



## Fibromialgia y climaterio: ¿asociación o coincidencia?

José Luis Neyro, \*\*\* Ricardo Franco, \*\*\* Esteban Rodríguez, \*\*\*\* Ariany Carrero, \*\*\* Santiago Palacios\*\*\*\*

Nivel de evidencia: III

### RESUMEN

En la actualidad, en el mundo occidental, la fibromialgia es un grave problema de salud que, sobre todo, afecta a mujeres mayores de 45 años de edad. Los estudios relacionados con la influencia de las hormonas en los síntomas de pacientes con fibromialgia no han logrado establecer un nexo causal entre el declive hormonal del climaterio y el síndrome doloroso. Sin embargo, hay estudios que relacionan el dolor, la ansiedad y la depresión con las concentraciones de hormonas esteroideas. El objetivo de este artículo es revisar esas asociaciones. Deberemos esperar el inicio de la intracrinología y, quizás, conocer mejor la relación entre hormonas esteroideas y neurotransmisores para poder conocer la relación exacta entre fibromialgia y menopausia.

**Palabras clave:** fibromialgia, climaterio, menopausia, transición menopáusica, terapia hormonal.

### ABSTRACT

Fibromyalgia constitutes today, in the western world, an important problem of health that affects fundamentally in women from 45 years. The studies on the influence of the hormones on the symptomatology of the patients with fibromyalgia have not managed to establish a link of causal union between the hormonal climacteric decline and the development of the painful syndrome. Nevertheless, there are studies that relate the pain, the anxiety and the depression to the level of sexual steroids. It is our aim to check these associations. We will have to expect to the development of the intracrinology and, possibly, to know more the relationship between sexual steroids and neurotransmitters to be able to know the exact relation between fibromyalgia and menopause.

**Key words:** fibromyalgia, climacteric, menopause, menopausal transition, hormonal therapy.

### RÉSUMÉ

Aujourd'hui, dans le monde occidental, la fibromyalgie est un grave problème de santé affecte surtout les femmes de plus de 45 ans. Les études concernant l'influence des hormones sur les symptômes de patients atteints de fibromyalgie ont échoué à établir un lien de causalité entre la ménopause et le syndrome de douleur hormonaux déclin. Cependant, les études qui concernent les niveaux douleur, l'anxiété et la dépression des hormones stéroïdiennes. L'objectif de ce document est d'examiner ces associations. Nous allons attendre le début de la intracrinología et peut-être mieux comprendre la relation entre les hormones stéroïdes et neurotransmetteurs afin de connaître la relation exacte entre la fibromyalgie et la ménopause.

**Mots-clés:** fibromyalgie, la ménopause, la ménopause, transition vers la ménopause, l'hormonothérapie.

### RESUMO

Hoje, no mundo ocidental, a fibromialgia é um grave problema de saúde afeta especialmente as mulheres com mais de 45 anos de idade. Estudos sobre a influência dos hormônios sobre os sintomas de pacientes com fibromialgia não conseguiram estabelecer um nexo de causalidade entre a menopausa e síndrome de dor hormonal declínio. No entanto, estudos que relacionam os níveis de ansiedade, dor e depressão dos hormônios esteróides. O objetivo deste trabalho é rever essas associações. Vamos esperar para o início da intracrinología e, talvez, entender melhor a relação entre hormônios esteróides e neurotransmissores, a fim de saber a relação exata entre a fibromialgia e a menopausa.

**Palavras-chave:** fibromialgia, menopausa, menopausa, a transição da menopausa, a terapia hormonal.

**L**a fibromialgia es un síndrome no articular, reumático, de causa desconocida, caracterizado por dolor difuso y extenso, de localización músculo-esquelética, que se acompaña de: rigidez, fatiga fácil, múltiples puntos discretos sensibles repartidos por todo el cuerpo, trastornos emocionales variados, con tendencia a la depresión y, con frecuencia, alteraciones del sueño que lo tornan ligero y agitado con intensificación de síntomas al despertar. En la intensidad de los síntomas influyen: factores ambientales, fisiológicos y psicológicos. Por lo general, todas las conclusiones de pruebas de laboratorio y radiológicas son normales.

La fibromialgia es primaria cuando ninguna enfermedad subyacente reumática u otra sistémica orgánica coexisten;<sup>1</sup> es secundaria cuando se manifiesta luego de una enfermedad de base.

Una de las hipótesis plantea que los pacientes con fibromialgia tienen mayor conciencia de los síntomas que quienes no la padecen.<sup>2</sup>

El dolor, decisivo en la fibromialgia, se ha vuelto el síntoma acompañante más común en pacientes que buscan consejo médico; ésta es una de las principales causas de consulta en los sistemas públicos de salud.<sup>3</sup> Sea como fuere, su etiología sigue sin aclararse del todo, a pesar de que sólo en la bibliografía internacional, en el último medio siglo, se han publicado más de 5,500 artículos relacionados con la fibromialgia, que es motivo de investigación en todo el mundo occidental, con una prevalencia creciente.<sup>3</sup>

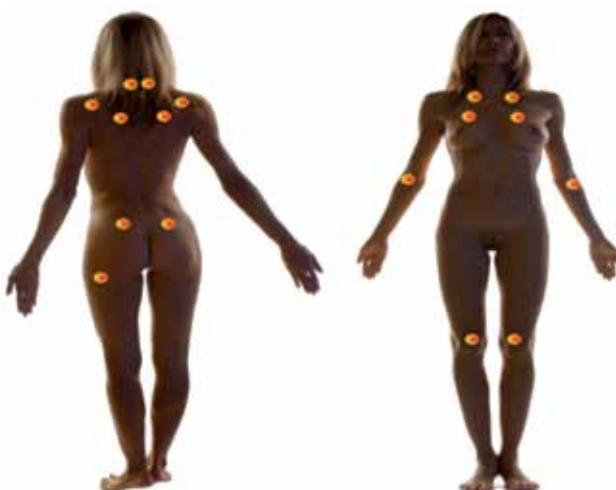
El objetivo fundamental de esta revisión consiste en dilucidar si su aparición frecuente entre mujeres en edad del climaterio reviste alguna relación con el déficit de las hormonas esteroides sexuales o si solo se asocia como

una coincidencia temporal. También se revisan las escasas referencias existentes vinculadas con el posible papel de la terapia hormonal en el control clínico de la fibromialgia.

### Concepto y etiopatogenia

Se trata de un estado fundamentalmente doloroso, no articular, un verdadero reumatismo de partes blandas que afecta, sobre todo, a los músculos en forma de dolor generalizado y una exagerada sensibilidad a la presión digital, en múltiples puntos predefinidos de la anatomía (Figura 1). Se asocia con fatiga o astenia permanente, sueño frágil, no reparador, rigidez generalizada y un cortejo amplio de síntomas corporales y psíquicos.<sup>4</sup> La prevalencia calculada en la población española es de 2.7%, las más afectadas son las mujeres (1.9%). Es el segundo diagnóstico reumatológico más establecido en la actualidad.<sup>3</sup>

La fibromialgia puede ser una comorbilidad o compartir manifestaciones con otras enfermedades. Puede llegar a confundirse con síndrome de fatiga crónica, que también es más prevalente entre las mujeres en etapa de climaterio. Sin embargo, el síndrome de fatiga crónica y el de fibromialgia son dos padecimientos distintos, aunque con síntomas clínicos a veces coincidentes.<sup>5</sup> Un rasgo común de ambas manifestaciones es que, a menudo, son



**Figura 1.** Localización de los 18 puntos principales de la anatomía con exagerada sensibilidad a la presión digital. El diagnóstico de fibromialgia exige dolor e hipersensibilidad en al menos 11 de esos puntos predefinidos; se localizan en la porción inferior del cuello, en el occipucio, en el trapecio y en el supra-espinal, en la segunda costilla, en el epicóndilo externo, sobre la parte superior de los glúteos, las rodillas y el trocánter mayor.

\* Servicio de Ginecología y Obstetricia. Universidad del País Vasco. EHU-UPV. Hospital Universitario de Cruces. Baracaldo.

\*\* Servicio de Medicina Interna. Universidad del País Vasco. EHU-UPV. Hospital de Basurto, Bilbao.

\*\*\* P.A.S.S.I.R. Sant Andreu, Barcelona.

\*\*\*\* Instituto Palacios de Ginecología e Investigación en Salud de la Mujer. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. José Luis Neyro. Gran Vía 81. Bilbao 48011, España. Correo electrónico: jlneyro@sego.es  
Recibido: marzo 2011. Aceptado: julio 2011.

Este artículo debe citarse como: Neyro JL, Franco R, Rodríguez E, Carrero A, Palacios S. Fibromialgia y climaterio: ¿asociación o coincidencia? Ginecol Obstet Mex 2011;79(9):572-578.

acompañadas por una carga mental significativa.<sup>4,5</sup> En uno y otro síndrome es común que no exista acuerdo general constante en relación con su causa.<sup>3</sup>

La evaluación de los rasgos de cada trastorno parece tener un punto coincidente. En los dos hay alteraciones que pueden tener una causa común y existe la posibilidad de que el síndrome de fatiga crónica y la fibromialgia representen un mismo trastorno subyacente.<sup>5</sup> Sin embargo, si se considera esta posibilidad es notable que ambos grupos de pacientes son tratados, clínicamente, con recursos terapéuticos diferentes. Los médicos especialistas en salud mental entran en contacto con ambos grupos de pacientes cuando el apoyo a las consecuencias psicológicas del diagnóstico hacen necesaria su participación; sin embargo, muchos médicos permanecen al margen del debate en cuanto a las ambigüedades etiológicas que rodean a ambos trastornos.<sup>5</sup>

La explicación etiopatogénica de esta realidad clínica obliga a manejar de un modo sincretista conceptos como: nocicepción, estrés, distonía neurovegetativa o disautonomía, trastornos psicológicos (disadaptativos, ansiosos-depresivos, etc.). En última instancia, la fibromialgia es un trastorno de los mecanismos de percepción del dolor, como lo señaló Moldofsky en 1986.<sup>6,7</sup> Este investigador definió que el hasta entonces mal entendido síndrome no articular reumático, debía denominarse alteración de la modulación del dolor reumático; una denominación mucho más descriptiva de las que hasta entonces se conocían. Previo a la descripción de Moldofsky, la mayoría de los pacientes solía diagnosticarse mal, porque no se estudiaban debidamente y ello traía consigo que no fueran tratados de manera adecuada, en la mayoría de los casos.<sup>8</sup> Sea como fuere, el diagnóstico diferencial es difícil e incluye muchos otros diagnósticos, a veces de complicada diferenciación (Cuadro 1).

Hoy, en pleno siglo XXI, aún no hemos descifrado la complicadísima fisiología de las vías de información nociceptivas y de sus mediadores bioquímicos.<sup>9</sup> En el dolor neuropático coexisten dos tipos de síntomas y signos; unos por exceso de transmisión y otros deficitarios. Los síntomas positivos son: dolor espontáneo (que se produce sin estímulo) y dolor provocado, que sigue a estímulos no nocivos o respuesta exagerada a pequeños estímulos nocivos. Cada uno de ellos reconoce distintos mecanismos de acción, aunque ambos coexisten en la fibromialgia. Es indudable que sin la identificación de los mecanismos responsables, es imposible establecer una estrategia de

**Cuadro 1.** Enfermedades que pueden coexistir con el síndrome fibromiálgico o compartir manifestaciones clínicas y que pueden dificultar el diagnóstico diferencial de este trastorno (modif. de las citas 1, 2 y 5).

Síndrome de fatiga crónica	Miopatía metabólica o inflamatoria
Lupus eritematoso sistémico	Polimialgia reumática
Artritis reumatoide	Trastornos somatomorfos
Espónfilo-artropatías	Trastorno depresivo mayor
Esclerosis múltiple	Trastornos facticios
Hipotiroidismo	Simulación
Neuropatías periféricas	Alteraciones estructurales mecánicas o degenerativas del raquis

combate o seleccionar el tratamiento más adecuado, algo común en fibromialgia.

En el dolor neuropático, el sistema nociceptivo se comporta de manera anormal; se consideran expresiones alteradas del sistema neurofisiológico responsable del procesamiento de señales nociceptivas. Una de sus características es que el grado de dolor es superior al grado de lesión. Uno de los determinantes importantes de la respuesta de la neurona es el grado de lesión de la estructura nerviosa que, sin embargo, no se ha demostrado en la fibromialgia.<sup>9</sup>

Además, la máxima clásica *opium divinum es sedare dolorem* no es aplicable a estos pacientes, porque los mórforos no han demostrado eficacia para combatir el dolor en la fibromialgia, excepto el agonista opioide tramadol.

### Fibromialgia, mujer y climaterio

Existen suficientes evidencias que señalan que la fibromialgia es una enfermedad de predominio femenino en una relación casi escandalosa y para cualquier autor que la ha estudiado. No es así sólo en la fibromialgia, sino también en otras formas de artritis y de artralgias, que predominan mucho más en las mujeres (Cuadro 2).<sup>10</sup> Efectivamente, la mayoría de las pacientes son mujeres y la prevalencia aumenta a partir de los 45 años.<sup>11</sup> Existen fundamentos empíricos para pensar que la fibromialgia tiene algo que ver, también, con el climaterio. Además, 14.3% de mujeres describen como acontecimientos precipitantes de su proceso el inicio de la menopausia.<sup>12</sup>

El climaterio es una etapa del proceso de envejecimiento de la mujer, que influye en su calidad de vida,<sup>13</sup>

**Cuadro 2.** Diferentes prevalencias del sexo femenino entre pacientes diagnosticados con fibromialgia en diferentes estudios

Autor-estudio	Año	Prevalencia (%)
Yunus	1981	86 %
Wolfe	1983	75 %
Campbell	1983	73 %
Leavitt	1986	88 %
Goldenberg	1987	87 %
Yunus	1989	94 %
Bennett	1990	80 %
Wolfe	1990	83 %
Knipping	1992	88 %
EPIDOR	2002	95 %

debido a algunos efectos fisiológicos: disminución de la capacidad de ejercicio, merma en la coordinación de los sistemas, disminución de la perfusión de órganos, un conjunto de cambios neuroendocrinos y disminución de la eficacia de los mecanismos que impiden la pérdida de la homeostasis o equilibrio de los sistemas. Incluso, en ausencia de enfermedad es necesario identificar en ese periodo de la vida de la mujer, sus principales factores de riesgo de enfermar en el futuro.<sup>14</sup>

Así, para investigar las relaciones entre sexo, umbral del dolor y síntomas de fibromialgia en la población general, se obtuvieron los datos de una revisión aleatoria de una población de 3006 personas, en Wichita, de las que 391 completaron una encuesta epidemiológica detallada.<sup>11</sup> Las mujeres tuvieron mayor probabilidad de síntomas que los hombres: dolor generalizado [OR 3.94 (1.34-11.38)], diferentes trastornos del sueño [OR 3.06 (1.45-6.46)], fatiga crónica [OR 4.52 (2.03-10.09)] y síndrome de intestino irritable [OR 5.23 (1.83-14.96)]. El umbral de dolor fue inferior en las mujeres, además de que tenían más síntomas. El umbral de dolor disminuido se correlaciona con todos los síntomas de la fibromialgia, incluso en los casos en que no se cumplen criterios para el síndrome completo. Esto sugiere que la disminución del umbral de dolor, medido por los puntos sensibles, es un aspecto intrínsecamente importante de angustia para la paciente, independientemente del grado y la clase de su enfermedad de base.<sup>11</sup>

En la vertiente psico-fisiológica, la visión negativa de la salud mental en el momento de la menopausia no se

justifica por el declive estrogénico, sino por un conjunto de vicisitudes vitales que ponen a prueba las capacidades adaptativas de la mujer: síndrome del nido vacío, menor atención por parte de la pareja, estrés por el cuidado a los progenitores, estrés laboral, etc.<sup>13</sup>

Uno de los aspectos mejor estudiados en la fibromialgia son las alteraciones neuroendocrinas y, en concreto, de la cascada fisiológica del síndrome de adaptación al estrés, a través del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. Está demostrado que en ciertos individuos, sin duda genéticamente predisuestos, la exposición a ciertos fenómenos o circunstancias ambientales puede iniciar un proceso de fibromialgia. Estas circunstancias precipitantes actúan como agentes estresores, forzando los mecanismos de adaptación. El sistema claudica y aparecen todos los síntomas psicofísicos que acompañan a la fibromialgia. El tema preocupa y es objeto de estudio frecuente; así, hasta 2008 existían 27 trabajos de investigación que relacionaban el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal con las hormonas sexuales en pacientes con fibromialgia. El incremento de la secreción de cortisol relacionado con el estrés suprime la secreción de ACTH, lo que a su vez contribuye a la alteración del eje hipófisis-ovario.

Para investigar la influencia de la menopausia en el tipo y la intensidad de los síntomas entre pacientes con fibromialgia o síndrome de fatiga crónica se realizó una entrevista a 216 mujeres de entre 35 y 55 años con esos diagnósticos previos,<sup>15</sup> y los resultados se compararon con los de mujeres sanas de la misma comunidad. Las mujeres peri y posmenopáusicas tenían puntuaciones de severidad mayores entre las diagnosticadas con fibromialgia o síndrome de fatiga crónica para dolor músculo-esquelético, síntomas gastrointestinales y vasomotores, pero no hubo diferencias en el análisis de los síntomas relacionados con el humor y las emociones. Los síntomas estudiados en mujeres con fibromialgia o síndrome de fatiga crónica fueron similares a los encontrados en las muestras anteriores de mujeres mayores de cuarenta años, sin la enfermedad principal de la misma comunidad; sin embargo, el número de mujeres que experimentaron síntomas era mucho más alto en la muestra estudiada.<sup>15</sup>

Para la evaluación de los síntomas, dolor sobre todos, en el estudio de fibromialgia también se ha recurrido a escalas visuales análogas. Así, Pamuk y Cakir observaron que las pacientes postmenopáusicas tenían más dolor intenso sobre VAS ( $p = 0.048$ ), tras comparar una muestra de 80

mujeres premenopáusicas contra 72 posmenopáusicas.<sup>16</sup> Entre éstas, 25% dijo que sus síntomas comenzaron con el inicio de la menopausia y hasta 26.4% afirmaba que la severidad de los mismos aumentó después de la menopausia, cuando eran previos en su aparición.

Mientras existen ciclos menstruales, la aparición de cada menstruación también influye en la severidad de los síntomas. El 45% de las mujeres premenopáusicas encuestadas lo relataba de esta forma y 57.5% reconocía mayor fatiga general durante sus menstruaciones ( $p < 0.05$ )<sup>16</sup> y toda la fase lútea respecto de la folicular ( $p < 0.05$ ). En el estudio de esa muestra se concluyó que: el ciclo menstrual y el inicio de la menopausia empeoran el cuadro en general, con más severidad del dolor en aproximadamente la mitad de las afectadas. Podría argumentarse menor sensibilidad dolorosa durante las fases del ciclo asociadas con altas concentraciones de estrógenos.

Thompson opina que aunque la fibromialgia sigue siendo un trastorno complejo, su relación con el síndrome de intestino irritable, las cefaleas migrañas y hasta la obesidad pueden ayudar al médico en la identificación del cuadro.<sup>17</sup> Su relación con los neurotransmisores y esteroides sexuales puede proporcionar pistas en la búsqueda de la causalidad y propiciar encuentros comunes en el futuro del tratamiento. De hecho, la fibromialgia se ha relacionado con mayor aparición del síndrome del túnel carpiano,<sup>18,19</sup> cuadro que suele incrementarse con el declive estrogénico de la menopausia.

Otra prueba que correlaciona a la fibromialgia con las hormonas esteroides sexuales es cuando en las mujeres afectadas, la menarquia fue tardía y la fertilidad reducida, con menor número de embarazos,<sup>20,21</sup> en relación con la población general no seleccionada.

También se ha encontrado deficiencia de dehidro-epiandrosterona (DHEA), testosterona e IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1) en mujeres con fibromialgia, pre y posmenopáusicas. Estos datos se correlacionaron con concentraciones elevadas de interleucina 8 (IL-8), depresión e intensidad del dolor.<sup>22,23</sup> En pacientes con insuficiencia adrenal (poscirugía pituitaria, síndrome de Sheehan o daño hipofisario autoinmune) la administración de dehidro-epi-androsterona, asociada con un tratamiento sustitutivo con gluco y mineralocorticoides, ha demostrado aumento significativo de las puntuaciones para el estado de bienestar, incremento del interés, satisfacción sexual y disminución de la ansiedad y depresión.<sup>23</sup> Las concen-

traciones de dehidro-epi-androsterona en sangre resultan un buen indicador de la función adrenocortical y, aunque su papel en la fisiología humana no es muy conocido, se cree que actúa como agonista parcial del receptor GABA (ácido gamma-amino-butírico, un inhibidor del dolor) y antagonista del receptor NMDA (N-metil-D-aspártico), que es un facilitador del dolor.

Para evidenciarlo de forma prospectiva en pacientes sin daño hipofisario pero con fibromialgia, se realizó un estudio de tratamiento con dehidro-epi-androsterona en un estudio controlado con placebo en mujeres posmenopáusicas, durante tres meses.<sup>24</sup> Las pacientes se evaluaron cada mes en relación con el bienestar y dolor y la intervención de los médicos al principio y al final de cada periodo de tratamiento. Después de tres meses de tratamiento con 50 mg diarios de dehidro-epi-androsterona, las concentraciones sanguíneas del sulfato-DHEA se habían triplicado, pero no hubo ninguna mejora subjetiva del bienestar, disminución del dolor, la fatiga, disfunción cognoscitiva, daño funcional, depresión o ansiedad, ni en medidas objetivas realizadas por los investigadores. En el grupo tratado ( $p = 0.02$ ) se observaron efectos secundarios androgénicos que concluyen que la DHEA no mejora la calidad, ni disminuye el dolor ni la fatiga en pacientes posmenopáusicas con fibromialgia.

### **Fibromialgia: entre el déficit hormonal y la cronología**

Las pacientes con fibromialgia suelen padecer una disfunción hipoactiva del sistema natural de respuesta biológica al estrés. El estrés permanente y la incapacidad para afrontarlo alteran el sistema nervioso central y el sistema nervioso autónomo o vegetativo, que modifica la secreción de una serie de sustancias (neurotransmisores, neuromoduladores, endorfinas, etc.) que generan un bajo umbral al dolor, dando lugar a la excitación de los receptores dolorosos periféricos de: músculos, fascias, ligamentos, tendones, fundamental aunque no exclusivamente en unos puntos concretos de la anatomía (Cuadro 1). El cerebro efectúa una codificación desvirtuada y exagerada de los estímulos dolorosos que proceden de la periferia.

Los estrógenos y la testosterona elevan el umbral del dolor y podrían contribuir a mejorar la percepción de bienestar. En teoría, al menos, la terapia hormonal sustitutiva que se prescribe a mujeres posmenopáusicas y la adición de testosterona o DHEA, debieran disminuir los síntomas psicofísicos de las pacientes con fibromialgia, efecto que,

sin embargo, no se ha logrado demostrar. Por lo tanto, el papel de las hormonas sexuales en la modulación del dolor es muy limitado.

La fibromialgia y el climaterio, no obstante, coinciden cronológicamente pero no existen evidencias de que la disminución de las hormonas sexuales que sobreviene en esta etapa de la vida de la mujer, tenga una clara responsabilidad en la patogenia del cuadro clínico. Podría argumentarse que el déficit de estrógeno actúa como un factor de promoción en la mayoría de las pacientes con fibromialgia y, quizás, tenga un efecto modulador en el sueño, el humor, y el estado de ansiedad.<sup>25</sup> Esa circunstancia es bien conocida en lo que se refiere a las alteraciones del coincidente síndrome climatérico.<sup>13,15</sup> Posteriormente, esas respuestas emocionales pueden ser somatizadas como dolor. Por lo tanto, la terapia con estrógenos debiera incorporarse a los esquemas de tratamiento de la fibromialgia en pacientes seleccionadas pues se ha visto que disminuyen los cuadros de mialgias y la astenia que, con frecuencia, acompañan al síndrome climatérico.<sup>25,26</sup>

Incluso, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, como raloxifeno, produjo una tasa apreciablemente más alta de respuesta que el placebo en el tratamiento de pacientes con fibromialgia porque disminuye el dolor, la fatiga, las puntuaciones de escalas de dolor, las alteraciones del sueño y mejora la recuperación de las actividades de la vida diaria.<sup>27</sup> Todo ello abre paso a nuevas vías de abordaje de la fibromialgia, combinando diversas pautas terapéuticas en el tratamiento multidisciplinario de un cuadro tan complejo.

## CONCLUSIONES

La fibromialgia es un complejo síndrome doloroso que, en el mundo Occidental, afecta cada vez más a las mujeres, sobre todo a las mayores de 45 años de edad. Si bien su asociación cronológica con el climaterio podría hacer pensar en el declive estrogénico como inductor del cuadro, no hay evidencias significativas que permitan afirmarlo.

La terapia con andrógenos, a baja dosis, no ha demostrado su eficacia en el control de los síntomas de dolor y fatiga. Sin embargo, si con el cuadro principal coexiste un síndrome climatérico, en algunos casos seleccionados podrá estudiarse lo que sucede si se agrega terapia hormonal esteroide.

Hacen falta estudios prospectivos más amplios que profundicen en la fisiopatología de la fibromialgia que permitan dilucidar todas sus relaciones con el climaterio y la posible contribución que la terapia hormonal pueda tener en su control clínico.

## REFERENCIAS

1. Hench PK, Mitler MM. Fibromyalgia. Review of a common rheumatologic syndrome. Postgrad Med 1986;80(7):47-56.
2. Björkegren K, Wallander MA, Johansson S, Svärdsudd K. General symptoms reporting in female fibromyalgia patients and referents: a population-based case-referent study. BMC Public Health 2009;9:402.
3. Català E, Reig E, Artés M, Aliaga L, et al. Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5000 homes. Eur J Pain 2002;6(2):133-140.
4. Franco R. La fibromialgia, un paradigma de estrés existencial. Gac Med Bilbao 2006;103:7.
5. McKay PG, Duffy T, Martin CR. Are chronic fatigue syndrome and fibromyalgia the same? Implications for the provision of appropriate mental health intervention. J Psychiatr Ment Health Nurs 2009;16(10):884-894.
6. Moldofsky H, Tullis C, Lue FA. Sleep related myoclonus in rheumatic pain modulation disorder (fibrositis syndrome). J Rheumatol 1986;13(3):614-617.
7. Moldofsky H. Sleep and musculoskeletal pain. Am J Med 1986;81(3A):85-89.
8. Calabozo Raluy M, Llamazares González AI, Muñoz Gallo MT, Alonso-Ruiz A. Síndrome de fibromialgia (fibrositis): tan frecuente como desconocido. Med Clin (Barc) 1990;94(5):173-175.
9. Mannion RJ, Woolf CJ. Pain mechanisms and management: a central perspective. Clin J Pain 2000;16(3 Suppl): S144-156.
10. Casanueva B. Epidemiología. En: Tratado de fibromialgia. Santander: Cantabria Imagen, 2007;489-533.
11. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. J Rheumatol 1995;22(1):151-156.
12. Munguía D, Estrada N, Legáz A. Principales causas desencadenantes de la fibromialgia. Resúmenes oficiales de XXX Congreso Nacional de la SER. Póster 182. Rev Esp Reumatol 2004;31(5):304.
13. Neyro JL, Elorriaga MA, Cancelo MJ, Castelo-Branco C. Repercusión de la menopausia en la calidad de vida. Rev Iberoam Contracep y Menop 2008;10(3):8-14.
14. Ferrer J, Neyro JL, Estevez A. Identification of risk factors for prevention and early diagnosis of a-symptomatic post-menopausal women. Maturitas 2005;52 Suppl 1:S7-22.
15. Wilbur J, Shaver J, Kogan J, Buntin M, Wang E. Menopausal transition symptoms in midlife women living with fibromyalgia and chronic fatigue. Health Care Women Int 2006;27(7):600-614.
16. Pamuk ON, Cakir N. The variation in chronic widespread pain and other symptoms in fibromyalgia patients. The effects of menses and menopause. Clin Exp Rheumatol 2005;23(6):778-782.

17. Thompson D, Lettich L, Takeshita J. Fibromyalgia: an overview. *Curr Psychiatry Rep* 2003;5(3):211-217. Review.
18. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Alonso-Ruiz A, Ruiz-Lucea E. Fibromyalgia and carpal tunnel syndrome. *Ann Rheum Dis* 1997;56(7):438-443.
19. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Alonso-Ruiz A, Herrero A, et al. High prevalence of undetected carpal tunnel syndrome in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1995;22(3):501-504.
20. Schochat T, Beckmann C. Sociodemographic characteristics, risk factors and reproductive history in subjects with fibromyalgia. Results of a population-based case-control study. *Z Rheumatol* 2003;62(1):46-59.
21. Schochat T, Raspe H. Elements of fibromyalgia in an open population. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(7):829-835.
22. Gur A. Physical therapy modalities in management of fibromyalgia. *Curr Pharm Des* 2006;12(1):29-35.
23. Appelboom T, Gangji V, Margaux J, Steinfeld S. The rheumatology and physical medicine department. *Rev Med Brux* 2002;23 Suppl 2:159-162.
24. Finckh A, Berner IC, Aubry-Rozier B, So AK. A randomized controlled trial of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2005;32(7):1336-1340.
25. Waxman J, Zatzkis SM. Fibromyalgia and menopause. Examination of the relationship. *Postgrad Med* 1986;80(4):165-167, 170-171.
26. Kahn MF. Does hormone replacement therapy discontinuation cause musculoskeletal pain? *Joint Bone Spine* 2006;73(5):488-489.
27. Sadreddini S, Molaeefard M, Noshad H, Ardalan M, Asadi A. Efficacy of Raloxifene in treatment of fibromyalgia in menopausal women. *Eur J Intern Med* 2008;19(5):350-355.

Las referencias deben enumerarse consecutivamente según su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación “insertar referencia” del menú principal de Word.