma de Barcelona and Mental Health Area,
Service of Adult Psychiatry, Althaia Health Network,
Barcelona*



Fernando Gutierrez and Josep-Maria Peri

*Clinical Psychology Service. Institut Clínic de Neurociències,
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona*



Anna Arias

*Rheumatology Service. Institut Clínic del Aparato Locomotor.
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona*



Miquel-Angel Fullana

*Department of Psychological Medicine. Faculty of Medicine.
Universitat Autònoma de Barcelona*



Manuel Valdes

Psychiatry Service. Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

This study assessed the ability of the Symptom Checklist-Revised (SCL-90-R) to discriminate between two groups of fibromyalgia patients (those who were about to begin a treatment including the explicit aim of returning to work and those who were initiating a legal procedure to obtain permanent disability compensation) and two groups of healthy volunteers (medical students and psychology graduates), who were asked to produce a symptomatic resemblance to a chronic pain disorder. Logistic regression analyses were applied to the SCL-90-R subscales and individual probabilistic indices of simulation were calculated. Results showed that the SCL-90-R was able to discriminate between healthy subjects and both groups of patients with a high sensitivity and specificity. The individual indices of simulation, which might be more useful in clinical practice than the comparison of the SCL-90-R profiles, also showed an appropriate level of accuracy. © 2010 Wiley Periodicals, Inc. *J Clin Psychol*: 66:774–790, 2010.

Keywords: fibromyalgia; disease prestige; simulation; stigma; health-care decisions; symptom checklist

Introduction

Fibromyalgia is a chronic disorder characterized by widespread pain and increased tenderness on palpation in at least 11 of 18 tender point sites. Although its etiology remains unknown, a number of findings suggest that fibromyalgia patients suffer of pain hypersensitivity due to a sensitization of the central nociceptive system (Gracely, Petzke, Wolf, & Clauw, 2002; Williams & Gracely, 2006). Several studies suggest that fibromyalgia can be differentiated from major depressive disorder (Pae et al., 2008), borderline personality disorder (Jochims, Ludascher, Bohus, Treede, & Schmahl, 2006), and somatoform disorder (Arnold et al., 2008; Hauser, Bernardy, & Arnold, 2006). However, many members of the medical community feel skeptical about the nosologic status of fibromyalgia because of the following reasons: (a) its key features seem to exist as a continuum in both general and clinical populations, (b) the lack of abnormalities on physical examination and the absence of objective diagnostic tests (Goldenberg, 1995; Wolfe, 2009), and (c) the demographic and clinical characteristics of fibromyalgia patients seem to be quite similar to those observed in other medically unexplained syndromes, such as the chronic fatigue syndrome and the multiple chemical sensitivity (Buchwald & Garrity, 1994; Deary, Chalder, & Sharpe, 2007).

Correspondence concerning this article should be addressed to: Xavier Torres, Psychology Service, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain; e-mail: xtorres@clinic.ub.es

Fibromyalgia continues, then, to be somewhat discredited in terms of its nosological legitimacy (Wolfe, 1997), and it is often considered to be a low prestige illness; indeed, it has been rated as the least prestigious among a list of 38 diseases by senior physicians, general practitioners, and final-year medical students (Album & Westin, 2008). According to Album and Westin, fibromyalgia lacks several of the characteristics on which the prestige of an illness depends. It is a disease of chronic course and low lethality that mainly affects women; furthermore, it lacks diagnostic signs and a well-defined aetiology, its therapeutic response is moderate, and its treatment does not require sophisticated medical technology. Finally, it is quite common for there to be notable differences between the physician's understanding of the illness and that of the patient.

The discrediting of a disease may affect any healthcare or administrative decisions (Martin & Singer, 2003), and it can be especially relevant in those situations where decisions about compensation for disability must be made. Indeed, the suspicion that symptoms are simulated or exaggerated seems to be present in as many as 25%–40% of cases of disability claims due to chronic pain (Gervais et al., 2001; Mittenberg, Patton, Canyock, & Condit, 2002). Given the way in which fibromyalgia is discredited in some healthcare settings and the scarcity of conclusive data about the best method for discriminating between those who genuinely suffer from fibromyalgia and those who do not, there is a clear need for valid assessment instruments or indices (Smythe, 2000).

Research aimed at discriminating between fibromyalgia and malingering has mainly relied on the application of fibromyalgia diagnostic criteria (mostly the count of tender points), the neuropsychological assessment of the cognitive disturbances reported by patients, the observation of pain behavior, and the assessment of the psychopathology associated with fibromyalgia syndrome.

Studies based on the count of tender points have obtained an appropriate specificity, but lack sensitivity (Khostanteen, Tunks, Goldsmith, & Ennis, 2000; Smythe, Gladman, Mader, Peloso, & bu-Shakra, 1997). Research evaluating the validity of neuropsychological symptoms reported by patients suggests a greater subjective disturbance rather than an objective deterioration of cognitive abilities (Leavitt & Katz, 2006; Suhr, 2003); however, this research does not distinguish between pure simulators and fibromyalgia patients. The results of studies based on the observation of pain behavior suggest that the behaviors that discriminate between malingerers and patients might be grouped into the category of “inconsistencies” (Keefe & Block, 1982; Smythe et al.). Unfortunately, the definition of an inconsistency requires the previous establishment of a “consistent” referent, and hence, we are once again faced with the question of the validity of subjective responses of the patient during the medical evaluation.

Studies that seek to detect malingering of chronic pain on the basis of the psychometric assessment of psychopathology assess the typical psychological response of an individual to a medical condition and compare this response to those claimed by both the individuals who do not suffer the condition and the chronic pain patients. Many of these studies have applied the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI and MMPI-II; Arbisi & Butcher, 2004; Bianchini, Etherton, Greve, Heinly, & Meyers, 2008), and their results suggest that its validity scales may contribute to the detection of the malingering of chronic pain by providing information about the approach of the individuals to the evaluation and the accuracy of their symptom report. Unfortunately, the two versions of the MMPI require a prolonged administration that impedes their clinical application. Also, it

has been suggested that using the elevations in some MMPI scales (for instance, the Hypochondriasis and Hysteria scales) as indications of malingering or exaggeration may be confounded by their dependency on the presence or absence of pain at the moment of the assessment (Sherman, Camfield, & Arena, 1995). Also, caution has been recommended when using the scales specifically derived from the MMPI-II for identifying malingering (for instance, the "Fake Bad Scale") because of the following reasons: (a) they seem to be more related to the MMPI scales assessing somatic complaints (for instance the above mentioned Hypochondriasis and Hysteria scales) than to the MMPI standard validity scales; (b) because compared with men, these scales classify almost twice as many women as malingerers (what could be specially problematic in diseases, like fibromyalgia, mainly suffered by women); and (c) because they produce a rate of false-positives excessively high (Arbisi & Butcher; Butcher, Arbisi, Atlis, & McNulty, 2003).

A proposed alternative to the MMPI is the Derogatis Symptom Checklist (SCL-90-R), which is a self-report checklist that comprises 90 items, each describing a physical or psychological symptom. Although originally designed for psychiatric screening, the SCL-90-R has been suggested as an appropriate and clinically useful tool for use with chronic pain patients, because it reports important psychopathological information despite its brevity. The results obtained in the studies of chronic pain suggest that chronic pain patients show a specific profile characterized by higher scores on the Somatization, Obsessive-Compulsive, and Depressive scales (Kinney, Gatchel, & Mayer, 1991; Monsen & Havik, 2001).

Two previous studies have assessed the ability of the SCL-90-R to detect simulation in the context of a pain disorder. Wallis and Bogduk showed that the group of pain patients obtained the typical profile with high scores on the Somatization, Obsessive-Compulsive, and Depressive scales, while the simulators produced an undifferentiated profile with higher scores on all scales (Wallis & Bogduk, 1996). McGuire and Shores compared the SCL-90-R profiles of a group of chronic pain patients with a group of undergraduate psychology students who were asked to simulate a pain problem. The results showed that simulators also overestimated the degree of psychopathology suffered by chronic pain patients, with all clinical scales exceeding a T score of 70 (McGuire & Shores, 2001). In addition, low specificity was observed for the cutoff point originally proposed by Derogatis for the Positive Symptom Total scale (PST) as indication of malingering (50 for males and 60 for females yielded a specificity of 32% and 44%, respectively). Accordingly, it was recommended that it be increased to 77 for males and 84 for females. To the best of our knowledge, the ability of the SCL-90-R to identify simulation in fibromyalgia has not yet been tested.

Accordingly, the objective of the present study was to evaluate, in an exploratory approach, the ability of the SCL-90-R to discriminate between fibromyalgia patients and healthy volunteers who were asked to produce a symptomatic resemblance to a chronic pain disorder. We expected that both the PST and the differences in the SCL-90-R profile would allow distinguishing between simulators and patients.

Method

Participants and Procedures

To be as inclusive as possible, two groups of fibromyalgia patients and a third group of simulators were recruited, as follows.

Group 1. Seventy-one Spanish outpatients with fibromyalgia were consecutively referred from the rheumatology service to the fibromyalgia multidisciplinary unit of the same hospital. The rheumatologist of the multidisciplinary unit reassessed all patients and confirmed the diagnosis of fibromyalgia according to the 1990 American College of Rheumatology Criteria for Fibromyalgia (Wolfe et al., 1990). All patients were on sick leave because of fibromyalgia, but none of them had initiated any type of procedure to obtain compensation for permanent disability. They were all about to begin a multidisciplinary treatment that had been previously described (Collado et al., 2001), which included the explicit aim of returning to work. All patients completed the SCL-90-R as part of the routine multidisciplinary assessment at the fibromyalgia unit.

Group 2. Sixty-two Spanish fibromyalgia patients completed the SCL-90-R as part of a private multidisciplinary assessment to obtain an expert diagnostic report in support of an already-initiated legal process aimed at obtaining compensation for disability. The same rheumatologist of the multidisciplinary unit assessed all patients and confirmed the diagnosis according to the above-mentioned diagnostic criteria.

To ascertain the medical diagnostic, those patients (in both Groups 1 and 2) with a diagnostic referral of fibromyalgia that was not further confirmed by the rheumatologist of the multidisciplinary unit were not included in the study.

Group 3. This group included two types of simulators: 34 Spanish medical students enrolled in a medical psychology course and 30 Spanish psychology graduates who were preparing for their entrance examination for postgraduate training in clinical psychology. All these subjects completed the SCL-90-R after being asked to simulate a widespread chronic pain disorder with the intention of obtaining compensation for disability; they followed a set of response instructions adapted from a previous study (McGuire et al., 2001; Table 1). Although the instructions permitted the exaggeration of pain, if present, none of them reported pain at the time of the simulation task or had a history of chronic pain or disability claims.

Table 1
Response Instructions for the Malingering Group

General instructions
We would like you to imagine that you are attending an assessment appointment regarding a disability claim due to generalized chronic pain
Although we know that you are not actually affected by any pain disorder, we would like you to behave <i>as if</i> you really did suffer from generalized chronic pain
If, by some coincidence, you do have a real problem with pain, try to exaggerate its severity
We will now ask you to complete a questionnaire. Please respond in such a way that you try to convince us that you really suffer from a disabling problem with chronic pain. However, please bear in mind that <i>you should respond in a convincing way, without raising suspicions about the truthfulness of your answers</i>
Remember that if you are able to convince us that you suffer from a pain disorder you are much more likely to be awarded a disability pension due to chronic pain
Thank you for your help!

Note. Original in Spanish, adapted from "Simulated pain on the Symptom Checklist 90-Revised," by McGuire and Shores (2001), *Journal of Clinical Psychology*, 57, 1589–1596.

Measures

Derogatis Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R). The SCL-90-R is a self-administered questionnaire that has been validated in a Spanish population (De las Cuevas & González de Rivera-Revuelta, 1992; González de Rivera-Revuelta, De las Cuevas, Rodríguez-Abuín, & Rodríguez-Pulido, 2002) and comprises 90 items that assess psychopathological or somatic disturbances on a 4-point scale ranging from 0 (*absence of the symptom*) to 4 (*maximum disturbance*). The 90 items are grouped into nine scales: Somatic Symptoms, Obsessive-Compulsive Symptoms, Interpersonal Sensitivity (discomfort and inhibition in interpersonal relationships), Depressive Symptoms, Anxiety Symptoms, Hostility, Phobic Anxiety, Paranoid Ideation, and Psychoticism (schizoid and schizotypal ideation, and feelings of social isolation or disaffection). A Global Severity Index may also be calculated. Although the SCL-90-R does not include validity indices designed to detect malingering, Derogatis has suggested that response sincerity may be implied from the scores of two indices: the Positive Symptom Distress Index (PSDI), which is designed to measure the intensity of symptoms and may provide information about the tendency to maximize or minimize responses, and the Positive Symptom Total (PST), which, in the Spanish version, would be suggestive of an attempt to exaggerate the pathology if a score above 50 is obtained in a male patient or if a score above 60 is observed in a female patient (Derogatis, 2002).

Statistical Analysis

Demographic and clinical variables for fibromyalgia patients beginning multidisciplinary treatment and those consulting for expert evaluation were compared by means of parametric and non-parametric tests for comparison of means (*t* test, Mann-Whitney *U*) and comparison of proportions (χ^2) between independent groups.

The scores obtained by the two groups of fibromyalgia patients and the group of simulators on the SCL-90-R scales were compared by an analysis of variance (ANOVA) with post hoc comparisons using a *t* test with the Bonferroni correction for multiple comparisons.

Given that the study sought to predict a dichotomous variable (Patient/Simulator), a logistic regression analysis was applied. This analysis of data included the following four phases.

In the first phase, we assessed the ability of the PST, as a single index, to discriminate among patients from Groups 1 and 2 and the simulators from Group 3.

In the second phase, we evaluated the ability of the SCL-90-R scales to discriminate between patients who were about to begin multidisciplinary treatment (Group 1) and the simulators from Group 3. To obtain the best model for all the possible equations, the following procedures were applied (Domenech, 2004).

In a first step, univariate logistic regressions for each scale of the SCL-90-R were calculated. To not be too stringent and exclude important variables from the model, we decided to follow the recommendations of Hosmer and Lemeshow (2000) and accept a statistical significance of 0.25 as a cutoff point. Accordingly, every variable that reached a statistical significance equal to or inferior to 0.25 (in this preliminary analysis) was selected as a potential predictor for the subsequent analysis. Taking into account that the validity indices PSDI and PST of the SCL-90-R assess mean symptom intensity and symptom diversity by combining the scores of the scales of the SCL-90-R, its inclusion in the logistic models with the SCL-90-R clinical variables might produce collinearity problems that could lead to a misleading

inflation of the regression coefficients. Therefore, the PST and the PSDI scales were not included in this analysis. The same applies to the Global Severity Index.

In a second step, the potential predictive variables were analysed by multivariate logistic regression using a stepwise, forward entry selection method with inclusion determined by increment in likelihood ratio ($-2 \log$ likelihood). In logistic regression, the likelihood ratio test is used to compare the fit (that is, the estimation of unknown parameters based on known outcomes) of two or more models, one of which is nested within the other. The multivariate logistic regression analyses calculate regression coefficients (B) for every independent variable (or predictor variable or risk factor), which describe the size of the contribution of the independent variable to the probability of an outcome (dependent variable). In our study, this outcome was pertaining to the group of simulators. A positive regression coefficient would mean that that independent variable (in our study, a subscale of the SCL-90-R) increases the probability of pertaining to the group of simulators, while a negative regression coefficient would mean that that independent variable decreases the probability of pertaining to the group of simulators.

In logistic regressions the measure of the effect size, describing the strength of the association between a binary dependent variable and more than one independent variable, is expressed by a conditional odds ratio ($\exp(b)$ or odds ratio), which is an estimate of the odds ratio between the dependent variable and the independent variable when the values of the rest of independent variables are held fixed.

The Nagelkerke *R*-squared statistic, which adjusts its scale to cover the range from 0 to 1, was calculated for every model to estimate the proportion of uncertainty of the dependent variable (being a patient or a simulator) explained by the model (Domenech, 2004).

The goodness of fit, according to the Hosmer and Lemeshow test, and the reliability and accuracy of each model were analysed to obtain the best predictive equation.

In a third phase, the same procedure was applied to the scores of fibromyalgia patients who were in a legal process of compensation for disability (Group 2) and the simulators from Group 3, with the aim of verifying the discriminatory ability of the SCL-90-R in a different subtype of patients.

In the fourth phase, the value of the logistic equation defined by the previous models was calculated for every subject to obtain an individual probabilistic index that showed the probability that every individual was a simulator according to the predictions of the model. The accuracy of this index for discriminating between patients and simulators was assessed by calculating the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. Finally, the cutoff points for the individual probabilistic indices with a higher discriminative ability were calculated. To assess the precision of these indices, their sensitivity, specificity, positive likelihood ratio (LR), and negative LR were calculated. In our study, the positive likelihood ratio would estimate the increase in the probability of simulation if the individual probabilistic index is above the cutoff point. The negative likelihood ratio would reflect the decrease in the probability of simulation if the individual probabilistic index is below the cutoff point (Steurer, Fischer, Bachmann, Koller, & ter, 2002).

Results

Table 2 shows the demographic and clinical characteristics of each group. Significant differences were observed between the groups of patients in their age, $t(131) = -4.10$,

Table 2
Demographic and Clinical Characteristics of the Groups of Patients and Malingers

	Mean (SD)/n(%)		
	Group 1 (n = 71)	Group 2 (n = 62)	Group 3 (n = 64)
Gender			
Female	67 (94.3%)	59 (95.2%)	53 (82.8%)
Male	4 (5.7%)	3 (4.8%)	11 (17.2%)
Age	42.8 (9.2)	48.8 (7.2)	22.4 (3.3)
Marital status			
Married	52 (72.9%)	51 (82%)	0 (0%)
Single	10 (14.3%)	3 (4.9%)	64 (100%)
Divorced	7 (10.0%)	7 (11.5%)	0 (0%)
Widowed	2 (2.9%)	1 (1.6%)	0 (0%)
Academic level			
Primary studies	23 (32.4%)	45 (72.6%)	0 (0%)
High school	37 (52.1%)	12 (19.4%)	0 (0%)
University	11 (15.5%)	5 (8%)	64 (100%)
Pain intensity (VAS 0–10 cm)	7.6 (1.5)	8.7 (1.0)	
Pain duration (months)	99.1 (86.4)	107.2 (86.7)	

Note. SD = standard deviation; Group 1 = fibromyalgia patients who were about to initiate a multidisciplinary treatment; Group 2 = fibromyalgia patients who had initiated legal process aimed at obtaining compensation for disability; Group 3 = simulators (medical students and psychology graduates); VAS = visual analogue scale.

$p < .001$, their educational level, $\chi^2(2, N = 133) = 20.24, p < .001$, and the intensity of pain, $t(133) = -3.11, p = .003$. Nonsignificant differences between groups were observed for the gender of patients, $\chi^2(1, N = 133) = 0.05, p = .82$, their marital status, $\chi^2(1, N = 133) = 3.51, p = .32$, and the duration of pain, $U = 1640.50, p = .49$.

Significant differences between the three groups were observed for scores on the Obsessive-Compulsive scale (lower in the simulation group), the Hostility scale (higher in the simulation group), the Psychoticism scale (higher in the simulation group relative to the group of patients involved in disability claim process), the PST scale (higher in the simulation group relative to the group of fibromyalgia patients who were about to begin a multidisciplinary treatment), and the PSDI scale (higher in the group of patients involved in a disability claim process relative to simulators; Table 3).

The logistic regression for the PST as a single index showed that the model was able to discriminate significantly between patients who were about to initiate multidisciplinary treatment and the simulators from Group 3, $-2 \log \text{likelihood} = 179.91; \chi^2(1, N = 135) = 6.88, p = .009$; Nagelkerke $R^2 = .07$. However, the model showed a low goodness of fit, $\chi^2(8, N = 135) = 14.12, p = .08$, which was further confirmed by a low percentage of patients correctly classified (52%) and a low percentage of simulators correctly classified (68%), both far below the 75% considered as acceptable (Domenech, 2004). The results observed as regards the ability of the PST to differentiate between patients in a legal process of compensation for disability and the simulators from Group 3 showed that the model was unable to discriminate significantly between the two groups, $-2 \log \text{likelihood} = 171.11; \chi^2(1, N = 126) = 3.53, p = .06$; Nagelkerke $R^2 = 0.04$, and showed not only an inadequate goodness of fit, $\chi^2(8, N = 126) = 9.90, p = .27$, but also poor percentages of patients correctly classified (64%) and simulators correctly classified (52%).

Table 3
Differences Between Groups on the SCL-90-R Scales with Post Hoc Analyses, and Exploratory Analyses of Each SCL-90-R Scale

ANOVA	Univariate logistic regressions										
	Mean (SD)			Group 1 versus Group 3			Group 2 versus Group 3			p	
	Group 1	Group 2	Group 3	F	p	χ^2	df	p	χ^2		df
Somatization	2.54 (0.66)	2.73 (0.68)	2.63 (0.68)	1.22	.30	0.57	1	.45	0.64	1	.42
Obsessive-compulsive	2.33 (0.98)	2.58 (0.84)	1.72 (0.84)	15.66	<.001	14.28	1	<.001	28.67	1	<.001
Interpersonal sensitivity	1.43 (0.85)	1.34 (0.86)	1.57 (0.95)	1.02	.36	0.78	1	.38	1.92	1	.17
Depression	2.38 (0.86)	2.50 (0.75)	2.45 (0.82)	0.32	.73	0.21	1	.65	0.11	1	.74
Anxiety	1.68 (0.92)	1.80 (0.92)	1.77 (0.79)	0.34	.71	0.39	1	.53	0.03	1	.86
Hostility	1.23 (0.85)	1.15 (0.84)	1.69 (0.99)	6.75	.001	8.26	1	.004	10.37	1	.001
Phobic anxiety	1.06 (1.03)	1.43 (1.08)	1.29 (0.80)	2.42	.09	2.12	1	.15	0.65	1	.42
Paranoid ideation	1.22 (0.95)	1.17 (0.86)	1.18 (0.98)	0.05	.95	0.04	1	.84	0.01	1	.92
Psychoticism	0.90 (0.74)	0.87 (0.60)	1.19 (0.75)	3.98	.02	4.92	1	.03	6.74	1	.009
Global Severity Index	1.76 (0.70)	1.89 (0.71)	1.85 (0.67)	0.54	.58	0.51	1	.47	0.10	1	.76
Positive Symptom Distress Index (PSDI)	2.57 (0.48)	2.70 (0.49)	2.42 (0.40)	5.52	.005	3.45	1	.06	11.23	1	.001
Positive Symptom Total (PST)	59.28 (16.81)	61.69 (14.33)	66.98 (17.08)	3.95	.02	6.88	1	.009	3.53	1	.06

Note. SCL = Symptom Checklist; ANOVA = analysis of variance; SD = standard deviation; df = degree of freedom; Group 1 = fibromyalgia patients who were about to initiate a multidisciplinary treatment; Group 2 = fibromyalgia patients who had initiated legal process aimed at obtaining compensation for disability; Group 3 = simulators (medical students and psychology graduates). Variables in bold were below the screening criterion and, thus, selected as potential predictors for the multivariate logistic regressions.

Table 4
 Logistic Regression Coefficients for the Models Discriminating Between Fibromyalgia Patients who were About to Begin a Multidisciplinary Treatment and Malingerers

	B	SE	Odds ratio (95% CI)	Change in $-2 \log$ likelihood
Step 1				
OC	-0.72	0.20	0.49 (0.33 to 0.72)	14.28 ($p < .001$)
Step 2				
OC	-2.34	0.44	0.10 (0.04 to 0.23)	50.88 ($p < .001$)
PSY	2.66	0.53	14.26 (5.03 to 40.46)	41.52 ($p < .001$)
Step 3				
OC	-3.14	0.59	0.04 (0.014 to 0.14)	62.88 ($p < .001$)
HOS	1.29	0.36	3.61 (1.78 to 7.34)	15.72 ($p = .001$)
PSY	2.51	0.60	12.36 (3.80 to 40.17)	24.73 ($p < .001$)
Step 4				
OC	-3.57	0.65	0.03 (0.008 to 0.10)	68.98 ($p < .001$)
HOS	1.25	0.37	3.47 (1.68 to 7.18)	13.85 ($p = .001$)
PHO	0.96	0.41	2.62 (1.17 to 5.84)	6.23 ($p = .013$)
PSY	2.13	0.62	8.39 (2.49 to 28.34)	14.92 ($p < .001$)

SE = standard error; CI = confidence interval; OC = Obsessive-Compulsive Symptoms Scale; HOS = Hostility Scale; PHO = Phobic Anxiety Scale; PSY = Psychoticism Scale.

The exploratory logistic regression applied to each scale of the SCL-90-R showed that the models including the scales assessing Obsessive-Compulsive symptoms, Hostility, Phobic Anxiety, and Psychoticism reached statistical significance below the previously defined cutoff point (Table 3).

These subscales were considered potentially able to discriminate between the fibromyalgia patients who were about to begin a multidisciplinary treatment and the simulators, and, thus, they were assessed by a multivariate logistic regression (Table 4). The final model included the Obsessive-Compulsive, Hostility, Phobic Anxiety, and Psychoticism scales. The model was significantly able to discriminate between patients and simulators, $-2 \log$ likelihood = 109.04; $\chi^2(4, N = 135) = 77.74, p < .001$; Nagelkerke $R^2 = 0.58$, and the goodness of fit was adequate, $\chi^2(8, N = 135) = 8.43, p = .39$, thus, indicating that the number of simulators observed did not significantly differ from the number of simulators predicted by the model. The model showed adequate percentages of patients correctly classified (82%) and simulators correctly classified (84%), conveying a global classification accuracy of 83%.

The area under the ROC curve showed that the individual index calculated from the logistic equation showed an appropriate level of accuracy, area = 0.89 (0.03), $p < .001$; confidence interval (CI) 95%, 0.84 to 0.95. The calculation of the curve coordinates showed that the cutoff point with the greatest ability to discriminate between the fibromyalgia patients who were about to begin a multidisciplinary treatment and the simulators was 0.024 (sensitivity = 0.91; 1-specificity = 0.20; positive LR = 4.55; negative LR = 0.11; Fig. 1).

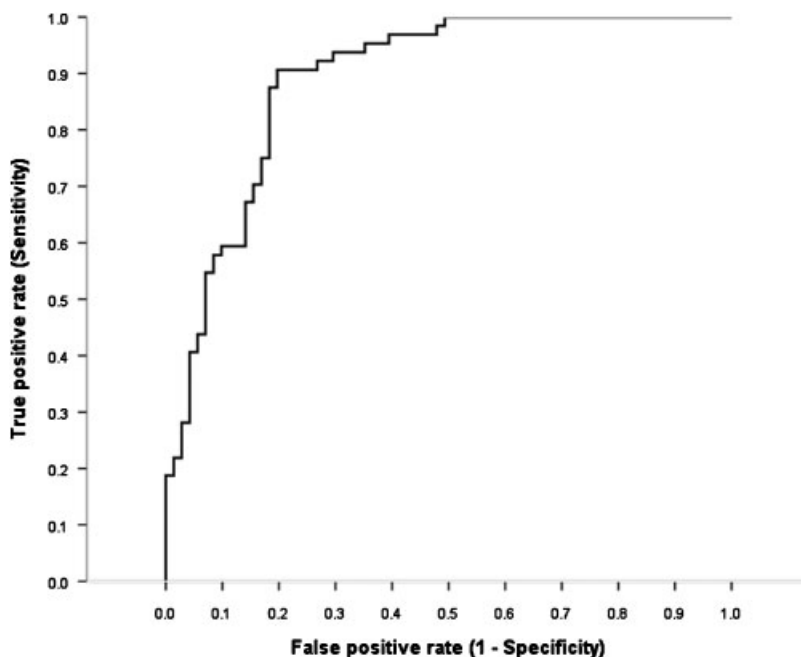


Figure 1. ROC curve for the discrimination index between fibromyalgia patients who were about to initiate multidisciplinary treatment (Group 1) and malingers (Group 3).

Table 5

Logistic Regression Coefficients for the Models Discriminating Between Fibromyalgia Patients Consulting for Expert Assessment as Part of a Permanent Disability Claim and Malingers

	B	SE	Odds ratio (95% CI)	Change in -2 log likelihood
Step 1				
OC	-1.15	0.24	0.32 (0.20 to 0.51)	28.67 ($p < .001$)
Step 2				
OC	-3.35	0.61	0.04 (0.01 to 0.12)	76.44 ($p < .001$)
HOS	2.86	0.55	17.47 (5.93 to 51.44)	58.13 ($p < .001$)

Note. SE = standard error; CI = confidence interval; OC = Obsessive-Compulsive Symptoms Scale; HOS = Hostility Scale.

The scales considered as potentially able to discriminate between simulators and fibromyalgia patients consulting for expert assessment as part of a permanent disability claim (Table 3) were assessed by a multivariate analysis of logistic regression (Table 5). The final model included the scales assessing Obsessive-Compulsive symptoms and Hostility. The model was significantly able to discriminate between simulators and patients, -2 log likelihood = 87.84; $\chi^2(2, N = 126) = 86.80$, $p < .001$; Nagelkerke $R^2 = 0.66$, and showed an appropriate goodness of fit, $\chi^2(8, N = 126) = 5.02$, $p = .76$; it also obtained appropriate percentages of patients correctly classified (86%) and simulators correctly classified (84%), thus, showing a global classification accuracy of 85%.

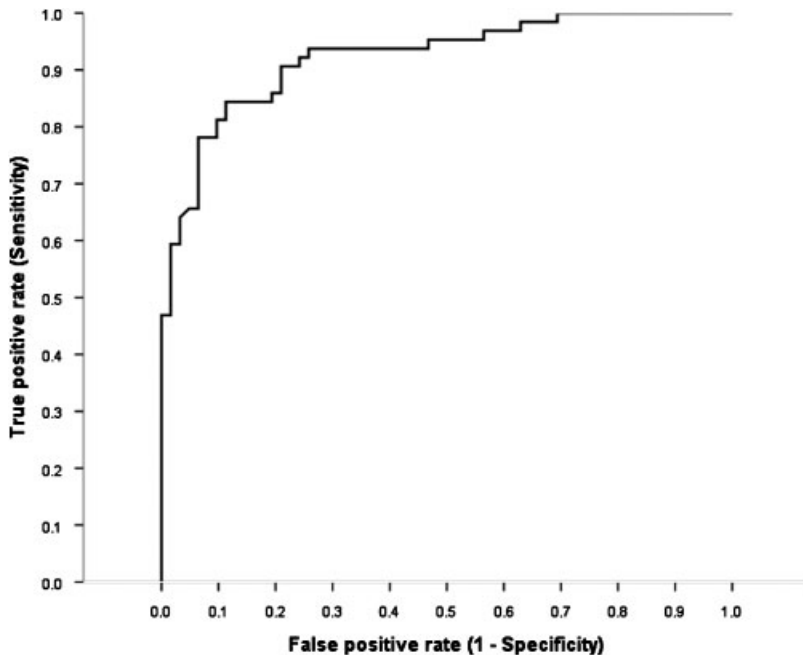


Figure 2. ROC curve for the discrimination index between fibromyalgia patients who were in a legal process aimed at obtaining compensation for disability (Group 2) and malingeringers (Group 3).

The individual index calculated from the logistic equation showed a right level of accuracy according to the area under the ROC curve, area = 0.92 (0.02), $p < .001$; CI 95%, 0.88 to 0.97. The best cutoff point for the individual index according to the calculated curve coordinates was 0.001 (sensitivity = 0.91; 1-specificity = 0.21; positive LR = 4.33; negative LR = 0.11; Fig. 2).

Discussion

The results obtained in this study show that the SCL-90-R was able to discriminate between healthy volunteers who were asked to produce a symptomatic resemblance to a chronic pain disorder and fibromyalgia patients, both those who were willing to begin treatment including the explicit aim of returning to work and those who were involved in a legal procedure regarding a permanent disability claim. The calculated areas under the ROC curves for each probabilistic index of simulation suggest that these indices are able to discriminate simulation from true fibromyalgia, with a high rate of true-positives and a low rate of false-positives.

We agree with other authors who argue that suspicions of malingering in chronic pain are usually unfounded and convey an iatrogenic potential that adds to the suffering related to the disease itself (Shapiro & Teasell, 1998). However, we also consider that the fair allocation of social resources requires the availability of accurate tools that allow us to identify the truly affected, especially in diseases such as fibromyalgia that lack objective biological markers.

In general, our results are consistent with previous studies in that they show that subjects who try to resemble a chronic pain disorder overestimate the severity of some of the psychopathology reported by fibromyalgia patients (McGuire et al., 2001; Wallis & Bogduk, 1996). Specifically, simulators overestimated the presence of

anger, rage, and resentment (Hostility subscale), schizoid and schizotypal ideation, and feelings of social isolation or disaffection (Psychoticism scale), and phobic symptoms (Phobic Anxiety subscale), and they underestimated the presence of obsessive-compulsive symptoms.

The two models showed an adequate sensitivity and specificity, that is, they were able to classify both patients and simulators correctly. The results obtained also suggest that when the above-mentioned profile is observed, there is a small to moderate increase in the probability that the subject is actually a simulator (positive likelihood ratio), whereas the absence of the same profile is suggestive of a moderate to large decrease in the probability that the subject is a simulator (negative likelihood ratio).

Although the two defined models are quite similar, the model that was able to discriminate between fibromyalgia patients who were about to begin a multidisciplinary treatment and simulators included the Phobic anxiety and the Psychoticism scales. However, these scales were not maintained in the model differentiating fibromyalgia patients who were in a legal process aimed at obtaining compensation for disability from simulators. Accordingly, different logistic equations should be applied in different scenarios (patients about to begin treatment and willing to return to work versus patients involved in a legal procedure regarding a disability claim).

The group of simulators obtained the highest scores on the Positive Symptom Total (PST) and the lowest scores on the PSDI, suggesting that they did not overestimate the mean symptom intensity but rather their diversity. However, and contrary to our expectations, the PST was unable, as a single index, to differentiate properly between patients and simulators. These results contrast with the findings of McGuire and Shores (2001), who report an adequate sensitivity and specificity for this index. However, only 4 of the 50 chronic pain patients included in the study of McGuire and Shores suffered from generalized pain. Therefore, perhaps our sample (comprised entirely of patients with generalized chronic pain) reported a greater diversity of psychopathology, which may have hindered the accurate discrimination between simulators and patients when relying solely on the PST scale.

As observed in previous studies (McGuire & Shores, 2001; Wallis et al., 1996) the patients in our samples showed a higher degree of obsessive-compulsive symptoms than was expected by simulators. One possible explanation for this finding is that many of the items on the Obsessive-Compulsive Symptoms Scale refer to subjective cognitive difficulties that occur frequently among fibromyalgia patients, but which may not be regarded as so characteristic of the syndrome by nonpatients.

A somewhat surprising finding is that patients reported lower hostility than did simulators. Although the design of the study does not enable this finding to be explained, it could be that some previous descriptions of the chronic pain patient as prone to anger, hostility, mistrustfulness, and entitled behavior (Wasan, Wootton, & Jamison, 2005) may have contributed to an everyday view of the chronic pain patient as a hostile patient (a view which is clearly inconsistent with our findings).

Several significant differences were observed between Groups 1 and 2 on some indicators of severity and of worse prognosis. Specifically, Group 2 showed a greater intensity of pain, older age, and lower educational level, and it might be that these variables were characteristic of patients who initiate a disability claim procedure. In fact, older age and lower educational level seem to be associated with a higher prevalence of disability in both chronic pain (Rethelyi, Berghammer, & Kopp, 2001) and other diseases (Eisner et al., 2006).

In summary, the results of our study show that the index of the SCL-90-R, which has been previously considered as suggestive of response insincerity (PST), was not

able to discriminate properly between patients and healthy volunteers who were asked to resemble a chronic pain disorder. However, the combination of the overestimation and the underestimation of some of the SCL-90-R subscales allowed for the calculation of individual probabilistic indices of simulation with cutoff points that showed acceptable sensitivity and specificity. These indices might provide us with a measure that could be more useful in clinical practice than simply inspecting the SCL-90-R profiles without a reference value.

From a clinical point of view, the assessment of the possibility of deception has been recommended during the assessment of pain (Hill & Craig, 2004; Iverson, 2007), with special emphasis in litigant claimants scenarios, in which a 30% to 40% incidence of malingering has been suggested (Aronoff et al., 2007). In our study, the two individual probabilistic indices showed a small to moderate increase in the likelihood of having detected a simulator if positive (above the cutoff point) and a moderate to large decrease in the likelihood of not having detected a simulator if negative (below the cutoff point). The SCL-90-R could then be applied as a brief screening previous to the thorough assessment and the consideration of multiple sources of converging data needed before concluding that a person is malingering an illness (Aronoff et al., 2007). However, in taking into account the above-mentioned magnitude of the likelihood ratios, it seems more prudent to interpret the individual probabilistic indices as a suggestion to rule out the simulation rather than to detect a simulator.

In this sense, the SCL-90-R could be applied when suspicions of deception arise from the report of pain and disability “inconsistent” with the apparent disease status observed by the clinician (Keefe & Block, 1982). In one case, an individual index of simulation below the cutoff point would suggest the discard of these suspicions with a moderate to large confidence, what would hopefully improve the health attention received by patients by reducing its discrediting. In the other case, an individual index of simulation above the cutoff point would recommend a confirmatory exploration with the eventual intention of assessing the simulator underlying motivations and refer the case to the appropriate health professional (Iverson, 2007). However, as will be shown in the next section, it must be taken into account that a number of limitations recommend further study before applying the SCL-90-R in a clinical scenario as an instrument for the detection of malingering.

Limitations

The first limitation of our study is its exploratory nature, what impedes the testing of the results in our sample. Also, large confidence intervals for the parameter estimates (odds ratios) were obtained, along with large standard errors. Correlations between the predictive variables, although moderate (the highest for the relation between the Psychoticism and the Phobic Anxiety and the Psychoticism and the Hostility subscales; $r = 0.59$), might account for these results, thus, posing a doubt to the stability of our discrimination indices when applied to other patient samples. Both limitations recommend caution with the drawing of strong conclusions and call for a replication in a new sample of patients and simulators.

Although the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition definition of malingering includes both the fabrication and the exaggeration of symptoms (American Psychiatric Association, 2000), our study assesses only the feigning of a nonexistent disorder (Resnick, 1997). Despite previous recommendations (Rogers, 1997), we decided not to assess the exaggeration of actual symptoms or of a remitted disorder. Taking into account that during their first visit to the

fibromyalgia unit, many of our patients claim of discrediting at some stage of their relationship with the health system, we considered that at this point it would be more sensitive to test the SCL-90-R in an initial phase, including a sample of healthy subjects willing to pretend to suffer from a chronic pain syndrome rather than asking to a group of fibromyalgia patients to exaggerate consciously their symptoms. However, it must be taken into account that the choice of this kind of control group would impede considering the simulators of our study as true malingerers because they did not suffer from chronic pain and no gain from their responses was pursued.

Simulators were recruited from a sample of medicine students and psychologists. Although a matched group of community adults could have been more appropriate, the selection of the medicine students and the psychologists might add the advantage of a better than a nonprofessional knowledge of the fibromyalgia syndrome, presumably making them better simulators.

All three groups comprised Spanish subjects and the group of simulators included a high proportion of women. Although the latter might be considered as an advantage because fibromyalgia is more prevalent in women and women respond differently on the SCL-90-R than men, both the origin of the sample and the high proportion of women in the simulation group might compromise the generalizability of our results, and we recommend caution when applying our results to the assessment of simulation of fibromyalgia in other populations or in men.

Our samples included patients referred to tertiary care and those claiming for a disability. Given that both groups might present a more severe clinical picture than, for instance, those patients seen in primary care, the generalizability of our findings may be limited, and we, thus, recommend caution when applying our results to other types of fibromyalgia patients.

Conclusions

The results obtained in our study suggest that people pretending to suffer from fibromyalgia syndrome respond to the SCL-90-R by reporting a wider diversity of psychopathology than do true patients: they overestimate the presence of anger, rage, and resentment, phobic symptoms, schizoid and schizotypal ideation, and the feelings of social isolation or disaffection, and they underestimate the level of obsessive-compulsive symptoms. Differences in the psychopathological profile might be used to calculate indices that accurately discriminate patients from simulators. However, taking into account the above-mentioned limitations, our results should be considered exploratory and cannot sustain at this point of the research the clinical use of the SCL-90-R as an instrument for the detection of malingering.

References

- Album, D., & Westin, S. (2008). Do diseases have a prestige hierarchy? A survey among physicians and medical students. *Social Science & Medicine*, 66, 182–188.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed.). Washington, DC: APA.
- Arbisi, P.A., & Butcher, J.N. (2004). Psychometric perspectives on detection of malingering of pain: use of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2. *Clinical Journal of Pain*, 20, 383–391.
- Arnold, B.S., Alpers, G.W., Suss, H., Friedel, E., Kosmutzky, G., Geier, A., et al. (2008). Affective pain modulation in fibromyalgia, somatoform pain disorder, back pain, and healthy controls. *European Journal of Pain*, 12, 329–338.

- Aronoff, G.M., Mandel, S., Genovese, E., Maitz, E.A., Dorto, A.J., Klimek, E.H., et al. (2007). Evaluating malingering in contested injury or illness. *Pain Practice*, 7, 178–204.
- Bianchini, K.J., Etherton, J.L., Greve, K.W., Heinly, M.T., & Meyers, J.E. (2008). Classification accuracy of MMPI-2 validity scales in the detection of pain-related malingering: A known-groups study. *Assessment*, 15, 435–449.
- Buchwald, D., & Garrity, D. (1994). Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Archives of Internal Medicine*, 154, 2049–2053.
- Butcher, J.N., Arbisi, P.A., Atlis, M.M., & McNulty, J.L. (2003). The construct validity of the Lees-Haley Fake Bad Scale. Does this scale measure somatic malingering and feigned emotional distress? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 18, 473–485.
- Collado, A., Torres, X., Arias, A., Cerda, D., Vilarrasa, R., Valdes, M., et al. (2001). Efficiency of multidisciplinary treatment of chronic pain with locomotor disability. *Medicina Clínica (Barcelona)*, 117, 401–405.
- De las Cuevas, C., & González de Rivera-Revuelta, J.L. (1992). Análisis factorial de la versión española del SCL-90-R en la población general [Factor analysis of the Spanish version of the SCL-90-R in general population]. *Anales de Psiquiatría*, 7, 93–96.
- Deary, V., Chalder, T., & Sharpe, M. (2007). The cognitive behavioural model of medically unexplained symptoms: A theoretical and empirical review. *Clinical Psychology Review*, 27, 781–797.
- Derogatis, L.R. (2002). *SCL-90-R: Cuestionario de 90 síntomas*. Madrid, Spain: TEA Ediciones.
- Domenech, J. (2004). Construcción de un modelo de regresión logística [Definition of a logistic regression model]. In J. Domenech (Ed.), *Análisis multivariante: Modelos de regresión* [Multivariate analyses: Regression models]. Barcelona, Spain: Signo.
- Eisner, M.D., Yelin, E.H., Katz, P.P., Lactao, G., Iribarren, C., & Blanc, P.D. (2006). Risk factors for work disability in severe adult asthma. *The American Journal of Medicine*, 119, 884–891.
- Gervais, R.O., Russell, A.S., Green, P., Allen, III, L.M., Ferrari, R., & Pieschl, S.D. (2001). Effort testing in patients with fibromyalgia and disability incentives. *Journal of Rheumatology*, 28, 1892–1899.
- Goldenberg, D.L. (1995). Fibromyalgia: Why such controversy? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 54, 3–5.
- González de Rivera-Revuelta, J.L., De las Cuevas, C., Rodríguez-Abuín, M., & Rodríguez-Pulido, F. (2002). *El Cuestionario de Noventa Síntomas* [Spanish adaptation of the Derogatis Symptom Check List, SCL-90]. Madrid, Spain: TEA Ediciones.
- Gracely, R.H., Petzke, F., Wolf, J.M., & Clauw, D.J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 46, 1333–1343.
- Hauser, W., Bernardy, K., & Arnold, B. (2006). Fibromyalgia—A somatoform (pain) disorder? *Schmerz*, 20, 128–139.
- Hill, M.L., & Craig, K.D. (2004). Detecting deception in facial expressions of pain: Accuracy and training. *Clinical Journal of Pain*, 20, 415–422.
- Hosmer, D., & Lemeshow, S. (2000). *Applied logistic regression*. New York: Wiley.
- Iverson, G.L. (2007). Identifying exaggeration and malingering. *Pain Practice*, 7, 94–102.
- Jochims, A., Ludascher, P., Bohus, M., Treede, R.D., & Schmahl, C. (2006). Pain processing in patients with borderline personality disorder, fibromyalgia, and post-traumatic stress disorder. *Schmerz*, 20, 140–150.
- Keefe, F.J., & Block, A.R. (1982). Development of an observation method for assessing pain behavior in chronic low-back-pain patients. *Behavior Therapy*, 13, 363–375.
- Khostanteen, I., Tunks, E.R., Goldsmith, C.H., & Ennis, J. (2000). Fibromyalgia: Can one distinguish it from simulation? An observer-blind controlled study. *Journal of Rheumatology*, 27, 2671–2676.

- Kinney, R.K., Gatchel, R.J., & Mayer, T.G. (1991). The SCL-90R evaluated as an alternative to the MMPI for psychological screening of chronic low-back pain patients. *Spine*, 16, 940–942.
- Leavitt, F., & Katz, R.S. (2006). Distraction as a key determinant of impaired memory in patients with fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 33, 127–132.
- Martin, D., & Singer, P. (2003). A strategy to improve priority setting in health care institutions. *Health Care Analysis*, 11, 59–68.
- McGuire, B.E., & Shores, E.A. (2001). Simulated pain on the Symptom Checklist 90-Revised. *Journal of Clinical Psychology*, 57, 1589–1596.
- Mittenberg, W., Patton, C., Canyock, E.M., & Condit, D.C. (2002). Base rates of malingering and symptom exaggeration. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24, 1094–1102.
- Monsen, K., & Havik, O.E. (2001). Psychological functioning and bodily conditions in patients with pain disorder associated with psychological factors. *The British Journal of Medical Psychology*, 74, 183–195.
- Pae, C.U., Luyten, P., Marks, D.M., Han, C., Park, S.H., Patkar, A.A., et al. (2008). The relationship between fibromyalgia and major depressive disorder: A comprehensive review. *Current Medical Research and Opinion*, 24, 2359–2371.
- Resnick, P.J. (1997). Malingering of posttraumatic disorders. In R.J. Rogers (Ed.), *Clinical assessment of malingering and deception* (pp. 130–152). New York: Guilford Press.
- Rethelyi, J.M., Berghammer, R., & Kopp, M.S. (2001). Comorbidity of pain-associated disability and depressive symptoms in connection with sociodemographic variables: results from a cross-sectional epidemiological survey in Hungary. *Pain*, 93, 115–121.
- Rogers, R. (1997). Introduction. In R. Rogers (Ed.), *Clinical assessment of malingering and deception* (pp. 1–22). New York: Guilford Press.
- Shapiro, A.P., & Teasell, R.W. (1998). Misdiagnosis of chronic pain as hysteria and malingering. *Current Pain and Headache Reports*, 2, 19–28.
- Sherman, R.A., Camfield, M.R., & Arena, J.G. (1995). The effect of presence or absence of low back pain on the MMPI's conversion V. *Military Psychology*, 7, 29–38.
- Smythe, H. (2000). Fibromyalgia: Can one distinguish it from malingering? More work needed; more tools supplied. *Journal of Rheumatology*, 27, 2536–2540.
- Smythe, H.A., Gladman, A., Mader, R., Peloso, P., & bu-Shakra, M. (1997). Strategies for assessing pain and pain exaggeration: Controlled studies. *Journal of Rheumatology*, 24, 1622–1629.
- Steurer, J., Fischer, J.E., Bachmann, L.M., Koller, M., & ter, R.G. (2002). Communicating accuracy of tests to general practitioners: A controlled study. *British Medical Journal*, 324, 824–826.
- Suhr, J.A. (2003). Neuropsychological impairment in fibromyalgia: Relation to depression, fatigue, and pain. *Journal of Psychosomatic Research*, 55, 321–329.
- Wallis, B.J., & Bogduk, N. (1996). Faking a profile: Can naive subjects simulate whiplash responses? *Pain*, 66, 223–227.
- Wasan, A.D., Wootton, J., & Jamison, R.N. (2005). Dealing with difficult patients in your pain practice. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 30, 184–192.
- Williams, D.A., & Gracely, R.H. (2006). Biology and therapy of fibromyalgia. Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, 8, 224.
- Wolfe, F. (1997). The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: Evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 56, 268–271.
- Wolfe, F. (2009). Fibromyalgia wars. *Journal of Rheumatology*, 36, 671–678.
- Wolfe, F., Smythe, H.A., Yunus, M.B., Bennett, R.M., Bombardier, C., Goldenberg, D.L., et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis and Rheumatism*, 33, 160–172.

ESTUDI 4

Personality does not distinguish people with fibromyalgia but identifies subgroups of patients.

Torres X¹, Bailles E, Valdes M, Gutierrez F, Peri JM, Arias A, Gomez E, Collado A.

Gen Hosp Psychiatry. 2013;35(6):640-8.
doi:10.1016/j.genhosppsy.2013.07.014.

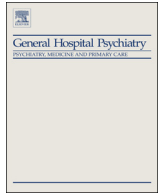
¹Corresponding author.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

General Hospital Psychiatry

journal homepage: <http://www.ghpjournal.com>

Personality does not distinguish people with fibromyalgia but identifies subgroups of patients[☆]

Xavier Torres^{a,*}, Eva Bailles^a, Manuel Valdes^a, Fernando Gutierrez^a,
Josep-Maria Peri^a, Anna Arias^b, Emili Gomez^b, Antonio Collado^b

^a Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic de Barcelona

^b Institut Clínic de l'Aparell Locomotor, Hospital Clínic de Barcelona

ARTICLE INFO

Article history:

Received 11 January 2013

Revised 29 July 2013

Accepted 31 July 2013

Keywords:

Big five

Extraversion

Fibromyalgia

Neuroticism

Personality

ABSTRACT

Objectives: The objectives were to compare the personality of fibromyalgia (FM) patients with other chronic painful and nonpainful disorders considering the confusion due to psychopathology and to assess the clustering of FM patients according to their personality profile.

Methods: Differences in the NEO Five-Factor Inventory between FM, non-FM chronic pain and drug-resistant epileptic patients were assessed including the confounding effect of demographics and psychopathological status by multivariate regression analysis. Clustering of FM patients was assessed by two-step cluster analysis. Differences in clinical severity and psychosocial problems between subgroups and their outcome 6 months after multidisciplinary treatment were assessed.

Results: The final sample comprised 874 patients. Once the effect of confounding variables was considered, clinically nonsignificant differences in personality were observed between groups. FM patients could, however, be grouped into two clusters. Cluster 1 was characterized by higher neuroticism and lower extraversion and showed a worse pretreatment clinical state including more psychosocial problems. In spite of having reached a wider general improvement at 6-month follow-up, Cluster 1 patients remained more anxious and depressed.

Conclusions: Identifying personality-based subgroups of FM might allow implementing specific preventive strategies. FM treatment might be optimized by increasing medication compliance, improving therapeutic alliance and testing different therapeutic options and treatment sequencing for each personality subgroup.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Fibromyalgia (FM) is a common chronic disorder characterized by widespread pain and a general lowering of the pain threshold [1]. Although several alterations in the central system of nociceptive transmission have been observed [2,3] and may be differentiated from major depressive [4], borderline personality [5] or somatoform disorders [6,7], FM is still often regarded as one of the medically unexplained syndromes (MUSs).

The idea that patients with an MUS present with pathological personality features seems to be rather widespread [8], thus potentially both contributing to the medical skepticism about the nosological status of FM [9] and negatively influencing the therapeutic approach and the relation between health professionals and patients.

Previous studies have shown specific personality profiles across diseases. In a nationally representative sample of the United States, for

instance, it was found that conscientiousness was lower in 10 out of 12 physical illnesses, and neuroticism was higher in 7 out of 12, compared to healthy participants [10]. In other disorders such as the chronic fatigue syndrome (CFS), heterogeneous findings have been observed, possibly with the exception of the consistent result that CFS patients score higher on neuroticism than healthy controls [11].

Perhaps the major problems of several studies that observe specific personality characteristics in FM patients are the equalization of state variables such as catastrophizing, self-esteem, motivation or coping strategies to personality traits [12], using categorical and atheoretical classifications of the personality pathology [13], not using standardized assessment questionnaires [14], not including comparison groups [15] or not controlling the confusion due to depressive or anxiety symptoms [16,17].

Maybe the most controversial issue is discerning whether several constructs must be considered traits, states or both. Catastrophizing, for instance, has been considered as a personality feature while at the same time described as a cognitive error and assessed as a coping strategy [18]. Self-esteem seems to include two components: a basic self-esteem which is described as a stable and given in early years inner emotional experience of self, and a dynamic component

[☆] Disclosure statement: The authors have no conflicts of interest to declare.

* Corresponding author. Hospital Clínic de Barcelona, Institut Clínic de Neurociències Rosello, 140, 08036 Barcelona, Spain. Tel.: +34932275400x3296.

E-mail address: xtorres@clinic.ub.es (X. Torres).

acquired by competence, success and/or others' appraisals that must be enhanced and maintained [19,20]. Results of a study in FM patients [19] suggest that the combination of a low basic self-esteem and a demanding need to earn self-esteem is a vulnerability factor of FM, further suggesting the dual quality of self-esteem as a trait and a state.

The inclusion of depressive and anxiety symptoms in the assessment of personality is especially relevant because they artificially increase the scores of several personality dimensions [21–23] and confuse the diagnosis of personality disorders [24]. In fact, studies that control for the effect of depressive symptoms do not find differences between FM patients and healthy controls [25] or find clinically nonsignificant differences [26]. The same confounding potential may be due to suffering a chronic disease [27] or a particular chronic pain disorder [28].

Therefore, the first objective of our study was to examine the personality traits of FM patients considering the patients' affective state and the potential confounding effect of both a painful and a nonpainful chronic disease.

In addition, several studies suggest that personality may interact with some of the physiological variables associated to chronic pain in FM. High somatic anxiety scores appear to characterize FM patients who respond to treatment with pain killers [29]. Subjective, but not objective, muscle tension seems to be associated to trait anxiety [30], and differences between patients in pain intensity have been partially linked to neuroticism [31,32]. Accordingly, even though personality traits did not specifically characterize FM patients, they might still influence both their clinical state and therapeutic outcomes, thus becoming central therapeutic targets or barriers to treatment. For this reason, the second objective of our study was to verify previous definitions of subgroups of FM patients according to their personality [17] and analyze their clinical severity and response to treatment.

2. Methods

2.1. Participants

Following previous suggestions of considering comorbid diseases when evaluating and treating FM [33,34], the group of FM patients was divided in terms of whether or not other painful comorbidities were present. Therefore, the final sample ($n=874$) comprised four groups: patients referred to the Fibromyalgia Unit of the Hospital Clinic of Barcelona for whom a rheumatologist of the Unit (A.C., E.G.) confirmed the diagnosis of FM according to the American College of Rheumatology (ACR) 1990 criteria [1] (Group 1, $n=225$) (no other disorders contributing to pain were observed in this group); patients with FM and comorbid rheumatologic disorders that could be responsible, at least to some extent, to pain (Group 2, $n=392$); patients with a chronic pain disorder who did not meet the ACR criteria of FM (Group 3, $n=145$) and patients with drug-resistant epilepsy who had been referred to the Epilepsy Unit to confirm the diagnosis of epilepsy by video-electroencephalographic monitoring and assess their candidacy to epilepsy surgery (Group 4, $n=112$). This group was selected because of the necessity to control the effect of a chronic disorder other than chronic pain on the measurement of personality. For this reason, it was verified that none of the epileptic patients had a history of chronic pain or presented with a current chronic pain disorder.

2.2. Instruments

2.2.1. NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI-R)

The NEO-FFI-R is a 60-item revised version of the NEO-FFI personality questionnaire [35], validated in Spanish [36], which measures the five basic dimensions of Costa and McCrae's personality model: neuroticism (tendency to experience chronic negative affects, and associated cognitive and behavioral styles such as guilt, irrational

thinking, poor control of impulses and ineffective coping) versus emotional stability; extraversion (positive emotionality, sociability and assertiveness) versus introversion; agreeableness (empathy, altruism, loyalty, modesty) versus antagonism; conscientiousness (impulse control according to social norms to favor the goal-oriented behavior, discipline and organization) versus lack of direction; and openness to experience (imagination, amplitude of interest and need for variety and experience) versus consistency and cautiousness.

2.2.2. McGill Pain Questionnaire

The McGill Pain Questionnaire [37] includes 66 pain descriptors that assess the sensory, affective and evaluative components that, according to the Gate Control Theory of Pain, compound the painful experience.

The Spanish version of the McGill Pain Questionnaire has shown acceptable psychometric qualities [38,39]. However, as some data question the validity of the evaluative dimension [40], only the sensory and affective subscales of pain were considered.

2.2.3. Pain Catastrophizing Scale (PCS)

The PCS is a 13-item questionnaire that evaluates the tendency to overestimate the noxious and disabling nature of pain [41]. It is comprised of three subscales that assess the tendency to magnify the perception of pain as a threat (magnification), the difficulty to inhibit negative pain-related thoughts (rumination) and the feelings of helplessness at the presence of painful symptoms [42].

The Catalan [43] and the Spanish [44] versions of the PCS have shown acceptable psychometric properties.

2.2.4. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

The HADS is a 14-item questionnaire that was originally constructed for detecting anxiety and depression disorders in patients with nonpsychiatric medical conditions [45]. It is comprised of two seven-item subscales that assess anxiety and depressive symptoms with lower contamination than other psychopathology questionnaires by the presence of somatic symptoms [46]. It is also a valid screening tool for anxiety and depressive disorders [47].

The Spanish version of the HADS scale has proven to be valid and reliable both for assessing anxiety and depressive symptoms and for detecting psychiatric morbidity in medical patients [48].

2.2.5. Axis IV of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR): psychosocial and environmental problems

The Axis IV of the DSM-IV-TR [49] assesses, by semistructured interview, the psychosocial problems that may affect the diagnosis, treatment and prognosis of mental disorders. In our study, the Axis IV was assessed to define the psychosocial problems that the clinician considered relevant for the current state of the patient or that were a consequence of it, including his/her physical status. The assessment of the Axis IV is part of the routine clinical assessment of pain patients by the clinical psychologist (X.T.). In all the cases, this assessment preceded the correction of the questionnaires.

2.3. Statistical analysis

To facilitate the interpretation of the results, the raw scores of the McGill Pain Questionnaire and the HADS and the PCS scores were transformed to match a range of 0 to 100. To assess the internal consistency of the NEO-FFI-R, Cronbach's alphas were calculated.

The differences between medical conditions for categorical variables were analyzed by the χ^2 test and the pairwise test of the equality of proportions (z test) with the Bonferroni correction for multiple comparisons. The differences in continuous variables were assessed by one-way analysis of variance with post hoc contrasts based on the paired t test for comparison of means with the

Bonferroni correction for multiple comparisons. If equality of variances was not assumable, the Brown–Forsythe statistical test with corrected degrees of freedom and the Tamhane's T_2 test for pairwise comparisons were applied.

The differences in personality variables between medical groups were reassessed including the effect of demographic variables and of the psychopathological status by multivariate regression analysis with a manual stepwise inclusion, first of the demographic variables, followed by anxiety and depression, and in the last step, of the medical group. Multilevel categorical variables were recoded into dummy variables representing the predictive potential of each category while maintaining no role of the rest of the categories in influencing the dependent variable.

To further assess the proportion of variance accounted for by each step of the multivariate regression over and above what was accounted for by the preceding one, the Cohen's effect size was calculated [50]. By convention, effect sizes of 0.02, 0.15 and 0.35 are considered small, medium and large, respectively.

To graphically compare the personality profiles with the normative data of the Spanish general population [36], the raw scores of the NEO-FFI-R dimensions were transformed into T scores.

The definition of subgroups of FM patients based on their personality traits was assessed by a two-step cluster analysis. To avoid tautological results (e.g., those patients who feel more depressed are grouped in a cluster with higher scores in neuroticism), the cluster analysis was repeated in the subgroup of FM patients who obtained a score in the HADS-D scale lower than the cutoff point for psychiatric disorders [48].

To compare the clinical severity and the psychosocial circumstances of the subgroups defined by the two-step cluster analysis, the t test for comparison of means for independent samples was calculated for the McGill Pain Questionnaire, the PCS and the HADS scores, along with the χ^2 and the pairwise test of the equality of proportions (z test) for the presence of disturbances in the DSM-IV-TR psychosocial areas.

Finally, the outcome of each cluster 6 months after multidisciplinary treatment [51] was assessed with the t test for comparison of means for repeated samples, and the calculation of the effect sizes [50] corrected for the dependence between means [52] for the McGill Pain Questionnaire, the PCS and the HADS. The values of these variables for each cluster at 6-month follow-up were compared by the t test for comparison of means for independent samples.

3. Results

Table 1 shows the sociodemographic and clinical characteristics of the four groups. The group of epileptic patients was characterized by being younger and having a greater proportion of men and single participants, with primary educational levels, and a lower intensity of depressive and anxiety symptoms. Compared to the two groups of FM, the group with chronic pain not due to FM included a lower proportion of women and referred a lower intensity of pain, both in its sensory and emotional dimensions and in the visual analogue scale (VAS), and a lower intensity of anxiety.

The comorbid rheumatologic disorders of Group 2 and the primary rheumatologic disorders of Group 3 are shown in Table 2. Group 3 was

Table 1
Sociodemographic and clinical differences between medical conditions

	Group 1 (FM)	Group 2 (FM+another rheumatologic disorder)	Group 3 (rheumatologic non-FM disorder)	Group 4 (drug-resistant epilepsy)	χ^2/F , Brown–Forsythe	df	P
	n (%) / mean (S.D.)	n (%) / mean (S.D.)	n (%) / mean (S.D.)	n (%) / mean (S.D.)			
Gender					156.10	3	<.01
Female	221 (98.2%)	379 (96.7%)	131 (90.3%)	43 (38.4%)	(3<1, 2; 4<1, 2, 3)		<.05 ^a
Male	4 (1.8%)	13 (3.3%)	14 (9.7%)	69 (61.6%)	(3>1, 2; 4>1, 2, 3)		<.05 ^a
Age	41.6 (9.2)	44.5 (8.5)	44.5 (10.3)	37.8 (12.7)	14.29 ^b	3/430.7 ^b	<.01
					(2<1; 4<1, 2, 3)		<.05 ^c
Civil status					48.18	9	<.01
Married	158 (70.2%)	296 (75.5%)	90 (62.1%)	55 (49.1%)	(1, 2>4; 2>3)		.05 ^a
Single	36 (16.0%)	48 (12.2%)	33 (22.8%)	43 (38.4%)	(4>1, 2, 3); (3>2)		.05 ^a
Divorced	26 (11.6%)	41 (10.5%)	18 (12.4%)	14 (12.5%)			
Widowed	5 (2.2%)	7 (1.8%)	4 (2.8%)	0 (0%)			
Educational level					29.63	6	<.01
Elementary	79 (35.1%)	137 (34.9%)	46 (31.7%)	65 (58.0%)	(4>1, 2, 3)		<.01
High school	100 (44.4%)	175 (44.6%)	56 (38.6%)	29 (25.9%)	(1, 2>4)		.05 ^a
College	46 (20.4%)	80 (20.4%)	43 (29.7%)	18 (16.1%)			.05 ^a
Pain duration (months)	84.5 (66.4)	97.8 (83.7)	89.6 (78.9)	–	2.17	2/500.2 ^b	.11
McGill Pain Questionnaire							
Sensorial	60.5 (13.7)	61.0 (14.9)	55.2 (16.5)	–	8.25 ^b	2	<.01
					(3<1, 2)		<.01 ^c
Affective	56.9 (23.1)	58.1 (22.8)	50.5 (23.9)	–	5.90	2	.01
					(3<1, 2)		<.05 ^d
VAS (0–10 cm)	68.8 (16.6)	70.3 (15.9)	64.1 (16.7)	–	7.71	2	<.01
					(3<1, 2)		<.05 ^d
HADS-depression	49.9 (21.3)	51.2 (20.2)	46.8 (21.3)	21.1 (20.0)	65.15	3	<.01
					(4<1, 2, 3)		<.01 ^d
HADS-anxiety	59.6 (21.4)	61.2 (19.3)	56.1 (19.2)	34.0 (19.5)	56.99 ^b	3/618.4 ^b	<.01
					(3<2);		<.05 ^c
					(4<1, 2, 3)		<.01 ^c
PCS							
Helplessness	62.6 (18.7)	63.6 (19.0)	60.3 (20.4)	–	1.50	2	0.22
Magnification	50.3 (20.5)	52.7 (20.9)	48.6 (22.0)	–	2.29	2	0.10
Rumination	65.9 (19.3)	67.8 (20.6)	64.0 (24.4)	–	1.78 ^b	2/445.8 ^b	0.17

^a Pairwise test of the equality of proportions (z test) with adjusted P values (Bonferroni) for multiple comparisons.

^b Brown–Forsythe statistic, degrees of freedom corrected for inequality of variances according to Levene's test.

^c Tamhane's T_2 test for pairwise comparisons not assuming equal variances.

^d t tests for pairwise comparisons between group means with adjusted P values (Bonferroni) for multiple comparisons.

Table 2
Pain disorders associated to FM in Group 2 and primary diagnoses in Group 3

		Group 2	Group 3
		(FM+another rheumatologic disorder)	(rheumatologic non-FM disorders)
		n (%)	n (%)
Arthropathies	Inflammatory polyarthropathies	12 (3.1%)	2 (1.4%)
	Arthrosis	38 (9.7%)	17 (11.7%)
	Other joint disorders	25 (6.4%)	8 (5.5%)
Dorsopathies	Deforming dorsopathies	16 (4.1%)	11 (7.6%)
	Spondylopathies	52 (13.3%)	19 (13.1%)
	Other dorsopathies	223 (56.9%)	117 (80.7%)
Soft tissue disorders	Disorders of synovium and tendon	57 (14.5%)	25 (17.2%)
	Other soft tissue disorders	84 (21.4%)	52 (35.9%)
		8 (2.0%)	4 (2.8%)
Osteopathies and chondropathies			
	Other postsurgical states		
Episodic and paroxysmal disorders	Arthrodesis status	10 (2.6%)	3 (2.1%)
	Migraine and other headache syndromes	13 (3.3%)	6 (4.1%)

The presence of several comorbidities entails percentages greater than 100%.

characterized by a higher percentage of dorsopathies (upper and low back pain), with minor differences between groups in the rest of categories.

The items of the NEO-FFI-R subscales showed an appropriate internal consistency (neuroticism, alpha=0.81; extraversion, alpha=0.78; openness, alpha=0.74; conscientiousness, alpha=0.80) except for agreeableness (alpha=0.62).

The preliminary analysis of the personality profiles that did not consider the effect of demographic variables or of depressive or anxiety symptoms showed significant and somewhat heterogeneous differences between groups in the dimensions of neuroticism, extraversion, openness to experience and agreeableness (Table 3). Specifically, the three groups of pain patients showed higher scores

than the group of epileptic patients in the dimension of neuroticism and lower scores in extraversion. FM patients with another painful illness showed higher scores than epileptic patients in openness to experience. FM patients with no other pain condition obtained higher scores than patients with non-FM chronic pain and epilepsy in the agreeableness dimension, whereas the patients with FM and another painful illness obtained higher scores in agreeableness only when compared to patients with epilepsy.

The multivariate analysis of the differences in personality dimensions (Table 4) showed that, in the case of neuroticism and openness to experience, once the effect of the demographic variables and of the psychopathological state was included, suffering epilepsy compared to suffering any of the three painful conditions produced a small increase in the percentage of variance explained by the demographic and psychopathological variables. For the dimensions of extraversion and conscientiousness, however, once the effect of the demographic and psychopathological variables was controlled, type of disease did not explain a significant percentage of the differences previously noted between groups. In the case of the agreeableness dimension, suffering a pain disorder other than FM explained a small percentage of the differences with the patients with FM and no other pain condition.

Beyond the main effect of anxiety and depression on the differences between medical groups in personality, small effects of demographic variables were also observed. In concrete, neuroticism was negatively affected by age; extraversion was positively affected by female gender; openness to experience was positively affected by age and a college educational level, while it was negatively affected by being married and elementary studies; agreeableness tended to be higher in married, female patients, but lower among those with elementary studies; and higher scores in conscientiousness were related to female gender but negatively affected by an elementary educational level. Main differences in demographic variables were related to the gender distribution, with male cases being less than 10% in the three chronic pain groups compared to the 62% in the epileptic group. Female gender showed a small effect in three out of five personality dimensions. To assess whether different diseases show different personality profiles due to discrepant gender distributions, the multivariate regression analyses were repeated only in the group of female patients. The results replicated those obtained for the whole sample, thus suggesting the absence of a significant interaction between type of disease and gender. The only exception was extraversion, where suffering a non-FM chronic pain disorder explained a small 0.5% of the differences between groups.

The two-step cluster analysis of the personality traits of FM patients showed an optimal grouping of two clusters (change in the

Table 3
Preliminary analysis of the differences between medical conditions in their personality profiles

	Group 1 (FM)	Group 2 (FM+another rheumatologic condition)	Group 3 (rheumatologic non-FM condition)	Group 4 (drug-resistant epilepsy)	F/Brown–Forsythe	df	P
	Mean (S.D.)	Mean (S.D.)	Mean (S.D.)	Mean (S.D.)			
Neuroticism	29.1 (8.7)	29.4 (8.1)	28.5 (8.0)	25.9 (6.8)	5.93 ^a (4<1, 2, 3)	3/666.6 ^a	<.01 <.05 ^b
Extraversion	25.0 (8.2)	24.4 (8.1)	23.6 (7.4)	27.1 (5.7)	5.12 ^a (4>1, 2, 3)	3/708.3 ^a	<.01 <.05 ^b
Openness to experience	28.8 (7.2)	29.3 (6.9)	29.2 (6.2)	27.2 (6.4)	2.95 (4<2)	3	<.05 <.05
Agreeableness	35.7 (5.5)	35.3 (5.3)	34.0 (5.5)	33.0 (5.5)	8.45 (1>3, 4; 2>4)	3	<.01 <.05
Conscientiousness	33.7 (7.2)	33.8 (7.3)	32.7 (7.0)	32.0 (6.3)	2.41	3	.07

^a Brown–Forsythe statistic, degrees of freedom corrected for inequality of variances according to Levene’s test.

^b Tamhane’s T2 test for pairwise comparisons not assuming equal variances.

Table 4
Multivariate regression analysis of the NEO-FFI-R dimensions

	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>F</i> change	<i>P</i>	<i>R</i> ²	Adjusted <i>R</i> ²	Beta	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>f</i> ²
Neuroticism										
Step 1	3.26	<.01	3.26	<.01	0.02	0.02				
Gender (female)							0.02	0.68	.50	
Age							−0.11	−3.35	<.01	
Civil status										
Married							−0.01	−0.17	.86	
Single							− _a	− _a	− _a	
Divorced/widowed							−0.02	−0.47	.64	
Educational level										
Elementary							0.05	1.56	.12	
High school							− _a	− _a	− _a	
College							0.01	0.19	.85	
Step 2	50.04	<.01	186.18	<.01	0.32	0.31				0.43
HADS-D							0.19	4.87	<.01	
HADS-A							0.46	12.29	<.01	
Step 3 (epilepsy versus rest)	46.01	<.01	9.72	<.01	0.33	0.32				0.01
Extraversion										
Step 1	3.22	<.01	3.22	<.01	0.02	0.02				
Gender (female)							−0.10	3.13	<.01	
Age							0.05	−1.26	.21	
Civil status										
Married							−0.02	−0.43	.67	
Single							− _a	− _a	− _a	
Divorced/widowed							−0.02	−0.39	.69	
Educational level										
Elementary							−0.07	−1.96	.05	
High school							− _a	− _a	− _a	
College							−0.01	−0.29	.77	
Step 2	23.46	<.01	82.38	<.01	0.18	0.17				0.19
HADS							−0.44	−10.72	<.01	
HADS							0.05	1.28	.20	
Step 3 (type of condition)	17.56	<.01	1.65	.18	0.18	0.17				–
Openness to experience										
Step 1	11.47	<.01	11.47	<.01	0.07	0.07				
Gender (female)							0.05	1.45	.15	
Age							0.09	2.36	.02	
Civil status										
Married							−0.10	−2.36	.02	
Single							− _a	− _a	− _a	
Divorced/widowed							−0.02	−0.45	.66	
Educational level										
Elementary							−0.16	−4.52	<.01	
High school							− _a	− _a	− _a	
College							0.09	2.67	<.01	
Step 2	15.28	<.01	24.81	<.01	0.12	0.12				0.06
HADS-D							−0.33	−7.53	<.01	
HADS-A							0.12	2.71	<.01	
Step 3 (epilepsy versus rest)	15.04	<0.01	11.62	<.01	0.14	0.13				0.01
Agreeableness										
Step 1	6.65	<0.01	6.65	<.01	0.04	0.04				
Gender (female)							0.14	3.86	<.01	
Age							−0.01	−0.07	.94	
Civil status										
Married							0.10	2.13	.03	
Single							− _a	− _a	− _a	
Divorced/widowed							0.04	0.82	.42	
Educational level										
Elementary							−0.08	−2.02	.04	
High school							− _a	− _a	− _a	
College							−0.05	−1.33	.18	
Step 2	5.87	<0.01	3.42	<.05	0.05	0.04				0.01
HADS-D							0	0.01	.99	
HADS-A							−0.12	−2.74	<.01	
Step 3 (epilepsy versus rest)	5.81	<0.01	5.13	<.05	0.06	0.05				0.01
Step 4 (pain non-FM versus rest)	5.88	<0.01	6.21	<0.05	0.06	0.05				0.01
Conscientiousness										
Step 1	3.75	<0.01	3.75	<.01	0.03	0.02				
Gender (female)							0.09	2.69	<.01	
Age							0.07	1.84	.07	
Civil status										
Married							0.07	1.53	.13	
Single							− _a	− _a	− _a	

Table 4 (continued)

	F	P	F change	P	R ²	Adjusted R ²	Beta	t	P	f ²
Divorced/widowed							−0.01	−0.31	.76	
Educational level										
Elementary							−0.11	−2.89	<.01	
High school							−.a	−.a	−.a	
College							−0.01	−0.08	.94	
Step 2	7.37	<0.01	17.81	<.01	0.06	0.06				0.04
HADS-D							−0.26	−5.97	<.01	
HADS-A							0.17	3.78	<.01	
Step 3 (type of condition)	5.78	<0.01	1.51	.21	0.07	0.06				

f²=Cohen's effect size.

^a Percentage of the variance of the predictor that cannot be explained by the rest of predictors too little to calculate coefficients.

Schwartz's Bayesian criterion=−293.01; distance measures ratio=2.07), which was replicated in the sample of FM patients who obtained an HADS-D score below the cutoff point for psychiatric disorders (change in the Bayesian Schwartz's criterion=−19.78; distance measures ratio=1.38).

Cluster 1 (n=170) was characterized by a personality profile that has been consistently related to maladaptiveness [53] (Table 5). Cluster 1 patients showed a predisposition to experience affective distress (higher scores in neuroticism), a deficit in positive affectivity and a tendency to behavioral inhibition (lower scores in extraversion), a motivational pattern less driven by variety and experience (low scores in openness to experience), greater antagonism, less cooperative behavior and a tendency to adopt maladaptive strategies for managing social conflicts (lower agreeableness) and low proactivity, diligence and thoroughness (lower conscientiousness). However, once the raw scores were transformed into T scores, the personality profiles of both subgroups of patients with FM were located within the normal range of the general population reference values (Fig. 1).

Cluster 1 patients showed a worse pretreatment clinical status than Cluster 2 (Table 6), with higher scores in the emotional dimension and in the VAS of the McGill Pain Questionnaire, in both HADS subscales and in the three subscales of the PCS. A greater incidence of disturbances in the family setting, the social environment and economic problems was also observed among Cluster 1 patients.

At 6-month follow-up after the multidisciplinary treatment, Cluster 1 patients had reached a broader clinical change in the affective subscale of the McGill Pain Questionnaire, in both HADS subscales and in the magnification subscale of the PCS. However, compared to Cluster 2, patients of Cluster 1 continued to report a worse status in anxiety, depression and rumination (Table 7).

4. Discussion

The results of our study show no differences in the personality profiles of FM patients compared to other chronic pain patients or to

Table 5 Raw scores in the NEO-FFI-R personality dimensions for each cluster of FM patients

	Cluster 1 (n=170)	Cluster 2 (n=447)	t	df	P
	Mean (S.D.)	Mean (S.D.)			
Neuroticism	37.0 (5.2)	26.4 (7.3)	20.1	428.3 ^a	<.01
Extraversion	16.5 (6.5)	27.7 (6.4)	−19.5	615	<.01
Openness to experience	24.7 (6.9)	30.8 (6.3)	−10.4	615	<.01
Agreeableness	33.6 (5.6)	36.2 (5.1)	−5.6	615	<.01
Conscientiousness	27.1 (7.0)	36.3 (5.5)	−15.3	252.6 ^a	<.01

^a Degrees of freedom corrected for inequality of variances.

patients with a nonpainful chronic illness. Although the first comparison of the personality profiles suggested that FM patients might be more neurotic, introverted and conscientious, once the small effect of the sociodemographic differences and the moderate effect of depressive and anxiety symptoms were controlled, the type of medical disease did not explain more than 1% of the variance in any of the five personality dimensions. In addition, personality scores of FM patients fell within the range of normality compared to the general population (Fig. 1).

Statistically significant influences due to demographic variables were observed for every personality dimension, but the small sizes of the standardized coefficients (Beta), which show how many standard deviations a dependent variable will change per standard deviation increase in the predictor variable, suggest clinically nonrelevant changes of the personality scores due to these demographic factors.

In light of our results, it seems then unjustified to continue considering that FM patients are characterized by pathological personality traits. Despite being an extensively addressed issue, many of the studies that find differences in the personality profiles of FM patients are based on instruments that mix items that measure states and traits [28]. Therefore, their conclusions are at risk of being confounded by pain, affective alterations and the response of these variables to treatment. Up to 84% of British general practitioners consider that patients with MUS have personality problems and, regardless of having received training in psychiatry, consider that personality is more relevant in these cases than the presence of a psychiatric disorder [8]. The overestimation of the relevance of personality might contribute to shifting the therapeutic focus from more important variables, such as depressive and anxiety symptoms.

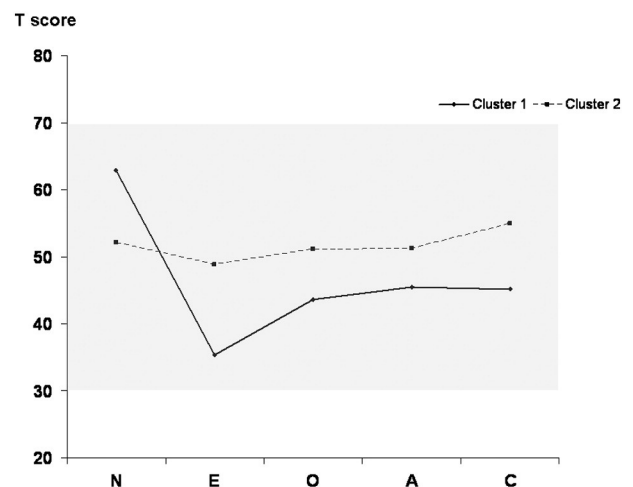


Fig. 1. Standardized personality profiles of the clusters of FM patients (shaded: normality range regarding reference values for the general population [36]) (N=neuroticism, E=extraversion, O=openness to experience, A=agreeableness, C=conscientiousness).

Table 6
Pretreatment clinical differences between the clusters of FM patients

	Cluster 1 (n=170)	Cluster 2 (n=447)	t/ χ^2	df	P
	Mean (S.D.)/n (%)	Mean (S.D.)/n (%)			
McGill Pain Questionnaire					
Sensorial	61.4 (13.5)	60.6 (14.8)	0.6	615	.57
Affective	64.4 (21.4)	55.1 (22.9)	4.6	615	<.01
VAS	71.8 (15.0)	69.0 (16.6)	2.0	615	<.05
HADS					
Depression	63.5 (17.2)	45.8 (19.7)	10.3	615	<.01
Anxiety	70.6 (16.6)	56.8 (20.0)	8.7	364.8 ^a	<.01
PCS					
Helplessness	71.5 (16.5)	60.1 (18.8)	7.0	615	<.01
Magnification	59.4 (21.0)	48.9 (20.0)	5.7	615	<.01
Rumination	74.0 (17.7)	64.5 (20.4)	5.3	615	<.01
Axis IV of DSM-IV-TR					
Problems with primary support group			9.58	1	<.01
No	66 (39%)	237 (53%)	(2>1)		<.05 ^a
Yes	104 (61%)	210 (47%)	(1>2)		<.05 ^a
Problems related to the social environment			13.73	1	<.01
No	119 (70%)	374 (84%)	(2>1)		<.05 ^a
Yes	51 (30%)	73 (16%)	(1>2)		<.05 ^a
Educational problems			0.05	1	.82
No	168 (99%)	444 (99%)			
Yes	2 (1%)	3 (1%)			
Occupational problems			0.05	1	.82
No	102 (60%)	265 (59%)			
Yes	68 (40%)	182 (41%)			
Housing problems			3.83	1	<.05
No	154 (91%)	425 (95%)			
Yes	16 (9%)	22 (5%)			
Economic problems			4.85	1	<.05
No	127 (75%)	368 (82%)	(2>1)		<.05 ^a
Yes	43 (25%)	182 (17%)	(1>2)		<.05 ^a
Problems with access to health care services			0.07	1	.79
No	166 (98%)	437 (98%)			
Yes	4 (2%)	10 (2%)			
Problems related to interaction with the legal system/crime			0.02	1	.88
No	148 (87%)	390 (87%)			
Yes	22 (13%)	57 (13%)			
Other psychosocial and environmental problems			0.14	1	.71
No	166 (98%)	433 (97%)			
Yes	4 (2%)	14 (3%)			

^a Degrees of freedom corrected for inequality of variances.

The potential confounding effect of anxiety and depression was assessed with the HADS. In chronic pain patients, other questionnaires, such as the Beck Depression Inventory, may overestimate the symptoms of depression by including somatic symptoms that may be more related to the pain condition than to an altered mood [54,55]. In our study, such a problem might have inflated the influence of depressive symptoms on the personality scores [56]. Likewise, alternative measures of anxiety such as the Beck Anxiety Inventory (BAI) or the Spielberger Trait Anxiety Inventory (STAI) may dispose, contrary to the HADS, limited validation data specific to rheumatic diseases; the ability of the STAI for differentiating anxious from depressed states has been questioned; and the items of the BAI are focused on somatic symptoms that may overlap with those of chronic pain disorders [57]. The HADS seemed to offer the best balance between the valid measure of anxiety and depression and the potential overestimation including somatic symptoms [46]. The percentage of variance explained by depressive and anxiety symptoms suggests that the HADS was adequate enough to control the influence of anxiety and depressive symptoms on the measurement of personality.

FM patients were divided in terms of suffering or not other painful comorbidities. Certainly, classification of patients might have been based on other variables such as severity on, for instance, the fibromyalgia impact questionnaire. However, the nosologic status of the FM has been largely questioned, and FM patients have sometimes been described as “sickly personalities” and/or “hypochondriacal and histrionic” [34], which made us decide that comparing the personality profiles of FM patients with and without rheumatologic comorbidities was a priority because the latter might be most probably endorsed with the above-mentioned personality features.

When associated to another musculoskeletal condition such as rheumatoid arthritis, FM seems to worsen pain and psychological status [58,59]. In our study, nonsignificant differences in pain, anxiety and depression were observed between FM patients with and without comorbidity, thus not showing a higher severity of FM with rheumatologic comorbid conditions. The low percentage of FM patients with inflammatory polyarthropathies or arthrosis in our study might account for this finding.

Although a specific personality profile was not observed in FM patients, the variability in their personality dimensions allowed for their grouping into two clusters with nonpathological but different personality profiles potentially relevant from a clinical point of view. Notably, the cluster analysis in the subgroup of nondepressed patients reproduced the same results. This replication adds to the absence of differences between clusters in the sensory dimension of pain to suggest that the clustering reflected more than the mere grouping of patients by the severity of their clinical presentation. Both results suggest that the differences between clusters might be associated to differences in the consideration of the threatening salience of pain, its affective consequences and the style of coping with it [60]. Main differences between clusters were related to high (>1 S.D.), although not extreme (<2 S.D.), scores in neuroticism and low scores in extraversion for Cluster 1 patients. This profile reflects a proneness to experience emotional distress, a difficulty for positive emotionality and a tendency to the ineffective use of emotional regulation processes based on rumination (that may increase the negative salience of pain as a threatening stimulus) and behavioral inhibition (that promotes a maladaptive avoidance behavior pattern). In FM patients, the genetic predisposition to having a lower emotion regulation capacity for situations with a negative emotional load in general, and in the presence of pain in particular, not only entails greater anxiety, depression and catastrophizing and a worse functionality and subjective state of health [61], but also amplifies the negative effect of catastrophizing and attention on pain [62]. Similar results have been observed in the determination of negative emotional states in healthy people [63]. Considering that Cluster 1 patients also reported more psychosocial problems, this subgroup of patients could be less amenable to extinction and cognitive regulation strategies, whose inhibitory mechanisms may be blocked by stress [64]. Further research might consider alternative treatments based on active coping and reconsolidation strategies in this subgroup of patients.

At 6-month follow-up, Cluster 1 patients reported a worse emotional state and a higher rumination than Cluster 2 in spite of having reached a wider improvement in pain and similar pain intensity. The combination of higher scores in neuroticism and lower in extraversion comporting strong emotions in response to negative events and weak emotional reactions to positive ones might account for the finding that, to equal intensity of pain, Cluster 1 patients remained in a worse affective state than Cluster 2. In fact, neuroticism has shown to predict a worse psychological state in the general population even 7 years after having been measured, determining a higher reactivity in response to events inducing emotional reactions closely related to pain (fear and sadness) but not to other events inducing other negative emotions such as disgust [65]. Still, the main responsible of the sustained affective distress seems to be the mood instability factor of the neuroticism [66], thus potentially becoming a

Table 7

Differences between clusters of FM patients in the clinical outcome at 6-month follow-up after multidisciplinary treatment

	Cluster 1 (n=78)					Cluster 2 (n=104)					Independent-samples test at 6-month follow-up	
	Pre	6-month follow-up	Paired-samples test			Pre	6-month follow-up	Paired-samples test				
	Mean (S.D.)	Mean (S.D.)	t	P	Effect size	Mean (S.D.)	Mean (S.D.)	t	P	Effect size	t	P
McGill Pain Questionnaire												
Sensorial	61.2 (14.6)	52.5 (19.9)	3.92	<.01	0.5	61.0 (13.8)	52.5 (19.3)	4.86	<.01	0.5	0.003	.99
Affective	59.7 (20.2)	36.5 (26.0)	7.52	<.01	0.9	52.8 (22.4)	37.9 (27.2)	6.45	<.01	0.6	-0.37	.72
VAS	70.6 (13.7)	59.3 (22.4)	4.63	<.01	0.6	67.5 (13.6)	58.6 (23.3)	3.93	<.01	0.4	0.21	.83
HADS												
Depression	57.6 (18.0)	48.3 (19.0)	4.16	<.01	0.5	40.8 (19.6)	36.9 (23.5)	2.44	<.05	0.3	3.49	<.01
Anxiety	68.0 (17.3)	55.1 (19.9)	6.40	<.01	0.7	53.6 (17.4)	47.5 (21.1)	3.58	<.01	0.4	2.44	<.05
PCS												
Helplessness	66.5 (17.9)	45.3 (24.5)	7.72	<.01	0.9	56.1 (17.1)	41.2 (24.1)	7.44	<.01	0.8	1.13	.26
Magnification	53.9 (19.6)	37.4 (22.1)	6.98	<.01	0.8	44.5 (20.5)	35.5 (24.0)	4.29	<.01	0.4	0.55	.59
Rumination	70.5 (17.3)	54.8 (25.7)	5.60	<.01	0.7	60.3 (18.8)	45.3 (25.7)	6.85	<.01	0.7	2.47	<.05

major therapeutic target for pharmacological and psychotherapeutic treatments in selected patients.

We agree with previous statements about the importance of identifying genetic factors in the development of FM and the environmental factors that might trigger the development of this disorder [67]. The substantially heritable personality factors of the NEO-FFI-R [68,69] could aid in the identification of vulnerable individuals, thus allowing preventive interventions. Once the syndrome is triggered, personality could facilitate a better allocation of the early implementation of strategies for increasing medication compliance and improving the therapeutic alliance. Finally, the treatment of FM might be optimized if patient personality traits were considered both because personality and situational variables (such as the clinician behavior) interact [70], and for testing different therapeutic options and treatment sequencing such that, for instance, patients with high levels of neuroticism might be treated initially with pharmacotherapy and then receive cognitive-behavioral therapy [71].

4.1. Limitations

Cronbach's alpha for the agreeableness subscale was below the values of the original and the Spanish version [36]. As this finding might compromise its reliability, results related to agreeableness must be interpreted with caution.

The NEO-FFI-R does not include some pathological personality traits [72,73]. Further research might try to replicate our results assessing other personality traits, such as perfectionism, or using a dimensional model that deals with this limitation, such as the model of pathological personality of Livesley et al. [74].

Our personality assessment did not include the facets that comprise each trait, thus preventing the identification of specific aspects of each trait associated to the clinical state and the therapeutic response of FM patients.

The assessment of the therapeutic outcome lacks a control group. Therefore, the potential effect of unspecific factors (such as medical attention) on the response of each one of the clusters is unknown.

The diagnosis of FM was based exclusively on the medical examination and, therefore, had a certain risk of misdiagnosis. However, classification of FM versus other diagnosis using pain reports and digital examination of tender points has been shown to be acceptable [75]. Also, the rheumatologists of the multidisciplinary unit reassessed all referred patients. Therefore, the diagnosis of FM was concordant between the referring family physician or rheumatologist, and our rheumatologists.

The Fibromyalgia Unit of our hospital is a third-level resource that usually receives patients who are resistant to prior treatments. Therefore, our results may be affected by a sample selection bias

compromising their generalization. For example, in a previous study [76], three subgroups of FM patients were observed. Two groups were differentiated by the severity of their clinical state. The third subgroup (characterized by the absence of a mood disorder, very low levels of catastrophizing and a great perception of pain control) included patients that do not usually need to be visited in our Unit. The same could be applied to the group with an adaptive coping profile according to the Multidimensional Pain Inventory [77,78].

In all, personality traits determine a pattern of thought, emotion and behavior that may be more adaptive or maladaptive depending on the interindividual differences that are summarized in the personality profile. Identifying these profiles, including them in the design of more specific treatments and taking them into account when interacting with patients could improve our ability to help people with FM overcome their illness.

References

- [1] Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):160–72.
- [2] Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002;46(5):1333–43.
- [3] Williams DA, Gracely RH. Biology and therapy of fibromyalgia. *Functional magnetic resonance imaging findings in fibromyalgia. Arthritis Res Ther* 2006;8(6):224.
- [4] Pae CU, Luyten P, Marks DM, Han C, Park SH, Patkar AA, et al. The relationship between fibromyalgia and major depressive disorder: a comprehensive review. *Curr Med Res Opin* 2008;24(8):2359–71.
- [5] Jochims A, Ludascher P, Bohus M, Treede RD, Schmahl C. Pain processing in patients with borderline personality disorder, fibromyalgia, and post-traumatic stress disorder. *Schmerz* 2006;20(2):140–50.
- [6] Arnold BS, Alpers GW, Suss H, Friedel E, Kosmützky G, Geier A, et al. Affective pain modulation in fibromyalgia, somatoform pain disorder, back pain, and healthy controls. *Eur J Pain* 2008;12(3):329–38.
- [7] Hauser W, Bernardy K, Arnold B. Fibromyalgia – a somatoform (pain) disorder? *Schmerz* 2006;20(2):128–39.
- [8] Reid S, Whooley D, Crayford T, Hotopf M. Medically unexplained symptoms – GPs' attitudes towards their cause and management. *Fam Pract* 2001;18(5):519–23.
- [9] Wolfe F. Fibromyalgia wars. *J Rheumatol* 2009;36(4):671–8.
- [10] Goodwin RD, Friedman HS. Health status and the five-factor personality traits in a nationally representative sample. *J Health Psychol* 2006;11(5):643–54.
- [11] van Geelen SM, Sinnema G, Hermans HJ, Kuis W. Personality and chronic fatigue syndrome: methodological and conceptual issues. *Clin Psychol Rev* 2007;27(8):885–903.
- [12] Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed* 2007;78(2):88–95.
- [13] Rose S, Cottencin O, Chouraki V, Wattier JM, Houvenagel E, Vallet B, et al. Study on personality and psychiatric disorder in fibromyalgia. *Presse Med* 2009;38(5):695–700.
- [14] Martinez JE, Ferraz MB, Fontana AM, Atra E. Psychological aspects of Brazilian women with fibromyalgia. *J Psychosom Res* 1995;39(2):167–74.

- [15] Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, et al. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosomatics* 1999;40(1):57–63.
- [16] Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):845–7.
- [17] Lundberg G, Anderberg UM, Gerdle B. Personality features in female fibromyalgia syndrome. *J Musculoskeletal Pain* 2009;17(2):117–30.
- [18] Hassett AL, Cone JD, Patella SJ, Sigal LH. The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2493–500.
- [19] Johnson M, Paananen ML, Rahinanti P, Hannonen P. Depressed fibromyalgia patients are equipped with an emphatic competence dependent self-esteem. *Clin Rheumatol* 1997;16(6):578–84.
- [20] Forsman L, Johnson M. Dimensionality and validity of two scales measuring different aspects of self-esteem. *Scand J Psychol* 1996;37:1–15.
- [21] Costa Jr PT, Bagby RM, Herbst JH, McCrae RR. Personality self-reports are concurrently reliable and valid during acute depressive episodes. *J Affect Disord* 2005;89(1–3):45–55.
- [22] Hirano S, Sato T, Narita T, Kusunoki K, Ozaki N, Kimura S, et al. Evaluating the state dependency of the Temperament and Character Inventory dimensions in patients with major depression: a methodological contribution. *J Affect Disord* 2002;69(1–3):31–8.
- [23] Weisberg JN, Boatwright BA. Mood, anxiety and personality traits and states in chronic pain. *Pain* 2007;133(1–3):1–2.
- [24] Gutierrez F, Navines R, Navarro P, Garcia-Estevé L, Subira S, Torrens M, et al. What do all personality disorders have in common? Ineffectiveness and uncooperativeness. *Compr Psychiatry* 2008;49(6):570–8.
- [25] Nordahl HM, Stiles TC. Personality styles in patients with fibromyalgia, major depression and healthy controls. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6(1):9.
- [26] Mazza M, Mazza O, Pomponi M, Di NM, Padua L, Vicini M, et al. What is the effect of selective serotonin reuptake inhibitors on temperament and character in patients with fibromyalgia? *Compr Psychiatry* 2009;50(3):240–4.
- [27] Jess P, Bech P. The validity of Eysenck's neuroticism dimension within the Minnesota Multiphasic Personality Inventory in patients with duodenal ulcer. The Hvidovre Ulcer Project Group. *Psychother Psychosom* 1994;62(3–4):168–75.
- [28] Fishbain DA, Cole B, Cutler RB, Lewis J, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Chronic pain and the measurement of personality: do states influence traits? *Pain Med* 2006;7(6):509–29.
- [29] Sorensen J, Bengtsson A, Ahlner J, Henriksson KG, Ekselius L, Bengtsson M. Fibromyalgia – are there different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgesic drugs. *J Rheumatol* 1997;24(8):1615–21.
- [30] Kendall SA, Elert J, Ekselius L, Gerdle B. Are perceived muscle tension, electromyographic hyperactivity and personality traits correlated in the fibromyalgia syndrome? *J Rehabil Med* 2002;34(2):73–9.
- [31] Malt EA, Olafsson S, Lund A, Ursin H. Factors explaining variance in perceived pain in women with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;3:12.
- [32] Netter P, Hennig J. The fibromyalgia syndrome as a manifestation of neuroticism? *Z Rheumatol* 1998;57(Suppl 2):105–8.
- [33] Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome a decade later: what have we learned? *Arch Intern Med*. 1999 26;159(8):777–85.
- [34] Mehendale AW, Goldman MP. Fibromyalgia syndrome, idiopathic widespread persistent pain or syndrome of myalgic encephalomyelopathy (SME): what is its nature? *Pain Pract* 2002;2(1):35–46.
- [35] McCrae RR, Costa PT. A contemplated revision of the NEO Five-Factor Inventory. *Pers Individual Differences* 2004;36(3):587–96.
- [36] Aluja A, García O, Rossier J, García LF. Comparison of the NEO-FFI, the NEO-FFI-R and an alternative short version of the NEO-PI-R (NEO-60) in Swiss and Spanish samples. *Person Individ Differences* 2005;38(3):591–604.
- [37] Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1(3):277–99.
- [38] Lazaro C, Bosch F, Torrubia R, Baños JE. The development of a Spanish questionnaire for assessing pain: preliminary data concerning reliability and validity. *Eur J Psychol Assess* 1994;10(2):145–51.
- [39] Lazaro C, Caseras X, Whizar-Lugho VM, Wenk R, Baldioceda F, Bernal R, et al. Psychometric properties of a Spanish version of the McGill Pain Questionnaire in several Spanish-speaking countries. *Clin J Pain* 2001;17(4):365–74.
- [40] Masedo AI, Esteve R. Some empirical evidence regarding the validity of the Spanish version of the McGill Pain Questionnaire (MPQ-SV). *Pain* 2000;85(3):451–6.
- [41] Sullivan M, Bishop S, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. *Psychol Assess* 1995;7(4):524–32.
- [42] Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother* 2009;9(5):745–58.
- [43] Miro J, Nieto R, Huguet A. The Catalan version of the Pain Catastrophizing Scale: a useful instrument to assess catastrophic thinking in whiplash patients. *J Pain* 2008;9(5):397–406.
- [44] Garcia CJ, Rodero B, Alda M, Sobradie N, Montero J, Moreno S. Validation of the Spanish version of the Pain Catastrophizing Scale in fibromyalgia. *Med Clin (Barc)* 2008;131(13):487–92.
- [45] Zigmund AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361–70.
- [46] Snaith RP. The concepts of mild depression. *Br J Psychiatry* 1987;150:387–93.
- [47] Wilkinson MJ, Barczak P. Psychiatric screening in general practice: comparison of the General Health Questionnaire and the Hospital Anxiety Depression Scale. *J R Coll Gen Pract* 1988;38(312):311–3.
- [48] Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De PJ, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry* 2003;25(4):277–83.
- [49] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision. Fourth ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
- [50] Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
- [51] Torres X, Collado A, Arias A, Peri JM, Bailles E, Salamero M, et al. Pain locus of control predicts return to work among Spanish fibromyalgia patients after completion of a multidisciplinary pain program. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31(2):137–45.
- [52] Morris S, DeShon R. Combining effect size estimates in meta-analysis with repeated measures and independent-groups designs. *Psychol Methods* 2002;7(1):105–25.
- [53] Haigler ED, Widiger TA. Experimental manipulation of NEO-PI-R items. *J Pers Assess* 2001;77(2):339–58.
- [54] Emmons CA, Fetting JH, Zonderman AB. A comparison of the symptoms of medical and psychiatric patients matched on the Beck Depression Inventory. *Gen Hosp Psychiatry* 1987;9(6):398–404.
- [55] Estlander AM, Takala EP, Verkasalo M. Assessment of depression in chronic musculoskeletal pain patients. *Clin J Pain* 1995;11(3):194–200.
- [56] Wesley AL, Gatchel RJ, Polatin PB, Kinney RK, Mayer TG. Differentiation between somatic and cognitive/affective components in commonly used measurements of depression in patients with chronic low-back pain. Let's not mix apples and oranges. *Spine (Phila Pa 1976)* 1991;16(6 Suppl):S213–5.
- [57] Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(Suppl 11):S467–72.
- [58] Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM. Fibrositis (fibromyalgia) in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11(6):814–8.
- [59] Naranjo A, Ojeda S, Francisco F, Erausquin C, Rua-Figueroa I, Rodriguez-Lozano C. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis is associated with higher scores of disability. *Ann Rheum Dis* 2002;61(7):660–1.
- [60] Wade JB, Dougherty LM, Archer CR, Price DD. Assessing the stages of pain processing: a multivariate analytical approach. *Pain* 1996;68(1):157–67.
- [61] Desmeules J, Piguat V, Besson M, Chabert J, Rapiti E, Rebsamen M, et al. Psychological distress in fibromyalgia patients: a role for catechol-O-methyltransferase Val158met polymorphism. *Health Psychol* 2012;31(2):242–9.
- [62] Finan PH, Zutra AJ, Davis MC, Lemery-Chalfant K, Covault J, Tennen H. COMT moderates the relation of daily maladaptive coping and pain in fibromyalgia. *Pain* 2011;152(2):300–7.
- [63] Tortella-Feliu M, Aguayo B, Sesé A, Morillas A, Balle M, Gelabert JM, et al. Effects of temperament and emotion regulation styles in determining negative emotional states. *Actas Esp Psiquiatr* 2012;40(6):315–22.
- [64] Hartley CA, Phelps EA. Changing fear: the neurocircuitry of emotion regulation. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(1):136–46.
- [65] Thake J, Zelenski JM. Neuroticism, BIS, and reactivity to discrete negative mood inductions. *Pers Individual Differences* 2013;54(2):208–13.
- [66] Bowen R, Balbuena L, Leuschen C, Baetz M. Mood instability is the distinctive feature of neuroticism. Results from the British Health and Lifestyle Study (HALS). *Person Individual Diff* 2012;53(7):896–900.
- [67] Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(3):535–47.
- [68] Bouchard TJ, McGue M. Genetic and environmental influences on human psychological differences. *J Neurobiol* 2003;54(1):4–45.
- [69] Jang KL, Livesley WJ, Vernon PA. Heritability of the big five personality dimensions and their facets: a twin study. *J Pers* 1996;64(3):577–92.
- [70] Geers AL, Helfer SG, Kosbab K, Weiland PE, Landry SJ. Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *J Psychosom Res* 2005;58(2):121–7.
- [71] Bagby RM, Quilty LC, Segal ZV, McBride CC, Kennedy SH, Costa PT. Personality and differential treatment response in major depression: a randomized controlled trial comparing cognitive-behavioural therapy and pharmacotherapy. *Can J Psychiatry* 2008;53(6):361–70.
- [72] Gutierrez F, Sangorrin J, Martin-Santos R, Torres X, Torrens M. Measuring the core features of personality disorders in substance abusers using the Temperament and Character Inventory (TCI). *J Pers Disord* 2002;16(4):344–59.
- [73] Shedler J, Westen D. Refining personality disorder diagnosis: integrating science and practice. *Am J Psychiatry* 2004;161(8):1350–65.
- [74] Livesley WJ, Schroeder ML, Jackson DN. Factorial structure of traits delineating personality-disorders in clinical and general-population samples. *J Abnorm Psychol* 1992;101(3):432–40.
- [75] Cott A, Parkinson W, Bell MJ, Adachi J, Bedard M, Cividino A, et al. Interrater reliability of the tender point criterion for fibromyalgia. *J Rheumatol* 1992;19(12):1955–9.
- [76] Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum* 2003;48(10):2916–22.
- [77] Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Differential responses by psychosocial subgroups of fibromyalgia syndrome patients to an interdisciplinary treatment. *Arthritis Care Res* 1998;11(5):397–404.
- [78] Verra ML, Angst F, Brioschi R, Lehmann S, Keefe FJ, Staal JB, et al. Does classification of persons with fibromyalgia into Multidimensional Pain Inventory subgroups detect differences in outcome after a standard chronic pain management program? *Pain Res Manag* 2009;14(6):445–53.

DISCUSSIÓ

Com ja s'ha dit, el desconeixement de l'etiologia de la fibromiàlgia, la inespecificitat de la seva descripció fenomenològica, la pròpia presentació del quadre clínic i la carència de tractaments d'eficàcia satisfactòria han propiciat que aquesta síndrome sigui descrita com un patró de malestar multisimptomàtic de distribució normal entre la població i relacionada amb l'edat, com simulacions o exageracions de la simptomatologia (especialment en aquells casos en situació de sol·licitud de compensació social), o com producte de característiques peculiars de personalitat. Tanmateix, desconeixem amb precisió els factors pronòstic de resposta terapèutica, el que dificulta el disseny de tractaments més individualitzats i específics.

Els resultats dels nostres estudis indiquen, no obstant, que la fibromiàlgia es pot diferenciar d'altres casos de dolor crònic sobre la base del tipus de simptomatologia present i de la intensitat de variables com el catastrofisme i la incapacitat funcional. També observem que els casos de fibromiàlgia es diferencien correctament dels de simulació sobre la base del perfil en el qüestionari SCL-90-R, inclosos els casos en situació de sol·licitud de compensació econòmica. Finalment, els nostres resultats indiquen que la fibromiàlgia no es caracteritza per un perfil de personalitat específic un cop controlat l'efecte de l'estat psicopatològic. La personalitat, no obstant, permet agrupar els casos de fibromiàlgia sobre la base de processos més específics que la simple gravetat dels símptomes, que prediuen la resposta al tractament multidisciplinari i que, per tant, podria permetre el disseny de tractaments més basats en processos que en símptomes.

Estudis 1 i 2: Diferenciar la fibromiàlgia d'altres casos de dolor crònic generalitzat.

El qüestionari de cribatge FiRST fou capaç de diferenciar els casos de fibromiàlgia d'altres casos de dolor crònic de presentació clínica similar a la fibromiàlgia en dos estudis que van incloure població espanyola i llatinoamericana.

La diferenciació de la fibromiàlgia d'altres casos de dolor crònic generalitzat podria ajudar a la detecció precoç de la malaltia, el que permetria iniciar els tractaments quan tenen més probabilitat d'èxit. Aquesta contribució pot ser especialment rellevant en l'atenció primària, que és la primera línia de detecció de casos de fibromiàlgia en el nostre Sistema de Salut. De fet, el diagnòstic de la fibromiàlgia sembla especialment problemàtic pels metges de família fins al punt que fins a un 41% considera que els criteris diagnòstics són excessivament inespecífics, el 36% dubten sobre la seva capacitat per a diagnosticar la fibromiàlgia i el 35% es senten insegurs sobre la seva capacitat per a aplicar els criteris diagnòstics de l'ACR (Hayes et al., 2010). La diferenciació de la fibromiàlgia d'altres casos de dolor crònic generalitzat sobre la base de la presentació clínica segons els resultats d'una eina de cribatge que es pot completar en menys de 3 minuts pot contribuir a facilitar la detecció de la fibromiàlgia en la pràctica clínica diària.

Una de les principals crítiques a la fibromiàlgia és la seva consideració com una entitat discreta. Varis estudis suggereixen que la fibromiàlgia consisteix en un patró inespecífic de malestar multi-simptomàtic que presenta una relació lineal amb les variables clíniques com el dolor i la simptomatologia depressiva i amb l'afectació socioeconòmica com les dificultats financeres. L'absència de vulneracions de la relació lineal (és a dir, la no observació de punts d'inflexió) entre l'índex de malestar multi-simptomàtic i les variables d'afectació clínica i socioeconòmica indicarien que la definició de la fibromiàlgia com una entitat discreta és incorrecta (Wolfe et al., 2013). Aquesta troballa també qüestionaria l'associació entre la

fibromiàlgia i la presència d'alteracions neurobiològiques ja que aquesta associació depèn de definir la fibromiàlgia com una entitat discreta.

No obstant, aquestes propostes no tenen en compte que altres indicadors clínics com, per exemple, la intensitat de la simptomatologia depressiva o ansiosa, defineixen punts de tall que permeten diferenciar entre trastorns i presentacions subclíniques. Els estudis que qüestionen la fibromiàlgia com una entitat discreta no avaluen en quin moment els símptomes de la fibromiàlgia ocasionen una interferència significativa en la vida dels pacients i, per tant, constitueixen un trastorn. Totes les definicions de la fibromiàlgia freturen de l'avaluació de la interferència vital i la incapacitat que comporta. Fins i tot assumint que els símptomes de la fibromiàlgia es distribueixin d'una manera continua en la població i parcialment dependent de l'edat dels subjectes, i que l'afectació deguda a la malaltia sigui lineal i sense punts d'inflexió que suggerissin la presència d'una entitat discreta, els criteris diagnòstics de la fibromiàlgia no inclouen la determinació de quina intensitat dels símptomes s'acompanya d'una interferència vital suficient com per diagnosticar un trastorn per dolor crònic.

Els resultats dels dos estudis sobre la capacitat discriminativa del FiRST poden contribuir a resoldre aquesta qüestió ja que indiquen que quan ens trobem davant d'una síndrome que cursa amb dolor i fatiga generalitzats, sensacions parestèsiques, símptomes propis del dolor neuropàtic, símptomes d'altres sistemes corporals i un impacte subjectiu significatiu en la son i la capacitat de concentració, la fibromiàlgia segons criteris ACR 1990 és distingible d'altres malalties reumatològiques de fenomenologia molt similar. Tanmateix, el grau d'afectació emocional, de catastrofisme sobre el dolor i d'incapacitat funcional expliquen el 6% (població exclusivament espanyola) i el 9% (població espanyola i llatinoamericana) de la proporció d'incertesa quant a la diferenciació entre la fibromiàlgia i altres trastorns per dolor crònic.

En resum, els nostres estudis indiquen que existeix un quadre que, comparat amb altres trastorns per dolor crònic, cursa amb una simptomatologia més variada i que ocasiona una major afectació emocional, incapacitat funcional, sobrevaloració del seu potencial nociu i ideació d'indefensió que altres trastorns per dolor crònic. Fins al moment, aquesta síndrome es coneix com fibromiàlgia. La definició de la fibromiàlgia com una entitat discreta té l'avantatge de facilitar la investigació dels processos responsables de les alteracions observades en aquesta síndrome i, sobretot, de poder contribuir al tractament precoç i especialitzat de la malaltia tenint en compte que la fibromiàlgia s'inicia molt abans de ser formalment diagnosticada (Clauw, 2015) i derivada a les unitats de tractament multidisciplinari.

Estudi 3: Diferenciar la fibromiàlgia de la simulació.

El qüestionari SCL-90-R fou capaç de diferenciar els casos de simulació i els de fibromiàlgia independentment de que aquests estiguessin en procés de sol·licitar una compensació econòmica.

Com ja s'ha dit, la fibromiàlgia pateix d'un notable desprestigi (Album & Westin, 2008) i es segueix qüestionant la seva existència (Berenson, 2008). Aquestes controvèrsies s'acompanyen d'una molt habitual visió negativa dels pacients fins al punt que fins al 23% dels metges de família els qualifiquen, sense pal·liatius, de simuladors (Hayes et al., 2010). Aquesta percepció es pot afegir a la del pacient sobre el metge avaluant-lo com a poc empàtic (Raymond & Brown, 2000) i, per tant, contribuir a distorsionar la relació col·laborativa entre metge i pacient que és fonamental en el tractament de la fibromiàlgia.

En aquesta línia, un estudi realitzat pel nostre equip observa que fins al 13% de la variància del *burnout* dels metges de família relacionat específicament amb el tractament de la fibromiàlgia és explicat per tenir una mala impressió dels pacients (Torres & Sole, 2015). Aquesta mala impressió inclou característiques habitualment atribuïdes als simuladors com explicar símptomes inconcrets, exagerar-los i mostrar-se excessivament dramàtics. Per tant, disposar d'un índex que discrimini entre els casos de fibromiàlgia i aquells en els que hi ha indicis de simulació podria contribuir a reduir aquesta visió negativa i no només ajudar a que no es malmetés la relació entre pacient i metge, sinó potser reduir el risc de que el professional sanitari desenvolupés una síndrome de *burnout* relacionada amb el tractament dels pacients amb fibromiàlgia.

Un altre dels motius per identificar la simulació és la idea que la percaça de compensacions econòmiques promou la incapacitat i, per tant, afecta negativament l'evolució terapèutica (Rohling et al., 1995). De fet, la pròpia definició de simulació proposada per Fishbain inclou la cerca de compensacions econòmiques o el trobar-se en un litigi per aconseguir-les i la distorsió de les respostes en els qüestionaris per tal de facilitar la consecució d'aquestes compensacions (Fishbain et al., 2004). En el nostre estudi no es van observar diferències entre el grup de pacients amb fibromiàlgia que estaven en procés de sol·licitud de compensacions econòmiques per incapacitat i els que no ho estaven. És a dir, els nostres resultats no observa que la percaça de compensacions econòmiques distorsionés les respostes al SCL-90-R com sí ho van fer els simuladors.

Els grups de comparació més freqüentment utilitzats en els estudis sobre la detecció de la simulació del dolor crònic estan compostats per subjectes sans als que se'ls demana que simulin un quadre de dolor crònic (Rothke et al., 2000; Arbisi & Butcher, 2004; Robinson & Dannecker, 2004). Aquesta pràctica ha estat criticada perquè suposadament no és capaç d'incloure les motivacions més freqüents dels subjectes que simulen, com les compensacions econòmiques. Tanmateix, s'ha criticat que aquests estudis pressuposen l'existència d'un perfil "normal" de resposta que permet diferenciar als simuladors sobre la base de l'allunyament d'aquest perfil. En primer lloc cal destacar que és metodològicament poc viable triar altres grups de comparació més adients com, per exemple, veritables simuladors que estiguessin disposats a participar en una investigació amb l'objectiu d'identificar-los amb precisió. Tanmateix, si bé és cert que no existeix cap estudi que hagi definit de manera inequívoca el patró "normal" de resposta al SCL-90-R dels pacients amb dolor crònic, en el nostre estudi es va observar un perfil comú entre els dos grups de pacients amb FM, els que buscaven una compensació econòmica i els que no. La coincidència en el perfil d'aquests dos grups i les diferències amb el grup de simuladors reforcen per una banda la idea de l'existència d'un perfil habitual de resposta al SCL-90-R dels pacients amb fibromiàlgia, que és diferent dels subjectes que pretenen patir-la i contradiu la idea que la percaça de compensacions econòmiques s'acompanya necessàriament de l'exageració de les respostes a aquest qüestionari.

Obtenir un índex que permeti diferenciar la fibromiàlgia de la simulació pot contribuir a reduir les limitacions de les eines que actualment s'utilitzen amb aquest propòsit i a disminuir una de les principals causes d'estigmatització i baix prestigi d'aquesta malaltia. Per tant, també pot contribuir a millorar la relació entre els pacients i els professionals sanitaris. Tanmateix, la diferenciació entre la fibromiàlgia i la simulació pot contribuir a la correcta adjudicació dels recursos sanitaris, facilitant la derivació dels casos sospitosos de simulació al professional sanitari adient.

Estudi 4: Avaluar l'existència d'un perfil específic de personalitat en la fibromiàlgia, la possible agrupació dels pacients sobre la base del seu perfil de personalitat i la influència d'aquests perfils en la resposta al tractament multidisciplinari.

El qüestionari de personalitat NEO-FFI-R no fou capaç de diferenciar els casos de fibromiàlgia d'altres trastorns per dolor crònic i dels casos d'epilèpsia resistent al tractament farmacològic com a exemple de malaltia crònica no dolorosa. No obstant, el perfil de personalitat dels pacients va permetre la definició de dos subgrups sobre la base de les puntuacions en les dimensions de neuroticisme i extraversió, que van mostrar diferències en la resposta al tractament multidisciplinari.

L'avaluació del perfil de personalitat dels pacients amb fibromiàlgia mitjançant un instrument derivat d'un model teòric sòlid i tenint en compte l'efecte de les variables de confusió pot contribuir a corregir les limitacions que pateixen els estudis descrits anteriorment que han investigat aquesta qüestió fins al moment. Així doncs, els resultats d'aquest estudi podrien contribuir a reduir la sobreestimació del paper de la personalitat en l'estat clínic dels pacients i la seva evolució, que allunya el focus de la intervenció d'altres aspectes com l'estat psicopatològic o el patró de conducta, que semblen més rellevants. Estudis posteriors també han observat que malgrat les persones amb fibromiàlgia semblen compartir algunes característiques de personalitat, les diferències amb els grups control es deuen principalment a la gravetat de la simptomatologia depressiva (Taymur et al., 2015).

El dolor crònic constitueix un esdeveniment estressant que l'individu experimenta segons la seva capacitat i estil d'afrontament, els recursos interns i externs de que disposa i de les seves característiques personals entre les que s'inclou la personalitat. El neuroticisme, per exemple, s'ha relacionat de manera negativa amb la salut fins i tot controlant l'efecte dels estats depressius i altres factors com el recolzament social (Russo et al., 1997; Bouhuys et al., 2004), així com amb el curs de malalties com la diabetis (Brickman et al., 1996), les malalties cardiovasculars (Murberg & Furze, 2004), la insuficiència renal (Christensen et al., 2002) o el càncer (Nakaya et al., 2006).

En quant al dolor crònic, el neuroticisme s'ha associat a una major utilització de conductes passives d'afrontament i una major intensitat del dolor (Ramirez-Maestre et al., 2004). En el nostre estudi el neuroticisme va influir en l'avaluació subjectiva de la milloria del dolor. En estudis previs ja s'havia observat que els subjectes amb puntuacions elevades en neuroticisme consideren que el seu dolor actual és pitjor que el passat encara que el dolor no hagi variat segons en els registres continus amb diaris informatitzats del dolor (Raselli & Broderick, 2007). És possible que la tendència d'aquest subgrup de pacients a destacar les experiències negatives (Costa, Jr. & McCrae, 1987; Larsen, 1992) contribueixi a explicar els resultats obtinguts.

Així mateix, el neuroticisme s'ha relacionat amb un descens de la probabilitat d'adquisició i manteniment de les conductes saludables. Una de les explicacions a aquesta relació es basa en els models d'autorregulació. En concret, l'efecte negatiu del neuroticisme podria estar mediat per la presència o absència de recursos d'autorregulació capaços de produir un desequilibri emocional cap al predomini de l'emotivitat negativa. Això justificaria que el perfil caracteritzat no només pel neuroticisme sinó també per una baixa extroversió (que és el tret associat a la propensió a l'emotivitat positiva) fos l'associat a una pitjor percepció de milloria (Zautra et al., 2005). La combinació entre una elevada emotivitat i estratègies de regulació emocional basades en l'evitació i la inhibició social per por al rebuig o a la

desaprovació social sembla ser comuna en la fibromiàlgia (van Middendorp et al., 2008). Aquesta combinació predisposa al malestar afectiu sostingut en general (Denollet, 2005) i s'ha relacionat amb una pitjor salut mental i física en la fibromiàlgia (van Middendorp et al., 2010b; van Middendorp et al., 2013).

Tant estudis previs (van Koulil et al., 2010b) com les nostres dades suggereixen la necessitat de subagrupar els casos de fibromiàlgia per tal de dissenyar intervencions més específiques i justificarien la utilització de les estratègies terapèutiques de regulació emocional basades en la modificació de l'evitació experiencial (inclosa la desaprovació social), així com la revaloració de l'adequació de les intervencions en grup d'aquells pacients amb puntuacions elevades en neuroticisme i inhibició social valorant-ne, per exemple, el grau de satisfacció, participació i implicació. Algunes de les intervencions alternatives que potser serien més adequades en aquest subgrup de pacients inclouen aquelles que promouen l'expressió emocional (Geenen et al., 2012), que semblen funcionar millor en persones amb tendència a la inhibició i ja han mostrat una certa eficàcia en la fibromiàlgia (Gillis et al., 2006).

Limitacions, preguntes no respostes i projectes de recerca en el futur

Una de les limitacions comunes als tres estudis és la composició de la mostra. En la nostra unitat multidisciplinària es tracten casos per definició resistent al tractament i per tant la generalització dels resultats pot resultar compromesa.

Igualment comuna és la limitació deguda a no haver aplicat mesures objectives (per exemple, de capacitat funcional). De fet, totes les mesures emprades han estat autoadministrades i, per tant, dependents de la visió subjectiva dels pacients sobre el seu estat. En l'estudi sobre la influència de la personalitat en l'estat dels pacients i la resposta terapèutica es podrien haver observat discrepàncies entre l'estat objectiu i subjectiu del pacient, com ja s'ha descrit en les mesures analògic-visuals del dolor valorades pel propi pacient vers les avaluades pel professional sanitari, especialment quan les puntuacions es troben en la franja des del dolor greu fins al insuportable (Baños et al., 1989). Les mesures emprades han demostrat, no obstant, una elevada validesa. Per exemple, el McGill Pain Questionnaire sembla capaç de diferenciar la presentació i la intensitat del dolor postquirúrgic sobre la base del tipus de cirurgia i del tipus de fàrmac analgèsic administrat (Lázaro et al., 2003). En qualsevol cas, no sabem del cert quina hauria estat la influència de les variables de personalitat en les mesures més objectives de l'estat clínic dels pacients.

Una altra limitació és l'especificitat dels resultats obtinguts en l'estudi de la personalitat. Moltes de les característiques atribuïdes a la fibromiàlgia com la predominança en el gènere femení, els antecedents familiars de dolor crònic, els antecedents personals d'altres símptomes mediat pel sistema nerviós central (alteracions de la son, fatiga, alteracions de la capacitat d'atenció i concentració), el descens del llindar dolorós pels estímuls nociceptius, la menor capacitat inhibidora descendent o un estil cognitiu caracteritzat pel catastrofisme, són comuns a altres trastorns per dolor crònic i prediuen la cronificació dels episodis de dolor agut. Una possible explicació seria que aquestes característiques no fossin específiques de la fibromiàlgia sinó que configuressin un fenotip general amb propensió a desenvolupar trastorns per dolor. No obstant, tant els nostres estudis com els que s'han realitzat fins al moment avaluen la fibromiàlgia un cop diagnosticada i, sovint, després de varis anys d'evolució. Manquen, doncs, més estudis prospectius que ens permetin confirmar el perfil de risc de desenvolupar trastorns de dolor crònic i respondre a per què l'expressió fenomenològica d'aquesta propensió és diferent entre individus.

No sabem si en el nostre estudi els efectes de la combinació d'un elevat neuroticisme i una baixa extraversió en el resultat del tractament són additius o sinèrgics (la presència dels dos trets és més negativa que l'efecte dels dos trets per separat). Un estudi recent (van Middendorp et al., 2015) observa que l'efecte d'aquest perfil de personalitat és additiu i no sinèrgic. Tanmateix, el principal efecte negatiu es deu, tal com s'ha observat en altres patologies (Vall et al., 2015), a la facilitat per a l'emotivitat negativa i es relaciona sobretot amb la salut mental. Especialment interessant és l'observació que la inhibició social únicament es relaciona amb una pitjor salut mental quan es combina amb l'afectivitat negativa, el que suggereix que en la fibromiàlgia el neuroticisme predisposa al malestar afectiu i la inhibició social podria reflectir la utilització preferent d'estratègies de regulació emocional basades en l'evitació (Turk et al., 2004; van Middendorp et al., 2008).

No hem observat un efecte rellevant d'altres dimensions de personalitat que, com la responsabilitat, s'havien relacionat anteriorment amb la salut (Brickman et al., 1996; Christensen et al., 2002). L'efecte de la responsabilitat (i especialment de la faceta autodisciplina) en la salut sembla explicar-se pel seu efecte en la promoció de les conductes de salut (promoció de conductes saludables i prevenció d'accidents en general i de trànsit en particular) (Hagger-Johnson & Whiteman, 2007). En el nostre estudi no hem avaluat les

conductes de salut sinó la resposta dels símptomes. Actualment està en curs un estudi que avaluarà la relació entre la milloria clínica i el patró d'activitat mesurat mitjançant actigrafia.

No hem avaluat altres variables de personalitat potencialment rellevants per la fibromiàlgia com el perfeccionisme. Un estudi a la nostra unitat observa, no obstant, que els pacients amb fibromiàlgia no són tan perfeccionistes com seria d'esperar, i que el perfeccionisme no és excessivament rellevant ni per a l'estat clínic transversal ni per a la resposta al tractament multidisciplinari (Torres, 2011). Tanmateix, altres variables d'ordre inferior com, per exemple, determinats estils cognitius poden ser responsables de patrons de conducta rellevants en la fibromiàlgia com el de la persistència excessiva en l'activitat. Els resultats preliminars d'un estudi que actualment es duu a terme a la nostra unitat observa que els determinants d'aquest patró de conducta podrien estar relacionats amb variables com l'autoexigència o la intolerància de la desaprovació social (Torres et al., 2013). No sabem encara en quina mesura la personalitat determina la preponderància i rigidesa d'aquests tipus de cognicions.

Tampoc hem estudiat si les dificultats adaptatives, les conductes poc saludables i els trastorns mentals més relacionats amb el neuroticisme tenen un paper mediador entre la personalitat i l'estat de salut. Per exemple, les fases inicials de la resposta d'estrès, els estats depressiu i algunes conductes com el sedentarisme es poden acompanyar de l'augment de l'alliberament de citoquines pro-inflamatòries (Robles et al., 2005; Valdés, 2016) que pot relacionar-se amb el deteriorament de la funcionalitat física (per exemple, augmentant la vulnerabilitat i la incapacitat funcional fis i tot controlant l'efecte dels nivells de colesterol, la hipertensió o l'obesitat) (Ferrucci et al., 1999). Aquesta mancança ens impedeix definir amb solvència si el procés que explica la relació entre el neuroticisme i la introversió amb la resposta al tractament està relacionat amb el tipus de resposta emocional predominant, un estil cognitiu particular o un patró de conducta concret, el que dificulta la traducció dels resultats a pràctiques clíniques terapèutiques concretes.

Tanmateix, no hem avaluat la influència del nivell cultural dels pacients en la resposta al tractament multidisciplinari i, per tant, la potencial mediació en l'efecte de les variables de personalitat en la resposta terapèutica. La influència del nivell educatiu en l'eficàcia de la teràpia cognitiu-conductual s'ha estudiat poc malgrat ha estat suggerida per a varis trastorns, inclosa la fibromiàlgia, i els programes multidisciplinaris que inclouen la teràpia cognitiu-conductual adaptada a un menor nivell educatiu han demostrat ser eficaços per a la fibromiàlgia (Castel et al., 2013). Tenint en compte que en el nostre estudi, el 35% dels pacients amb fibromiàlgia havia cursat un nivell primari d'estudis sembla fonamental tenir en compte aquesta variable en propers estudis.

El neuroticisme prediu els canvis en l'autoeficàcia sobre el control del dolor. En un estudi anterior vam observar que les idees d'indefensió sobre el dolor eren capaces de predir quins pacients amb fibromiàlgia tornarien i mantindrien la seva activitat laboral després del tractament multidisciplinari (Torres et al., 2009). No hem avaluat si les variacions en les creences sobre el control del dolor tenen un paper de mediació en la relació entre el neuroticisme/extroversió i la resposta al tractament multidisciplinari.

El neuroticisme, l'obertura a l'experiència i l'amabilitat prediuen la satisfacció amb el tractament cognitiu-conductual (Green et al., 2008) i la satisfacció amb el tractament prediu la resposta terapèutica en el dolor crònic (Turk, 2003). No hem avaluat si la satisfacció amb el tractament modula la relació entre la personalitat i la resposta terapèutica.

Algunes de les intervencions alternatives que podrien ser més eficaces en el grup de pacients amb puntuacions elevades en neuroticisme i introversió necessiten de major investigació perquè, per exemple, mostren efectes inicialment negatius que només milloren després de tres mesos de pràctica continuada. El mateix succeeix amb les estratègies de

regulació basades en el *mindfulness* per a la reducció de l'estrès (Schmidt et al., 2011). És probable que la causa d'aquests resultats no sigui el tipus de tècnica emprada sinó l'objecte de la intervenció que sembla que hauria d'estar centrada en la persistència dirigida a la finalització de tasques amb l'objectiu d'assolir fites funcionalment valuoses (vigilant, no obstant, de no adoptar un patró de persistència excessiva (van Koulil et al., 2011)) alhora reconeixent que l'evitació i el control són estratègies poc útils pel maneig del dolor crònic. Potser per això mateix, altres estratègies d'autcontrol emocional, com la relaxació, es relacionen amb un empitjorament dels símptomes i una pitjor capacitat física (Rodero et al., 2011).

CONCLUSIONS

1. La fibromiàlgia es pot diferenciar d'altres casos de dolor crònic amb una elevada sensibilitat sobre la base de la simptomatologia física i afectiva, el grau de catastrofisme i la incapacitat funcional.
2. La fibromiàlgia es pot diferenciar de la simulació amb una elevada sensibilitat i especificitat sobre la base del perfil obtingut en el qüestionari SCL-90-R, tant si el pacient es troba en procés de sol·licitud de compensació econòmica per malaltia com si no es troba en aquesta situació.
3. Les persones amb fibromiàlgia no presenten un perfil específic de personalitat normal segons el model dels cinc factors de Costa i McRae un cop controlada la confusió deguda a la cronicitat i la psicopatologia.
4. La personalitat defineix dos subgrups de persones amb fibromiàlgia.
5. Cada subgrup de persones amb fibromiàlgia definit sobre la base de les seves característiques de personalitat presenta una resposta terapèutica diferent al tractament multidisciplinari.

BIBLIOGRAFIA

- Afari, N., Ahumada, S. M., Wright, L. J., Mostoufi, S., Golnari, G., Reis, V. et al. (2014). Psychological trauma and functional somatic syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Psychosom.Med.*, 76, 2-11.
- Affleck, G., Urrows, S., Tennen, H., Higgins, P., & Abeles, M. (1996). Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*, 68, 363-368.
- Agargun, M. Y., Tekeoglu, I., Gunes, A., Adak, B., Kara, H., & Ercan, M. (1999). Sleep quality and pain threshold in patients with fibromyalgia. *Compr.Psychiatry*, 40, 226-228.
- Album, D. & Westin, S. (2008). Do diseases have a prestige hierarchy? A survey among physicians and medical students. *Soc.Sci.Med.*, 66, 182-188.
- Anch, A. M., Lue, F. A., MacLean, A. W., & Moldofsky, H. (1991). Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Can.J Psychol.*, 45, 179-184.
- Arbisi, P. A. & Butcher, J. N. (2004). Psychometric perspectives on detection of malingering of pain: use of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory-2. *Clin.J.Pain*, 20, 383-391.
- Arendt-Nielsen, L. & Petersen-Felix, S. (1995). Wind-up and neuroplasticity: is there a correlation to clinical pain? *Eur.J.Anaesthesiol.Suppl*, 10, 1-7.
- Arnold, L. M., Hudson, J. I., Hess, E. V., Ware, A. E., Fritz, D. A., Auchenbach, M. B. et al. (2004). Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*, 50, 944-952.
- Asmundson, G. J., Norton, P. J., & Vlaeyen, J. W. (2004a). Fear-avoidance models of chronic pain: an overview. In: Asmundson, G.J., Vlaeyen, J.W., & Crombez, G. (Eds.), *Understanding and Treating Fear of Pain*. Oxford: Oxford University Press.
- Asmundson, G. J., Vlaeyen, J. W., & Crombez, G. (2004b). *Understanding and Treating Fear of Pain*. Oxford: Oxford University Press.
- Baños, J. E., Bosch, F., Cañellas, M., Bassols, A., Ortega, F., & Bigorra, J. (1989). Acceptability of visual analogue scales in the clinical setting: a comparison with verbal rating scales in postoperative pain. *Methods Find.Exp.Clin.Pharmacol.*, 11, 123-127.
- Baraniuk, J. N., Whalen, G., Cunningham, J., & Clauw, D. J. (2004). Cerebrospinal fluid levels of opioid peptides in fibromyalgia and chronic low back pain. *BMC.Musculoskelet.Disord.*, 5, 48.

- Baron, R., Hans, G., & Dickenson, A. H. (2013). Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann.Neurol.*, 74, 630-636.
- Bartley, E. J., Rhudy, J. L., & Williams, A. E. (2009). Experimental assessment of affective processing in fibromyalgia. *J Pain*, 10, 1151-1160.
- Bassols, A., Bosch, F., Campillo, M., Cañellas, M., & Baños, J. E. (1999). An epidemiological comparison of pain complaints in the general population of Catalonia (Spain). *Pain*, 83, 9-16.
- Bazelmans, E., Prins, J. B., & Bleijenberg, G. (2006). Cognitive Behavior Therapy for Relatively Active and for Passive Chronic Fatigue Syndrome Patients. *Cognitive and Behavioral Practice*, 13, 157-166.
- Bennett, R. M. & Jacobsen, S. (1994). Muscle function and origin of pain in fibromyalgia. *Baillieres Clin.Rheumatol.*, 8, 721-746.
- Berenson, A. (2008, January 14). Drug Approved. Is Disease Real? *The New York Times*.
- Bigatti, S. M., Hernandez, A. M., Cronan, T. A., & Rand, K. L. (2008). Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum.*, 59, 961-967.
- Bingel, U., Lorenz, J., Schoell, E., Weiller, C., & Buchel, C. (2006). Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network. *Pain*, 120, 8-15.
- Bishop, A., Foster, N. E., Thomas, E., & Hay, E. M. (2008). How does the self-reported clinical management of patients with low back pain relate to the attitudes and beliefs of health care practitioners? A survey of UK general practitioners and physiotherapists. *Pain*, 135, 187-195.
- Block, S. R. (1999). On the nature of rheumatism. *Arthritis Care Res*, 12, 129-138.
- Bondy, B., Spaeth, M., Offenbaecher, M., Glatzeder, K., Stratz, T., Schwarz, M. et al. (1999). The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol.Dis.*, 6, 433-439.
- Borg, C., Emond, F. C., Colson, D., Laurent, B., & Michael, G. A. (2015). Attentional focus on subjective interoceptive experience in patients with fibromyalgia. *Brain Cogn*, 101, 35-43.
- Bouhuys, A. L., Flentge, F., Oldehinkel, A. J., & van den Berg, M. D. (2004). Potential psychosocial mechanisms linking depression to immune function in elderly subjects. *Psychiatry Research*, 127, 237-245.
- Brickman, A. L., Yount, S. E., Blaney, N. T., Rothberg, S. T., & Denour, A. K. (1996). Personality traits and long-term health status - The influence of neuroticism and

- conscientiousness on renal deterioration in type-1 diabetes. *Psychosomatics*, 37, 459-468.
- Bryant, R. A., Sackville, T., Dang, S. T., Moulds, M., & Guthrie, R. (1999). Treating acute stress disorder: an evaluation of cognitive behavior therapy and supportive counseling techniques. *Am.J.Psychiatry*, 156, 1780-1786.
- Bushnell, M. C., Ceko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat.Rev.Neurosci.*, 14, 502-511.
- Buskila, D., Neumann, L., Hazanov, I., & Carmi, R. (1996). Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin.Arthritis Rheum.*, 26, 605-611.
- Buskila, D., Neumann, L., Vaisberg, G., Alkalay, D., & Wolfe, F. (1997). Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum.*, 40, 446-452.
- Buskila, D. & Neumann, L. (1997). Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J.Rheumatol.*, 24, 941-944.
- Buskila, D. & Cohen, H. (2007). Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *Curr.Pain Headache Rep.*, 11, 333-338.
- Buskila, D. (2013). Past and future perspectives in research in chronic pain. In *IV Symposium Internacional para el estudio del dolor crónico y la fibromialgia*.
- Carrillo-de-la-Peña MT, Vallet M, Perez MI, Gomez-Perretta C. Intensity dependence of auditory-evoked cortical potentials in fibromyalgia patients: a test of the generalized hypervigilance hypothesis. *J Pain*. 2006; 7:480–7.
- Carvalho, L. S., Correa, H., Silva, G. C., Campos, F. S., Baiao, F. R., Ribeiro, L. S. et al. (2008). May genetic factors in fibromyalgia help to identify patients with differentially altered frequencies of immune cells? *Clin.Exp.Immunol.*, 154, 346-352.
- Castel, A., Fontova, R., Montull, S., Perinan, R., Poveda, M. J., Miralles, I. et al. (2013). Efficacy of a multidisciplinary fibromyalgia treatment adapted for women with low educational levels: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res.(Hoboken.)*, 65, 421-431.
- Christensen, A. J., Ehlers, S. L., Wiebe, J. S., Moran, P. J., Raichle, K., Ferneyhough, K. et al. (2002). Patient personality and mortality: A 4-year prospective examination of chronic renal insufficiency. *Health Psychology*, 21, 315-320.
- Christidis, N., Ghafouri, B., Larsson, A., Palstam, A., Mannerkorpi, K., Bileviciute-Ljungar, I. et al. (2015). Comparison of the Levels of Pro-Inflammatory Cytokines Released in the Vastus Lateralis Muscle of Patients with Fibromyalgia and Healthy Controls during Contractions of the Quadriceps Muscle - A Microdialysis Study. *PLoS.One.*, 10, e0143856.

- Clauw, D. J. (2015). Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism(s). *Best.Pract.Res Clin.Rheumatol.*, 29, 6-19.
- Cohen, H., Buskila, D., Neumann, L., & Ebstein, R. P. (2002). Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum.*, 46, 845-847.
- Cohen, H., Neumann, L., Glazer, Y., Ebstein, R. P., & Buskila, D. (2009). The relationship between a common catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism val(158) met and fibromyalgia. *Clin.Exp.Rheumatol.*, 27, S51-S56.
- Collado, P., Bañares, A., Hernández, C., Fernández, B., Ramos, P., & Morado, I. (1996). Asistencia reumatológica en una consulta externa de un hospital terciario: experiencia de tres años. *Rev Esp Reumatol* 23, 9-16.
- Cook, D. B., Lange, G., Ciccone, D. S., Liu, W. C., Steffener, J., & Natelson, B. H. (2004). Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J.Rheumatol.*, 31, 364-378.
- Costa, P. T., Jr. & McCrae, R. R. (1987). Neuroticism, somatic complaints, and disease: is the bark worse than the bite? *J Pers.*, 55, 299-316.
- Coté, K. A. & Moldofsky, H. (1997). Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.*, 24, 2014-2023.
- Crombez, G., Vervaeke, L., Lysens, R., Baeyens, F., & Eelen, P. (1998). Avoidance and confrontation of painful, back-straining movements in chronic back pain patients. *Behav.Modif.*, 22, 62-77.
- Crombez, G., Eccleston, C., Baeyens, F., Van Houdenhove, H. B., & van den Broeck, B. A. (1999). Attention to chronic pain is dependent upon pain-related fear. *J.Psychosom.Res.*, 47, 403-410.
- Crombez, G., Eccleston, C., Vlaeyen, J. W., Vansteenwegen, D., Lysens, R., & Eelen, P. (2002). Exposure to physical movements in low back pain patients: restricted effects of generalization. *Health Psychol.*, 21, 573-578.
- Crombez, G., Van Damme, D. S., & Eccleston, C. (2005). Hypervigilance to pain: an experimental and clinical analysis. *Pain*, 116, 4-7.
- de Jong, Jr., Vlaeyen, J. W., Onghena, P., Goossens, M. E., Geilen, M., & Mulder, H. (2005). Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain: education or exposure in vivo as mediator to fear reduction? *Clin.J Pain*, 21, 9-17.
- Deary, V., Chalder, T., & Sharpe, M. (2007). The cognitive behavioural model of medically unexplained symptoms: a theoretical and empirical review. *Clin.Psychol.Rev.*, 27, 781-797.

- Denollet, J. (2005). DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom.Med.*, 67, 89-97.
- DeSantana, J. M., da Cruz, K. M., & Sluka, K. A. (2013). Animal models of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*, 15, 222.
- Desmeules, J., Piguët, V., Besson, M., Chabert, J., Rapiti, E., Rebsamen, M. et al. (2012). Psychological distress in fibromyalgia patients: a role for catechol-O-methyltransferase Val158met polymorphism. *Health Psychol.*, 31, 242-249.
- Deus, J. (2009). ¿Se puede ver el dolor?. *Reumatol Clin*, 5, 228-232.
- Diatchenko, L., Slade, G. D., Nackley, A. G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I. et al. (2005). Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum.Mol.Genet.*, 14, 135-143.
- Diatchenko, L., Anderson, A. D., Slade, G. D., Fillingim, R. B., Shabalina, S. A., Higgins, T. J. et al. (2006a). Three major haplotypes of the beta2 adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder. *Am.J.Med.Genet.B Neuropsychiatr.Genet.*, 141B, 449-462.
- Diatchenko, L., Nackley, A. G., Slade, G. D., Bhalang, K., Belfer, I., Max, M. B. et al. (2006b). Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain*, 125, 216-224.
- Diatchenko, L., Nackley, A. G., Slade, G. D., Fillingim, R. B., & Maixner, W. (2006c). Idiopathic pain disorders—pathways of vulnerability. *Pain*, 123, 226-230.
- Diatchenko, L., Nackley, A. G., Tchivileva, I. E., Shabalina, S. A., & Maixner, W. (2007). Genetic architecture of human pain perception. *Trends Genet.*, 23, 605-613.
- Diatchenko, L., Fillingim, R. B., Smith, S. B., & Maixner, W. (2013). The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. *Nat.Rev.Rheumatol.*, 9, 340-350.
- Díaz-Piedra, C., Di Stasi, L. L., Baldwin, C. M., Buéla-Casal, G., & Catena, A. (2014). Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: A systematic review of observational studies. *Sleep Med.Rev.*
- Doppler, K., Rittner, H. L., Deckart, M., & Sommer, C. (2015). Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia. *Pain*, 156, 2319-2325.
- Drewes, A. M., Andreasen, A., Schroder, H. D., Hogsaa, B., & Jennum, P. (1993). Pathology of skeletal muscle in fibromyalgia: a histo-immuno-chemical and ultrastructural study. *Br.J.Rheumatol.*, 32, 479-483.

- Duschek, S., Mannhart, T., Winkelmann, A., Merzoug, K., Werner, N. S., Schuepbach, D. et al. (2012). Cerebral blood flow dynamics during pain processing in patients with fibromyalgia syndrome. *Psychosom.Med.*, 74, 802-809.
- Duschek, S., Werner, N. S., Limbert, N., Winkelmann, A., & Montoya, P. (2014). Attentional bias toward negative information in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain Med.*, 15, 603-612.
- Eccleston, C., Williams, A. C., & Rogers, W. S. (1997). Patients' and professionals' understandings of the causes of chronic pain: blame, responsibility and identity protection. *Soc.Sci.Med.*, 45, 699-709.
- Eccleston, C. & Crombez, G. (1999). Pain demands attention: a cognitive-affective model of the interruptive function of pain. *Psychol.Bull.*, 125, 356-366.
- Edgecombe, W. (1920). Visceral Fibrositis. *Proc.R.Soc.Med.*, 13, 14-22.
- Ehrlich, G. E. (2003a). Fibromyalgia, a virtual disease. *Clin.Rheumatol.*, 22, 8-11.
- Ehrlich, G. E. (2003b). Pain is real; fibromyalgia isn't. *J Rheumatol.*, 30, 1666-1667.
- Eide, P. K. (2000). Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *Eur.J.Pain*, 4, 5-15.
- Eley, T. C., Tahir, E., Angleitner, A., Harriss, K., McClay, J., Plomin, R. et al. (2003). Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers. *Am.J.Med.Genet.B Neuropsychiatr.Genet.*, 120B, 90-96.
- Enoch, M. A., Xu, K., Ferro, E., Harris, C. R., & Goldman, D. (2003). Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatr.Genet.*, 13, 33-41.
- Fabian, L. A., McGuire, L., Page, G. G., Goodin, B. R., Edwards, R. R., & Haythornthwaite, J. (2009). The association of the cortisol awakening response with experimental pain ratings. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1247-1251.
- Fallon, N., Li, X., Chiu, Y., Nurmikko, T., & Stancak, A. (2015). Altered cortical processing of observed pain in patients with fibromyalgia syndrome. *J.Pain*, 16, 717-726.
- Ferrari, R. (2015). A prospective study of the 1-year incidence of fibromyalgia after acute whiplash injury. *RMD.Open.*, 1, e000007.
- Ferreira, M. L., Machado, G., Latimer, J., Maher, C., Ferreira, P. H., & Smeets, R. J. (2010). Factors defining care-seeking in low back pain--a meta-analysis of population based surveys. *Eur.J Pain*, 14, 747.

- Ferrucci, L., Harris, T. B., Guralnik, J. M., Tracy, R. P., Corti, M. C., Cohen, H. J. et al. (1999). Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am.Geriatr.Soc.*, 47, 639-646.
- Fietta, P., Fietta, P., & Manganelli, P. (2007). Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed.*, 78, 88-95.
- Finan, P. H., Zautra, A. J., Davis, M. C., Lemery-Chalfant, K., Covault, J., & Tennen, H. (2010). Genetic influences on the dynamics of pain and affect in fibromyalgia. *Health Psychol.*, 29, 134-142.
- Finan, P. H., Zautra, A. J., Davis, M. C., Lemery-Chalfant, K., Covault, J., & Tennen, H. (2011). COMT moderates the relation of daily maladaptive coping and pain in fibromyalgia. *Pain*, 152, 300-307.
- Finan, P. H., Goodin, B. R., & Smith, M. T. (2013). The association of sleep and pain: an update and a path forward. *J Pain*, 14, 1539-1552.
- Fischer, S., Doerr, J. M., Strahler, J., Mewes, R., Thieme, K., & Nater, U. M. (2015). Stress exacerbates pain in the everyday lives of women with fibromyalgia syndrome-The role of cortisol and alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 68-77.
- Fishbain, D. A., Cutler, R., Rosomoff, H. L., & Rosomoff, R. S. (1997). Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin.J.Pain*, 13, 116-137.
- Fishbain, D. A., Cutler, R. B., Rosomoff, H. L., & Rosomoff, R. S. (2004). Is there a relationship between nonorganic physical findings (Waddell signs) and secondary gain/malingering? *Clin.J.Pain*, 20, 399-408.
- Ford, C. V. (1997). Somatization and fashionable diagnoses: illness as a way of life. *Scand.J Work Environ.Health*, 23 Suppl 3, 7-16.
- Fordyce, W. E., Shelton, J. L., & Dundore, D. E. (1982). The modification of avoidance learning pain behaviors. *J Behav.Med.*, 5, 405-414.
- Freyberg, R. H. (1951). Non-articular rheumatism. *Bull.N.Y Acad.Med.*, 27, 245-258.
- Garcia-Fontanals, A., Garcia-Blanco, S., Portell, M., Pujol, J., Poca-Dias, V., Garcia-Fructuoso, F. et al. (2014). Cloninger's psychobiological model of personality and psychological distress in fibromyalgia. *Int.J.Rheum.Dis.* (en premsa).
- Geel, S. E. (1994). The fibromyalgia syndrome: musculoskeletal pathophysiology. *Semin.Arthritis Rheum.*, 23, 347-353.

- Geenen, R., van Ooijen-van der Linden, L., Lumley, M. A., Bijlsma, J. W., & van Middendorp, H. (2012). The match-mismatch model of emotion processing styles and emotion regulation strategies in fibromyalgia. *J.Psychosom.Res.*, 72, 45-50.
- Gemignani, F. (2014). Fibromyalgia syndrome and small-fiber neuropathy. *Ann.Neurol.*, 76, 916.
- Gheldof, E. L., Crombez, G., Van den Bussche, E., Vinck, J., Van Nieuwenhuysse, N. A., Moens, G. et al. (2010). Pain-related fear predicts disability, but not pain severity: a path analytic approach of the fear-avoidance model. *Eur.J Pain*, 14, 870-879.
- Giesecke, T., Gracely, R. H., Williams, D. A., Geisser, M. E., Petzke, F. W., & Clauw, D. J. (2005). The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum.*, 52, 1577-1584.
- Gillis, M. E., Lumley, M. A., Mosley-Williams, A., Leisen, J. C., & Roehrs, T. (2006). The health effects of at-home written emotional disclosure in fibromyalgia: a randomized trial. *Ann.Behav.Med.*, 32, 135-146.
- Giske, L., Vollestad, N. K., Mengshoel, A. M., Jensen, J., Knardahl, S., & Roe, C. (2008). Attenuated adrenergic responses to exercise in women with fibromyalgia—a controlled study. *Eur.J.Pain*, 12, 351-360.
- Gonzalez-Roldan, A. M., Muñoz, M. A., Cifre, I., Sitges, C., & Montoya, P. (2013). Altered psychophysiological responses to the view of others' pain and anger faces in fibromyalgia patients. *J.Pain*, 14, 709-719.
- Goubert, L., Crombez, G., & De Bourdeaudhuij, I. (2004). Low back pain, disability and back pain myths in a community sample: prevalence and interrelationships. *Eur.J Pain*, 8, 385-394.
- Gowers, W. R. (1904). A Lecture on Lumbago: Its Lessons and Analogues: Delivered at the National Hospital for the Paralysed and Epileptic. *Br.Med.J.*, 1, 117-121.
- Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M., & Clauw, D. J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*, 46, 1333-1343.
- Graven-Nielsen, T. & Arendt-Nielsen, L. (2010). Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nat.Rev.Rheumatol.*, 6, 599-606.
- Green, S. M., Hadjistavropoulos, T., & Sharpe, D. (2008). Client personality characteristics predict satisfaction with cognitive behavior therapy. *J Clin.Psychol.*, 64, 40-51.
- Gupta, A., Silman, A. J., Ray, D., Morriss, R., Dickens, C., Macfarlane, G. J. et al. (2007). The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population-based study. *Rheumatology.(Oxford)*, 46, 666-671.

- Cursoy, S. (2002). Absence of association of the serotonin transporter gene polymorphism with the mentally healthy subset of fibromyalgia patients. *Clin.Rheumatol.*, 21, 194-197.
- Cursoy, S., Erdal, E., Herken, H., Madenci, E., & Alasehirli, B. (2001). Association of T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol.Int.*, 21, 58-61.
- Cursoy, S., Erdal, E., Herken, H., Madenci, E., Alasehirli, B., & Erdal, N. (2003). Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol.Int.*, 23, 104-107.
- Hadler, N. M. (2003). "Fibromyalgia" and the medicalization of misery. *J Rheumatol.*, 30, 1668-1670.
- Hagger-Johnson, G. E. & Whiteman, M. C. (2007). Conscientiousness facets and health behaviors: A latent variable modeling approach. *Personality and Individual Differences*, 43, 1235-1245.
- Hahn, S. R., Thompson, K. S., Wills, T. A., Stern, V., & Budner, N. S. (1994). The difficult doctor-patient relationship: somatization, personality and psychopathology. *J.Clin.Epidemiol.*, 47, 647-657.
- Hamilton, N. A., Karoly, P., & Zautra, A. J. (2005). Health goal cognition and adjustment in women with fibromyalgia. *J Behav.Med.*, 28, 455-466.
- Harkness, E. F., Macfarlane, G. J., Nahit, E., Silman, A. J., & McBeth, J. (2004). Mechanical injury and psychosocial factors in the work place predict the onset of widespread body pain: a two-year prospective study among cohorts of newly employed workers. *Arthritis Rheum.*, 50, 1655-1664.
- Hasenbring, M., Marienfeld, G., Kuhlendahl, D., & Soyka, D. (1994). Risk factors of chronicity in lumbar disc patients. A prospective investigation of biologic, psychological, and social predictors of therapy outcome. *Spine (Phila Pa 1976.)*, 19, 2759-2765.
- Hasenbring, M., Ulrich, H. W., Hartmann, M., & Soyka, D. (1999). The efficacy of a risk factor-based cognitive behavioral intervention and electromyographic biofeedback in patients with acute sciatic pain. An attempt to prevent chronicity. *Spine (Phila Pa 1976.)*, 24, 2525-2535.
- Hasenbring, M. I. (2000). Attentional control of pain and the process of chronification. *Progress in brain research*, 129, 525-534.
- Hasenbring, M. I., Plaas, H., Fischbein, B., & Willburger, R. (2006). The relationship between activity and pain in patients 6 months after lumbar disc surgery: do pain-related coping modes act as moderator variables? *Eur.J.Pain*, 10, 701-709.

- Hauser, W., Bialas, P., Welsch, K., & Wolfe, F. (2015). Construct validity and clinical utility of current research criteria of DSM-5 somatic symptom disorder diagnosis in patients with fibromyalgia syndrome. *J.Psychosom.Res.*, 78, 546-552.
- Hayes, S. M., Myhal, G. C., Thornton, J. F., Camerlain, M., Jamison, C., Cytryn, K. N. et al. (2010). Fibromyalgia and the therapeutic relationship: where uncertainty meets attitude. *Pain Res Manag*, 15, 385-391.
- Heim, C., Ehler, U., & Hellhammer, D. H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25, 1-35.
- Hocking, L. J., Smith, B. H., Jones, G. T., Reid, D. M., Strachan, D. P., & Macfarlane, G. J. (2010). Genetic variation in the beta2-adrenergic receptor but not catecholamine-O-methyltransferase predisposes to chronic pain: results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Pain*, 149, 143-151.
- Horne, J. A. & Shackell, B. S. (1991). Alpha-like EEG activity in non-REM sleep and the fibromyalgia (fibrositis) syndrome. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 79, 271-276.
- Houben, R. M., Ostelo, R. W., Vlaeyen, J. W., Wolters, P. M., Peters, M., & Stomp-van den Berg SG (2005). Health care providers' orientations towards common low back pain predict perceived harmfulness of physical activities and recommendations regarding return to normal activity. *Eur.J Pain*, 9, 173-183.
- Iannetti, G. D. & Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Exp.Brain Res.*, 205, 1-12.
- Johnson JA, Zatorre RJ. Attention to simultaneous unrelated auditory and visual events: behavioral and neural correlates. *Cereb Cortex*. 2005; 15:1609–20.
- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., & Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114, 295-302.
- Karoly, P., Okun, M. A., Ruhlman, L. S., & Pugliese, J. A. (2008). The impact of goal cognition and pain severity on disability and depression in adults with chronic pain: An examination of direct effects and mediated effects via pain-induced fear. *Cognitive Therapy and Research*, 32, 418-433.
- Karsdorp, P. & Vlaeyen, J. W. (2009). Active avoidance but not activity pacing is associated with disability in fibromyalgia. *Pain*, 147, 29-35.
- Kato, K., Sullivan, P. F., Evengard, B., & Pedersen, N. L. (2009). A population-based twin study of functional somatic syndromes. *Psychol.Med.*, 39, 497-505.

- Katon, W., Sullivan, M., & Walker, E. (2001). Medical symptoms without identified pathology: relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits. *Ann.Intern.Med.*, 134, 917-925.
- Khasar, S. G., Burkham, J., Dina, O. A., Brown, A. S., Bogen, O., Alessandri-Haber, N. et al. (2008). Stress induces a switch of intracellular signaling in sensory neurons in a model of generalized pain. *J.Neurosci.*, 28, 5721-5730.
- Kim, S. H., Kim, D. H., Oh, D. H., & Clauw, D. J. (2008). Characteristic electron microscopic findings in the skin of patients with fibromyalgia--preliminary study. *Clin.Rheumatol.*, 27, 407-411.
- Kim, J., Loggia, M. L., Cahalan, C. M., Harris, R. E., Beissner, F., Garcia, R. G. et al. (2015). The somatosensory link in fibromyalgia: functional connectivity of the primary somatosensory cortex is altered by sustained pain and is associated with clinical/autonomic dysfunction. *Arthritis Rheumatol.*, 67, 1395-1405.
- Kindermans, H., Roelofs, J., Goossens, M., Huijnen, I., Verbunt, J., & Vlaeyen, J. W. (2011). Activity Patterns in Chronic Pain: Underlying Dimensions and Associations With Disability and Depressed Mood. *The Journal of Pain*, 12, 1049-1058.
- Klauenberg, S., Maier, C., Assion, H. J., Hoffmann, A., Krumova, E. K., Magerl, W. et al. (2008). Depression and changed pain perception: hints for a central disinhibition mechanism. *Pain*, 140, 332-343.
- Knoop, H., Stulemeijer, M., Prins, J. B., van der Meer, J. W., & Bleijenberg, G. (2007). Is cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome also effective for pain symptoms? *Behav.Res.Ther.*, 45, 2034-2043.
- Kori, S. H., Miller, R. P., & Todd, D. D. (1990). Kinesiophobia: a new view of chronic pain behavior. *Pain Manag*, 3, 35-43.
- Lackner, J. M., Lou, C. M., Mertz, H. R., Wack, D. S., Katz, L. A., Krasner, S. S. et al. (2006). Cognitive therapy for irritable bowel syndrome is associated with reduced limbic activity, GI symptoms, and anxiety. *Behav.Res.Ther.*, 44, 621-638.
- Lambin, D. I., Thibault, P., Simmonds, M., Lariviere, C., & Sullivan, M. J. (2011). Repetition-induced activity-related summation of pain in patients with fibromyalgia. *Pain*, 152, 1424-1430.
- Lariviere, W. R. & Melzack, R. (2000). The role of corticotropin-releasing factor in pain and analgesia. *Pain*, 84, 1-12.
- Larsen, R. J. (1992). Neuroticism and selective encoding and recall of symptoms: evidence from a combined concurrent-retrospective study. *J Pers.Soc.Psychol.*, 62, 480-488.
- Latremoliere, A. & Woolf, C. J. (2009). Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J.Pain*, 10, 895-926.

- Lautenbacher, S. & Rollman, G. B. (1997). Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin.J.Pain*, 13, 189-196.
- Lauwerier, E., Paemeleire, K., Van Damme, S., Goubert, L., & Crombez, G. (2011). Medication use in patients with migraine and medication-overuse headache: the role of problem-solving and attitudes about pain medication. *Pain*, 152, 1334-1339.
- Lazar, N. A. (2009). Discussion of "Puzzlingly High Correlations in fMRI Studies of Emotion, Personality, and Social Cognition" by Vul et al. *Perspectives on Psychological Science*, 4, 308-309.
- Lazaro, C., Caseras, X., Torrubia, R., & Baños, J. E. (2003). Medida del dolor postoperatorio: análisis de la sensibilidad de diversos instrumentos de autovaloración. *Rev.Esp.Anestesiol.Reanim.*, 50, 230-236.
- Leeuw, M., Goossens, M. E., Linton, S. J., Crombez, G., Boersma, K., & Vlaeyen, J. W. (2007). The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav.Med.*, 30, 77-94.
- Leeuw, M., Goossens, M. E., van Breukelen, G. J., de, J., Jr., Heuts, P. H., Smeets, R. J. et al. (2008). Exposure in vivo versus operant graded activity in chronic low back pain patients: results of a randomized controlled trial. *Pain*, 138, 192-207.
- Legangneux, E., Mora, J. J., Spreux-Varoquaux, O., Thorin, I., Herrou, M., Alvado, G. et al. (2001). Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma-rich platelet serotonin and [³H]imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology.(Oxford)*, 40, 290-296.
- Legrain, V., Iannetti, G. D., Plaghki, L., & Mouraux, A. (2011). The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog.Neurobiol.*, 93, 111-124.
- Lethem, J., Slade, P. D., Troup, J. D., & Bentley, G. (1983). Outline of a Fear-Avoidance Model of exaggerated pain perception--I. *Behav.Res Ther*, 21, 401-408.
- Lewis, G. N., Rice, D. A., & McNair, P. J. (2012). Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *J.Pain*, 13, 936-944.
- Light, K. C., Bragdon, E. E., Grewen, K. M., Brownley, K. A., Girdler, S. S., & Maixner, W. (2009). Adrenergic dysregulation and pain with and without acute beta-blockade in women with fibromyalgia and temporomandibular disorder. *J.Pain*, 10, 542-552.
- Linton, S. J. (2000). A review of psychological risk factors in back and neck pain. *Spine*, 25, 1148-1156.
- López-Solá, M., Pujol, J., Wager, T. D., Garcia-Fontanals, A., Blanco-Hinojo, L., Garcia-Blanco, S. et al. (2014). Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheumatol.*, 66, 3200-3209.

- Lundberg, M., Grimby-Ekman, A., Verbunt, J., & Simmonds, M. J. (2011). Pain-related fear: a critical review of the related measures. *Pain Res.Treat.*, 2011, Article ID 494196, 26 pages.
- Maddock, R. J., Carter, C. S., Magliozzi, J. R., & Gietzen, D. W. (1993). Evidence that decreased function of lymphocyte beta adrenoreceptors reflects regulatory and adaptive processes in panic disorder with agoraphobia. *Am.J.Psychiatry*, 150, 1219-1225.
- Maekawa, K., Twe, C., Lotaif, A., Chiappelli, F., & Clark, G. T. (2003). Function of beta-adrenergic receptors on mononuclear cells in female patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.*, 30, 364-368.
- Magliozzi, J. R., Gietzen, D., Maddock, R. J., Haack, D., Doran, A. R., Goodman, T. et al. (1989). Lymphocyte beta-adrenoreceptor density in patients with unipolar depression and normal controls. *Biol.Psychiatry*, 26, 15-25.
- Magni, G., Moreschi, C., Rigatti-Luchini, S., & Merskey, H. (1994). Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculoskeletal pain. *Pain*, 56, 289-297.
- Malec, J., Glasgow, R. E., Ely, R., & Kling, J. (1977). Coping with pain: a self management approach. *JSAS Catalog of Selected Documents in Psychology*, 7, 113.
- Martin, D. & Singer, P. (2003). A strategy to improve priority setting in health care institutions. *Health Care Anal.*, 11, 59-68.
- Martinez-Jauand, M., Sitges, C., Rodriguez, V., Picornell, A., Ramon, M., Buskila, D. et al. (2013). Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *Eur.J.Pain*, 17, 16-27.
- Martinez-Lavin, M. (2007). Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res.Ther.*, 9, 216.
- Martinez-Lavin, M. & Solano, C. (2009). Dorsal root ganglia, sodium channels, and fibromyalgia sympathetic pain. *Med.Hypotheses*, 72, 64-66.
- Mas, A. J., Carmona, L., Valverde, M., & Ribas, B. (2008). Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin.Exp.Rheumatol.*, 26, 519-526.
- McBeth, J., Macfarlane, G. J., Benjamin, S., Morris, S., & Silman, A. J. (1999). The association between tender points, psychological distress, and adverse childhood experiences: a community-based study. *Arthritis Rheum.*, 42, 1397-1404.

- McCracken, L. M., Zayfert, C., & Gross, R. T. (1993). The pain anxiety symptoms scale (PASS): A multimodal measure of pain-specific anxiety symptoms. *Behavior Therapist* 16, 183-184.
- Meulders, A. & Vlaeyen, J. W. (2013). Mere intention to perform painful movements elicits fear of movement-related pain: an experimental study on fear acquisition beyond actual movements. *J.Pain*, 14, 412-423.
- Miller, G. E., Chen, E., & Zhou, E. S. (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol.Bull.*, 133, 25-45.
- Mittenberg, W., Patton, C., Canyock, E. M., & Condit, D. C. (2002). Base rates of malingering and symptom exaggeration. *J.Clin.Exp.Neuropsychol.*, 24, 1094-1102.
- Moldofsky, H., Scarisbrick, P., England, R., & Smythe, H. (1975). Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom.Med.*, 37, 341-351.
- Moldofsky, H. & Scarisbrick, P. (1976). Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom.Med.*, 38, 35-44.
- Moldofsky, H. (1989). Sleep and fibrositis syndrome. *Rheum.Dis.Clin.North Am.*, 15, 91-103.
- Moldofsky, H. (2001). Sleep and pain. *Sleep Med.Rev.*, 5, 385-396.
- Montoya, P., Larbig, W., Braun, C., Preissl, H., & Birbaumer, N. (2004). Influence of social support and emotional context on pain processing and magnetic brain responses in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*, 50, 4035-4044.
- Montoya, P., Sitges, C., Garcia-Herrera, M., Izquierdo, R., Truyols, M., Blay, N. et al. (2005). Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosom.Med.*, 67, 957-963.
- Montoya, P., Sitges, C., Garcia-Herrera, M., Rodriguez-Cotes, A., Izquierdo, R., Truyols, M. et al. (2006). Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*, 54, 1995-2003.
- Mork, P. J. & Nilsen, T. I. (2012). Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis Rheum.*, 64, 281-284.
- Morley, S. & Eccleston, C. (2004). The object of fear in pain. In: Asmundson, G. J., Vlaeyen, J. W., & Crombez, G. (2004b). *Understanding and Treating Fear of Pain*. Oxford: Oxford University Press.
- Moseley, G. L. & Vlaeyen, J. W. (2015). Beyond nociception: the imprecision hypothesis of chronic pain. *Pain*, 156, 35-38.

- Mouraux, A., Diukova, A., Lee, M. C., Wise, R. G., & Iannetti, G. D. (2011). A multisensory investigation of the functional significance of the "pain matrix". *Neuroimage*, *54*, 2237-2249.
- Murberg, T. A. & Furze, G. (2004). Depressive symptoms and mortality in patients with congestive heart failure: a six-year follow-up study. *Med Sci Monit*, *10*, CR643-CR648.
- Nakaya, N., Hansen, P., Schapiro, I. R., Eplöv, L., Saito-Nakaya, K., Uchitomi, Y. et al. (2006). Personality traits and cancer survival: a Danish cohort study. *British Journal of Cancer*, *95*, 146-152.
- Nicassio, P. M., Moxham, E. G., Schuman, C. E., & Gevirtz, R. N. (2002). The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain*, *100*, 271-279.
- Nielson, W., Jensen, M., & Hill, M. (2001). An activity pacing scale for the chronic coping pain inventory: development in a sample of patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, *89*, 111-115.
- Normand, E., Potvin, S., Gaumond, I., Cloutier, G., Corbin, J. F., & Marchand, S. (2011). Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder. *J.Clin.Psychiatry*, *72*, 219-224.
- Oaklander, A. L., Herzog, Z. D., Downs, H. M., & Klein, M. M. (2013). Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain*, *154*, 2310-2316.
- Offenbaecher, M., Bondy, B., de Jonge, S., Glatzeder, K., Kruger, M., Schoeps, P. et al. (1999). Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum.*, *42*, 2482-2488.
- Papageorgiou, A. C., Silman, A. J., & Macfarlane, G. J. (2002). Chronic widespread pain in the population: a seven year follow up study. *Ann.Rheum.Dis.*, *61*, 1071-1074.
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M., & Ingvar, M. (2002). Placebo and opioid analgesia—imaging a shared neuronal network. *Science*, *295*, 1737-1740.
- Philips, H. C. (1987). Avoidance behaviour and its role in sustaining chronic pain. *Behav.Res Ther*, *25*, 273-279.
- Poldrack, R. A. & Mumford, J. A. (2009). Independence in ROI analysis: where is the voodoo? *Soc.Cogn Affect.Neurosci.*, *4*, 208-213.
- Price, D. D., Staud, R., Robinson, M. E., Mauderli, A. P., Cannon, R., & Vierck, C. J. (2002). Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain*, *99*, 49-59.

- Prins, J. B., Bleijenberg, G., Bazelmans, E., Elving, L. D., de Boo, T. M., Severens, J. L. et al. (2001). Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 357, 841-847.
- Pujol, J., Lopez-Sola, M., Ortiz, H., Vilanova, J. C., Harrison, B. J., Yucel, M. et al. (2009). Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. *PLoS.One.*, 4, e5224.
- Rains, J. C. & Penzien, D. B. (2003). Sleep and chronic pain: challenges to the alpha-EEG sleep pattern as a pain specific sleep anomaly. *J.Psychosom.Res.*, 54, 77-83.
- Ramirez-Maestre, C., Martinez, A. E. L., & Zarazaga, R. E. (2004). Personality characteristics as differential variables of the pain experience. *Journal of Behavioral Medicine*, 27, 147-165.
- Ramos, J. (2004). Fibromialgia: ¿La histeria en el capitalismo de ficción? *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría* 89, 115-128.
- Raphael, K. G., Natelson, B. H., Janal, M. N., & Nayak, S. (2002). A community-based survey of fibromyalgia-like pain complaints following the World Trade Center terrorist attacks. *Pain*, 100, 131-139.
- Raphael, K. G., Janal, M. N., Nayak, S., Schwartz, J. E., & Gallagher, R. M. (2006). Psychiatric comorbidities in a community sample of women with fibromyalgia. *Pain*, 124, 117-125.
- Raselli, C. & Broderick, J. E. (2007). The association of depression and neuroticism with pain reports: A comparison of momentary and recalled pain assessment. *Journal of Psychosomatic Research*, 62, 313-320.
- Raymond, M. C. & Brown, J. B. (2000). Experience of fibromyalgia. Qualitative study. *Can.Fam.Physician*, 46, 1100-1106.
- Reid, S., Whooley, D., Crayford, T., & Hotopf, M. (2001). Medically unexplained symptoms--GPs' attitudes towards their cause and management. *Fam.Pract.*, 18, 519-523.
- Reuter, M. & Hennig, J. (2005). Association of the functional catechol-O-methyltransferase VAL158MET polymorphism with the personality trait of extraversion. *Neuroreport*, 16, 1135-1138.
- Reynolds, M. D. (1978). Clinical diagnosis of psychogenic rheumatism. *West J.Med.*, 128, 285-290.
- Robinson, M. E. & Dannecker, E. A. (2004). Critical issues in the use of muscle testing for the determination of sincerity of effort. *Clin.J.Pain*, 20, 392-398.

- Robles, T. F., Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2005). Out of balance - A new look at chronic stress, depression, and immunity. *Current Directions in Psychological Science*, 14, 111-115.
- Rodero, B., Casanueva, B., Luciano, J. V., Gili, M., Serrano-Blanco, A., & Garcia-Campayo, J. (2011). Relationship between behavioural coping strategies and acceptance in patients with fibromyalgia syndrome: elucidating targets of interventions. *BMC.Musculoskelet.Disord.*, 12, 143.
- Roelofs, K. & Spinhoven, P. (2007). Trauma and medically unexplained symptoms towards an integration of cognitive and neuro-biological accounts. *Clin.Psychol.Rev.*, 27, 798-820.
- Rohling, M. L., Binder, L. M., & Langhinrichsen-Rohling, J. (1995). Money matters: A meta-analytic review of the association between financial compensation and the experience and treatment of chronic pain. *Health Psychol.*, 14, 537-547.
- Roizenblatt, S., Moldofsky, H., Benedito-Silva, A. A., & Tufik, S. (2001). Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*, 44, 222-230.
- Romans, S. & Cohen, M. (2008). Unexplained and underpowered: the relationship between psychosomatic disorders and interpersonal abuse -- a critical review. *Harv.Rev.Psychiatry*, 16, 35-54.
- Rosselló, F., Muñoz, M. A., Duschek, S., & Montoya, P. (2015). Affective Modulation of Brain and Autonomic Responses in Patients With Fibromyalgia. *Psychosom.Med.*, 77, 721-732.
- Rothke, S. E., Friedman, A. F., Jaffe, A. M., Greene, R. L., Wetter, M. W., Cole, P. et al. (2000). Normative data for the F(p) scale of the MMPI-2: implications for clinical and forensic assessment of malingering. *Psychol.Assess.*, 12, 335-340.
- Rúa-Figueroa, I., Erasquin, C., Naranjo, A., Ojeda, S., Francisco, F., & Rodríguez Lozano, C. (1999). Reumatología ambulatoria y hospitalaria unificadas: un año de experiencia en estratificación de consultas. *Rev Esp Reumatol* 26, 297-303.
- Russo, J., Katon, W., Lin, E., Von Korff, M., Bush, T., Simon, G. et al. (1997). Neuroticism and extraversion as predictors of health outcomes in depressed primary care patients. *Psychosomatics*, 38, 339-348.
- Schmidt, S., Grossman, P., Schwarzer, B., Jena, S., Naumann, J., & Walach, H. (2011). Treating fibromyalgia with mindfulness-based stress reduction: results from a 3-armed randomized controlled trial. *Pain*, 152, 361-369.
- Serra, J., Collado, A., Solà, R., Antonelli, F., Torres, X., Salgueiro, M. et al. (2014). Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann.Neurol.*, 75, 196-208.

- Silverman, S. L., Harnett, J., Zlateva, G., & Mardekian, J. (2010). Identifying fibromyalgia-associated symptoms and conditions from a clinical perspective: a step toward evaluating healthcare resource utilization in fibromyalgia. *Pain Pract.*, *10*, 520-529.
- Sitges, C., Garcia-Herrera, M., Pericas, M., Collado, D., Truyols, M., & Montoya, P. (2007). Abnormal brain processing of affective and sensory pain descriptors in chronic pain patients. *J.Affect.Disord.*, *104*, 73-82.
- Slade, P. D., Troup, J. D., Lethem, J., & Bentley, G. (1983). The Fear-Avoidance Model of exaggerated pain perception--II. *Behav.Res Ther*, *21*, 409-416.
- Sluka, K. A. & Rasmussen, L. A. (2010). Fatiguing exercise enhances hyperalgesia to muscle inflammation. *Pain*, *148*, 188-197.
- Smith, B. W., Tooley, E. M., Montague, E. Q., Robinson, A. E., Cospers, C. J., & Mullins, P. G. (2008). Habituation and sensitization to heat and cold pain in women with fibromyalgia and healthy controls. *Pain*, *140*, 420-428.
- Staud, R. & Spaeth, M. (2008). Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS.Spectr.*, *13*, 12-17.
- Staud, R., Weyl, E. E., Riley, J. L., III, & Fillingim, R. B. (2014). Slow temporal summation of pain for assessment of central pain sensitivity and clinical pain of fibromyalgia patients. *PLoS.One.*, *9*, e89086.
- Stein, D. J., Newman, T. K., Savitz, J., & Ramesar, R. (2006). Warriors versus worriers: the role of COMT gene variants. *CNS.Spectr.*, *11*, 745-748.
- Sturgeon, J. A., Zautra, A. J., & Arewasikporn, A. (2014). A multilevel structural equation modeling analysis of vulnerabilities and resilience resources influencing affective adaptation to chronic pain. *Pain*, *155*, 292-298.
- Tak, L. M., Cleare, A. J., Ormel, J., Manoharan, A., Kok, I. C., Wessely, S. et al. (2011). Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol.Psychol.*, *87*, 183-194.
- Taymur, I., Ozdel, K., Gundogdu, I., Efe, C., Tulaci, R. G., & Kervancioglu, A. (2015). Personality-related core beliefs in patients diagnosed with fibromyalgia plus depression: A comparison with depressed and healthy control groups. *Nord.J.Psychiatry*, *69*, 386-391.
- Theadom, A., Croyley, M., & Humphrey, K. L. (2007). Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *J Psychosom.Res*, *62*, 145-151.
- Theadom, A. & Croyley, M. (2008). Dysfunctional beliefs, stress and sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Med.*, *9*, 376-381.

- Thiagarajah, A. S., Guymer, E. K., Leech, M., & Littlejohn, G. (2014). The relationship between fibromyalgia, stress and depression. *Int.J.Clin.Rheumatol*, 9, 371-384.
- Tiemann, L., Schulz, E., Winkelmann, A., Ronel, J., Henningsen, P., & Ploner, M. (2012). Behavioral and neuronal investigations of hypervigilance in patients with fibromyalgia syndrome. *PLoS.One.*, 7, e35068.
- Torres, X. (2011). El perfeccionismo y los nuevos modelos cognitivos-conductuales de la fibromialgia. In *XLIV Congreso de la Sociedad Española de Medicina Psicosomática*. Teruel, Spain.
- Torres, X., Collado, A., Arias, A., Peri, J. M., Bailles, E., Salamero, M. et al. (2009). Pain locus of control predicts return to work among Spanish fibromyalgia patients after completion of a multidisciplinary pain program. *Gen.Hosp.Psychiatry*, 31, 137-145.
- Torres, X., Herrero, M. J., Martí, M., Conesa, A., Valdés, M., Arias, A. et al. (2013). Why people with fibromyalgia persist in activity despite the increasing pain? A Delphi Study of the content of the Clinic Scale of Persistence in Activity in Fibromyalgia. *Rev.Psiquiatr.Salud Ment.*, 6, 33-44.
- Torres, X. & Solé, E. (2015). Impacto de la Fibromialgia en los Médicos de Atención Primaria (Estudio SEMERGEN –FUNDACIÓN FF). In *VIth International Symposium for the Study of Chronic Pain and Fibromyalgia*. Granada, Spain.
- Traut, E. F. (1968). Fibrositis. *J.Am.Geriater.Soc.*, 16, 531-538.
- Turk, D. C. (2003). Cognitive-behavioral approach to the treatment of chronic pain patients. *Reg Anesth.Pain Med.*, 28, 573-579.
- Turk, D. C., Robinson, J. P., & Burwinkle, T. (2004). Prevalence of fear of pain and activity in patients with fibromyalgia syndrome. *J Pain*, 5, 483-490.
- Uceyler, N., Zeller, D., Kahn, A. K., Kewenig, S., Kittel-Schneider, S., Schmid, A. et al. (2013). Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*, 136, 1857-1867.
- Usui, C., Hatta, K., Aratani, S., Yagishita, N., Nishioka, K., Okamura, S. et al. (2013). Vulnerability to traumatic stress in fibromyalgia patients: 19 month follow-up after the great East Japan disaster. *Arthritis Res.Ther.*, 15, R130.
- Vachon, P., Millecamps, M., Low, L., Thompsons, S. J., Pailleux, F., Beaudry, F. et al. (2013). Alleviation of chronic neuropathic pain by environmental enrichment in mice well after the establishment of chronic pain. *Behav.Brain Funct.*, 9, 22.
- Vall, G., Gutiérrez, F., Peri, J. M., Gárriz, M., Ferraz, L., Baillès, E. et al. (2015). Seven basic dimensions of personality pathology and their clinical consequences: Are all personalities equally harmful? *Br.J.Clin.Psychol.*, 54, 450-468.

- Valdés, M. (2016) *Psicobiología de la adaptación y del estrés: Desde la biología hasta la clínica*, Ed. Singlantana-Ergon, Barcelona.
- Van Damme S., Van Hulle L., Spence, C., Devulder, J., Brusselmans, G., & Crombez, G. (2015). Hypervigilance for innocuous tactile stimuli in patients with fibromyalgia: an experimental approach. *Eur.J.Pain*, 19, 706-714.
- Van Houdenhove, B. & Neerinckx, E. (1999). Is "ergomania" a predisposing factor to chronic pain and fatigue? *Psychosomatics*, 40, 529-530.
- Van Houdenhove, B., Neerinckx, E., Onghena, P., Lysens, R., & Vertommen, H. (2001). Premorbid "overactive" lifestyle in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. An etiological factor or proof of good citizenship? *J.Psychosom.Res.*, 51, 571-576.
- Van Houdenhove, B., Egle, U., & Luyten, P. (2005). The role of life stress in fibromyalgia. *Curr.Rheumatol.Rep.*, 7, 365-370.
- van Koulik, S., Kraaimaat, F. W., van Lankveld. W., van Helmond, T., Vedder, A., van Hoorn, H. et al. (2008a). Screening for pain-persistence and pain-avoidance patterns in fibromyalgia. *Int.J.Behav.Med.*, 15, 211-220.
- van Koulik, S., van Lankveld, W., Kraaimaat, F. W., van Helmond, T., Vedder, A., van Hoorn, H. et al. (2008b). Tailored cognitive-behavioral therapy for fibromyalgia: two case studies. *Patient.Educ.Couns.*, 71, 308-314.
- van Koulik, S., van Lankveld, W., Kraaimaat, F. W., van Riel, P. L., & Evers, A. W. (2010a). Risk factors for longer term psychological distress in well-functioning fibromyalgia patients: a prospective study into prognostic factors. *Patient.Educ.Couns.*, 80, 126-129.
- van Koulik, S., van Lankveld, W., Kraaimaat, F. W., van Helmond, T., Vedder, A., van Hoorn, H. et al. (2010b). Tailored cognitive-behavioral therapy and exercise training for high-risk patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res.(Hoboken.)*, 62, 1377-1385.
- van Koulik, S., Kraaimaat, F. W., van Lankveld, W., van Helmond, T., Vedder, A., van Hoorn, H. et al. (2011). Cognitive-behavioral mechanisms in a pain-avoidance and a pain-persistence treatment for high-risk fibromyalgia patients. *Arthritis Care Res.(Hoboken.)*, 63, 800-807.
- van Middendorp, H., Lumley, M. A., Jacobs, J. W., van Doornen, L. J., Bijlsma, J. W., & Geenen, R. (2008). Emotions and emotional approach and avoidance strategies in fibromyalgia. *J.Psychosom.Res.*, 64, 159-167.
- van Middendorp, H., Lumley, M. A., Jacobs, J. W., Bijlsma, J. W., & Geenen, R. (2010a). The effects of anger and sadness on clinical pain reports and experimentally-induced pain thresholds in women with and without fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken.)*, 62, 1370-1376.

- van Middendorp, H., Lumley, M. A., Moerbeek, M., Jacobs, J. W., Bijlsma, J. W., & Geenen, R. (2010b). Effects of anger and anger regulation styles on pain in daily life of women with fibromyalgia: a diary study. *Eur.J Pain*, 14, 176-182.
- van Middendorp, H., Lumley, M. A., Houtveen, J. H., Jacobs, J. W., Bijlsma, J. W., & Geenen, R. (2013). The impact of emotion-related autonomic nervous system responsiveness on pain sensitivity in female patients with fibromyalgia. *Psychosom.Med.*, 75, 765-773.
- van Middendorp H, Kool MB, van Beugen S, Denollet J, Lumley MA, Geenen R. Prevalence and relevance of Type D personality in fibromyalgia. *Gen Hosp Psychiatry*, 2015 (en premsa)
- van Wilgen, C. P., Bloten, H., & Oeseburg, B. (2007). Results of a multidisciplinary program for patients with fibromyalgia implemented in the primary care. *Disabil.Rehabil.*, 29, 1207-1213.
- Vargas-Alarcón, G., Fragoso, J. M., Cruz-Robles, D., Vargas, A., Vargas, A., Lao-Villadoniga, J. I. et al. (2007). Catechol-O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia. *Arthritis Res.Ther.*, 9, R110.
- Verbunt, J. A., Smeets, R. J., & Wittink, H. M. (2010). Cause or effect? Deconditioning and chronic low back pain. *Pain*, 149, 428-430.
- Vlaeyen, J. W., Kole-Snijders, A. M., Boeren, R. G., & van Eek, H. (1995). Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain*, 62, 363-372.
- Vlaeyen, J. W. & Linton, S. J. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*, 85, 317-332.
- Vlaeyen, J. W., de Jong, J., Geilen, M., Heuts, P. H., & van Breukelen, G. (2002). The treatment of fear of movement/(re)injury in chronic low back pain: further evidence on the effectiveness of exposure in vivo. *Clin.J.Pain*, 18, 251-261.
- Vlaeyen, J. W. & Morley, S. (2004). Active despite pain: the putative role of stop-rules and current mood. *Pain*, 110, 512-516.
- Vossen, H., Kenis, G., Rutten, B., van Os, J., Hermens, H., & Lousberg, R. (2010). The genetic influence on the cortical processing of experimental pain and the moderating effect of pain status. *PLoS.One.*, 5, e13641.
- Vul, E., Harris, C., Winkielman, P., & Pashler, H. (2009). Puzzlingly High Correlations in fMRI Studies of Emotion, Personality, and Social Cognition. *Perspectives on Psychological Science* 4, 274-290.
- Ref Type: Journal (Full)

- Waddell, G., Newton, M., Henderson, I., Somerville, D., & Main, C. J. (1993). A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain*, 52, 157-168.
- Wall, P. D. (1979a). On the relation of injury to pain. The John J. Bonica lecture. *Pain*, 6, 253-264.
- Wall, P. D. (1979b). Three phases of evil: the relation of injury to pain. *Ciba Found.Symp.*, 293-304.
- Wideman, T. H., Adams, H., & Sullivan, M. J. (2009). A prospective sequential analysis of the fear-avoidance model of pain. *Pain*, 145, 45-51.
- Williams, D. A., Brown, S. C., Clauw, D. J., & Gendreau, R. M. (2003). Self-reported symptoms before and after September 11 in patients with fibromyalgia. *JAMA*, 289, 1637-1638.
- Woby, S. R., Watson, P. J., Roach, N. K., & Urmston, M. (2004). Are changes in fear-avoidance beliefs, catastrophizing, and appraisals of control, predictive of changes in chronic low back pain and disability? *Eur J Pain*, 8, 201-210.
- Wolf, L. D., Davis, M. C., Yeung, E. W., & Tennen, H. A. (2015). The within-day relation between lonely episodes and subsequent clinical pain in individuals with fibromyalgia: Mediating role of pain cognitions. *J.Psychosom.Res.*, 79, 202-206.
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L. et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.*, 33, 160-172.
- Wolfe, F. (2000). Sayin' "stand and deliver, for you are a bold deceiver": faking fibromyalgia. *J.Rheumatol.*, 27, 2534-2535.
- Wolfe, F. (2009). Fibromyalgia wars. *J.Rheumatol.*, 36, 671-678.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P. et al. (2010a). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.(Hoboken.)*, 62, 600-610.
- Wolfe, F., Michaud, K., Li, T., & Katz, R. S. (2010b). EQ-5D and SF-36 quality of life measures in systemic lupus erythematosus: comparisons with rheumatoid arthritis, noninflammatory rheumatic disorders, and fibromyalgia. *J.Rheumatol.*, 37, 296-304.
- Wolfe, F., Brahler, E., Hinz, A., & Hauser, W. (2013). Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken.)*, 65, 777-785.

- Wolfe F, Walitt BT, Katz RS, Häuser W (2014) Symptoms, the Nature of Fibromyalgia, and Diagnostic and Statistical Manual 5 (DSM-5) Defined Mental Illness in Patients with Rheumatoid Arthritis and Fibromyalgia. *PLoS ONE*, 9, e88740.
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152, S2-15.
- Xiao, Y., He, W., & Russell, I. J. (2011). Genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor relate to guanosine protein-coupled stimulator receptor dysfunction in fibromyalgia syndrome. *J.Rheumatol.*, 38, 1095-1103.
- Yu, B. H., Dimsdale, J. E., & Mills, P. J. (1999). Psychological states and lymphocyte beta-adrenergic receptor responsiveness. *Neuropsychopharmacology*, 21, 147-152.
- Yunus, M., Masi, A. T., Calabro, J. J., Miller, K. A., & Feigenbaum, S. L. (1981). Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin.Arthritis Rheum.*, 11, 151-171.
- Zautra, A. J., Johnson, L. M., & Davis, M. C. (2005). Positive affect as a source of resilience for women in chronic pain. *J.Consult Clin.Psychol.*, 73, 212-220.
- Zubieta, J. K., Heitzeg, M. M., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, K., Xu, Y. et al. (2003). COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*, 299, 1240-1243.