

TESIS DOCTORAL



Diseño y validación de
un modelo predictivo de
riesgo de la fibromialgia

STUDY OF PREDICTIVE MODEL OF
FIBROMYALGIA



BY: NARLY BENACHI SANDOVAL

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

Diseño y validación de un modelo predictivo de riesgo de la fibromialgia

Study of Predictive Model of Fibromyalgia

Narly Benachi Sandoval



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència [Reconeixement 4.0 Internacional de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia [Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

This doctoral thesis is subject under the [Creative Commons International Attribution 4.0 license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

**Diseño y validación de un modelo predictivo de riesgo de la
fibromialgia**

Study of Predictive Model of Fibromyalgia

Memoria de tesis doctoral

presentada por Narly Benachi Sandoval

para optar al grado de Doctora por la Universidad de Barcelona

Dirigida por

Dr. Joaquim R. Fernández Solà

Dra. M. Pilar Navarrete Duran

Programa de Doctorado de Medicina e Investigación Traslacional

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad de Barcelona

Mayo 2023

AUTORIZACIÓN DE LA PRESENTACIÓN DE LA TESIS

El Dr **Joaquim Fernández Solà**, Profesor Investigador de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, de la Universitat de Barcelona, con DNI: 78148069A y La Dra **M Pilar Navarrete Durán**, Profesora Investigadora de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, de la Universitat de Barcelona, con DNI: 46596094A

DECLARAN QUE:

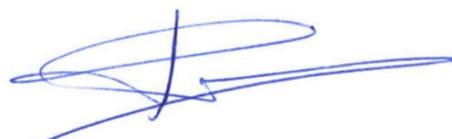
La memoria de tesis presentada por la Sra **Narly Benachi Sandoval** con título “*Diseño y validación de un modelo predictivo de riesgo de la fibromialgia. Study of Predictive Model of Fibromyalgia*”, ha sido realizada bajo nuestra dirección y que autorizamos su depósito para ser defendida y juzgada por un tribunal.

Firmado el día 2 de enero de 2023.



Dr. Joaquim R. Fernández Solà

Director de tesis



Dra. M. Pilar Navarrete Durán

Directora de tesis

**DECLARACIÓN DE LA PERSONA DOCTORANDA Y DE LAS PERSONAS
QUE DIRIGEN DE LA ORIGINALIDAD Y BUENAS PRÁCTICAS DE LA
TESIS**

El Dr **Joaquim Fernández Solà**, Profesor Investigador de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, de la Universitat de Barcelona, con DNI: 78148069A. La Dra **M Pilar Navarrete Durán**, Profesora Investigadora de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, de la Universitat de Barcelona, con DNI: 46596094A y la doctoranda Narly Benachi Sandoval con DNI: 24555021Z.

DECLARAN QUE:

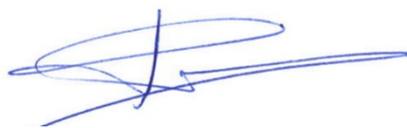
La tesis doctoral, con título “*Diseño y validación de un modelo predictivo de riesgo de la fibromialgia. Study of Predictive Model of Fibromyalgia*”, es original, conteniendo resultados e información fruto de investigación propia, y que no contiene plagios de otras tesis, publicaciones o investigaciones de otros autores. Asimismo, confirman que se han seguido los códigos éticos y de buenas prácticas, para su elaboración.

Manifiestan que consienten que la memoria de tesis pueda ser sometida a procedimientos para la comprobación de su originalidad.

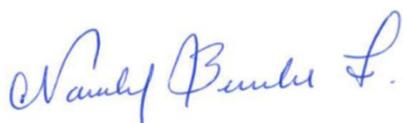
Para que así conste, firman el 2 de enero de 2023.



Dr. Joaquim R. Fernández Solà
Director de tesis



Dra. M. Pilar Navarrete Durán
Directora de tesis



Sra. Narly Benachi Sandoval
Doctoranda

DECLARACION DE AUTORIA DE LA TESIS

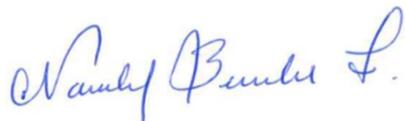
La doctoranda Sra. **Narly Benachi Sandoval**, con DNI: 24555021Z

DECLARA QUE:

Es autora de la tesis doctoral titulada “***DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DE RIESGO DE LA FIBROMIALGIA. STUDY OF PREDICTIVE MODEL OF FIBROMYALGIA***”

Firmado el día 12 de diciembre de 2022.

La doctoranda,



Narly Benachi Sandoval

*Todos tus sueños se pueden convertir en realidad
si tienes el coraje de perseguirlos.*

Walt Disney

A mis padres, Peter y Luz
A mis hermanos, Michael y Peter M
A mi esposo, Álvaro y su bella hija Daniela
A mis amados hijos

AGRADECIMIENTOS

Los sueños se pueden hacer realidad gracias a la constancia, perseverancia y confianza en uno mismo, pero cuando olvidamos lo valiosos y poderosos que podemos llegar a ser, por suerte, se presentan en nuestras vidas seres de luz que nos recuerdan el gran potencial que hay en nosotros.

En este grupo de seres excepcionales cuento con la gran fortuna de tener a **Álvaro Contreras**, mi esposo, compañero y amigo. Gracias por estar siempre a mi lado, por demostrarme que nada es imposible, por creer en mí, por animarme y no dejarme desfallecer. A **Daniela Contreras**, por darme tanto amor, por ser excepcional y enseñarme que en lo simple también está la felicidad. A mis padres, **Peter Manuel** y **Luz Ángela**, por darme la vida y con ella, los valores y ejemplo para dar lo mejor de mí en cada proyecto que emprendo. A mis hermanos, **Michael** y **Peter**, por demostrarme su amor incondicional y recordarme que dentro de mí hay potencial para alcanzar mis sueños y que, si en un momento dado desfallezco, ellos estarán allí para ayudarme. A mis entrañables amigos, **Francesc Pont**, **Guiovana Morales**, **Luz Adriana Meneses**, **Mireia López** y **Elena Mañes**, personas valiosas, inteligentes y sabias que han sabido tomarme de la mano y darme ese empujón que necesitaba cuando me sentía agotada.

A las **mujeres y hombres** con fibromialgia y artritis que aceptaron participar en este proyecto de investigación y abrieron su corazón para compartir sus experiencias y vivencias, con el único objetivo de ayudar a hacer el camino más fácil a aquellas personas que inician su tránsito en el sendero de la fibromialgia.

También he de agradecer el compromiso y apoyo incondicional durante el trabajo de campo del equipo investigador: **Andrea Guaita**, gracias por tu constancia y profesionalidad. Por arriesgarte y apostar por recorrer este camino de la investigación

junto a mí. *Susanna Torres*, gracias por enseñarme el mundo desconocido de los pacientes con fibromialgia; por confiar en mí y permitirme ser tu compañera en diferentes proyectos de investigación. *Josep Ventura*, tu gran sentido de la responsabilidad, trabajo en equipo y profesionalidad, fueron el más valioso tesoro que pude encontrar.

A mis directores de tesis, *Joaquim Fernández Solà* y *M Pilar Navarrete Durán*. Gracias por confiar en mí; por estar a mi lado y por resolver cada una de mis dudas durante el camino transitado. No tengo más que palabras de agradecimiento por estar siempre dispuestos a ayudarme, por compartir su conocimiento conmigo de una forma simple y cercana. ¡La virtud de los grandes resalta en la sencillez de corazón y ustedes tienen un gran corazón!

A la *Universidad Santiago de Cali*, donde tuve mi primer contacto con la investigación siendo estudiante de enfermería y de la que ahora formo parte como joven investigadora. Gracias por seguir confiando en mí y por darme su apoyo y financiación para la publicación de los resultados derivados de este trabajo.

Al *Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra (CAPSBE)* y a la *Universidad de Barcelona*, entidades de las que me siento orgullosa de pertenecer y a las que les agradezco su voto de confianza y apoyo durante el desarrollo de mi tesis.

A todos ustedes, muchas gracias.

ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DE LA PRESENTACIÓN DE LA TESIS	5
DECLARACIÓN DE LA PERSONA DOCTORANDA Y DE LAS PERSONAS QUE DIRIGEN DE LA ORIGINALIDAD Y BUENAS PRÁCTICAS DE LA TESIS.....	6
DECLARACION DE AUTORIA DE LA TESIS.....	7
AGRADECIMIENTOS.....	10
ÍNDICE.....	12
ÍNDICE DE FIGURAS	17
ÍNDICE DE TABLAS.....	18
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	20
ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS.....	24
1. RESUMEN.....	26
1.1. ABSTRACT	29
2. INTRODUCCIÓN	32
2.1. Evolución del término fibromialgia.....	34
2.2. Investigación y fibromialgia	36
2.3. Nuevos criterios diagnósticos propuestos por el Colegio Americano de Reumatología.....	41
2.3.1. Criterios ACR 2010.....	41
2.3.2. Criterios modificados del ACR 2010	44
2.3.3. Criterios ACR 2016.....	45
2.3.4. Criterios de la AAPT 2019	47
2.4. Fisiopatología de la fibromialgia	54

2.4.1.	Genética y fibromialgia	54
2.4.2.	Estudio de neuroimágenes funcionales, químicas y estructurales del cerebro	55
2.5.	Epidemiología de la fibromialgia.....	56
2.6.	Instrumentos validados y fibromialgia.....	58
2.7.	Una nueva propuesta: modelo predictivo y fibromialgia.....	59
3.	HIPÓTESIS	61
4.	OBJETIVOS.....	63
4.1.	General.....	63
4.2.	Específicos	63
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	65
5.1.	Ámbito de estudio	65
5.2.	Diseño de estudio:.....	65
5.3.	Población de estudio	65
5.3.1.	Criterios de inclusión.....	65
5.3.2.	Criterios de Exclusión	66
5.3.3.	Fallos de inclusión.....	66
5.4.	Descripción de la muestra	66
5.5.	Modelo conceptual y desarrollo del cuestionario de recogida de datos (cuestionario del paciente)	68
5.6.	VARIABLES DE ESTUDIO.....	70
5.7.	Selección de los participantes	72
5.8.	Recogida de datos	73
5.9.	Aspectos éticos.....	75

5.9.1.	Tratamiento de los datos y archivo de los registros. Confidencialidad de los datos.....	75
5.9.2.	Responsabilidades del equipo investigador	77
5.9.3.	Procedimientos de consentimiento informado	77
5.10.	Análisis estadístico.....	86
5.10.1.	Objetivo 1: Describir la población con antecedente de dolor crónico y comparar los factores predisponentes, desencadenantes y otras variables de interés entre pacientes con y sin fibromialgia.....	86
5.10.2.	Objetivo 2: Establecer el modelo predictivo del riesgo de padecer fibromialgia.....	86
5.10.3.	Objetivo 3: Validar el modelo y crear una fórmula predictiva (calculadora de riesgo) capaz de cuantificar el riesgo de padecer la fibromialgia.	88
5.11.	Software utilizado	89
5.12.	Control de calidad de los datos	90
6.	RESULTADOS.....	101
6.1.	Objetivo 1: Describir la población con antecedente de dolor crónico y comparar los factores predisponentes, desencadenantes y otras variables de interés entre pacientes con y sin fibromialgia.	102
6.1.1.	Descripción de la población de estudio	102
6.1.2.	Factores predisponentes.....	116
6.1.3.	Factores desencadenantes.....	119
6.1.4.	Otras variables de interés.....	123
6.2.	Objetivo 2: Establecer el modelo predictivo del riesgo de padecer fibromialgia.	

6.2.1.	Regresión logística de los factores predisponentes relacionados con el riesgo de padecer fibromialgia	126
6.2.2.	Regresión logística de los factores desencadenantes relacionados con el riesgo de padecer fibromialgia	129
6.2.3.	Regresión logística de otras variables de interés relacionadas con el riesgo de padecer fibromialgia.....	133
6.2.4.	Regresión logística multivariante final de los factores predisponentes, desencadenantes y otras variables de interés relacionadas con el riesgo de padecer fibromialgia	135
6.2.5.	Diagnóstico de la regresión: Bondad de ajuste y características predictivas de los modelos 1-12.....	137
6.3.	Objetivo 3: Validar el modelo y crear una fórmula predictiva (calculadora de riesgo) capaz de cuantificar el riesgo de padecer la fibromialgia.	141
6.3.1.	Validación Bootstrap a partir de los modelos preespecificados 1-12.....	141
6.3.2.	Validación Bootstrap de los modelos finales 1-12 usando el método backward	146
6.3.3.	Fiabilidad de los predictores incluidos en los modelos 1-12 (usando el método backward).....	152
6.3.4.	Selección del modelo predictivo final	159
6.3.5.	Fórmula predictiva (calculadora de riesgo) para cuantificar el riesgo de padecer la fibromialgia.....	161
6.3.6.	Interpretación del modelo 12 mediante el análisis de los efectos marginales	164
7.	DISCUSIÓN.....	167

8.	CONCLUSIONES	179
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	182
10.	ANEXO. Artículo derivado de la tesis doctoral	207

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tender Points más frecuentes (1981).....	37
Figura 2. Síndromes que presentan síntomas comunes y hacen parte del SSC.....	38
Figura 3. Tender Points. ACR 1990	40
Figura 4. áreas de dolor incluidas en el Índice de Dolor Generalizado (IDG)	42
Figura 5. áreas corporales que evalúan la presencia de dolor según la AAPT 2019	49
Figura 6. Inclusión de los participantes en el estudio.....	67
Figura 7. Modelo conceptual para el desarrollo del cuestionario del paciente.....	69
Figura 8. Gráficas de calibración de los modelos 1-12	150
Figura 9. Fórmula predictiva (calculadora de riesgo) para cuantificar el riesgo de padecer la fibromialgia.	160
Figura 10. Resultados de la aplicación de la fórmula predictiva (calculadora de riesgo) en el sujeto CA001	163

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la fibromialgia propuesto por el grupo de expertos de la AAPT 2019	50
Tabla 2. Características sociodemográficas de la población de estudio.....	103
Tabla 3. Hábitos saludables en la actualidad.....	105
Tabla 4. Estado de salud en la actualidad.....	107
Tabla 5. comorbilidad (grupos CIE-10) de la población con antecedente de dolor crónico	109
Tabla 6. Prescripción farmacológica 12, 24 meses post confirmación y durante el año de inclusión en el estudio	111
Tabla 7. Terapia no farmacológica de la población con antecedente de dolor crónico	114
Tabla 8. Factores predisponentes.....	117
Tabla 9. Factores desencadenantes.....	120
Tabla 10. Otras variables de interés.....	124
Tabla 11. Parámetros estadísticos de las regresiones logísticas múltiples para los factores predisponentes relacionados con el riesgo de padecer fibromialgia ($p < 0,20$)	128
Tabla 12. Parámetros estadísticos de las regresiones logísticas múltiples para los factores desencadenantes relacionados con el riesgo de padecer fibromialgia ($p < 0,20$)	130
Tabla 13. Parámetros estadísticos de las regresiones logísticas múltiples para otras variables de interés relacionadas con el riesgo de padecer fibromialgia ($p < 0,20$)	134
Tabla 14. Construcción de los modelos predictivos de la fibromialgia y parámetros estadísticos resumen	136

Tabla 15. Bondad de ajuste y características predictivas de los modelos 1-12.....	138
Tabla 16. Parámetros estadísticos de validación Bootstrap de los modelos preespecificados 1-12	144
Tabla 17. Parámetros estadísticos de validación Bootstrap de los modelos finales 1-12 (usando el método backward).....	148
Tabla 18. Fiabilidad de los predictores: frecuencia de aparición de las variables en las muestras Bootstrap de los modelos 1-12 (usando el método backward).....	154
Tabla 19. Efectos Marginales después de la RL del modelo final 12	164

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- **ACTTION:** Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks
- **AAPT:** ACTTION-APS Pain Taxonomy
- **ACR:** American College of Rheumatology / Colegio Americano de Reumatología
- **AIC:** Akaike Information Criteria
- **aOR:** Odds Ratio ajustado
- **APS:** American Pain Society
- **ATC:** Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system / Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química
- **AUC:** Área bajo la curva
- **AUDIT:** Alcohol Use Disorders Identification Test / Test para detección de riesgo de consumo enólico.
- **BIC:** Bayesian Information Criteria
- **BPC:** Buena práctica clínica
- **CAP:** Centro de Atención Primaria
- **CAPs:** Centros de Atención Primaria
- **CAPSBE:** Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra
- **CEIC:** Comité Ético de Investigación Clínica
- **CIE-10:** Clasificación internacional de enfermedades, 10.^a edición
- **CITL:** Calibration-in-the-large
- **Criterios ACR 1990:** Criterios de la American College of Rheumatology de 1990 para confirmar el diagnóstico de fibromialgia (Gold Standard)

- **Criterios ACR 2010:** Criterios de la American College of Rheumatology de 2010
- **CVRS:** Calidad de Vida Relacionada con la Salud
- **eCAP:** Estación Clínica de Atención Primaria / Historia Clínica Informatizada de Atención Primaria
- **EE:** Error Estándar
- **E:O:** exp/obs ratio
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **FibroDetect®:** Fibromyalgia Detection Screening Tool
- **FiRST:** Fibromyalgia Rapid Screening Tool
- **FIQ:** Fibromyalgia Impact Questionnaire
- **FM:** Fibromialgia
- **fMRI:** imágenes por resonancia magnética funcional del cerebro / Functional Magnetic Resonance Imaging
- **FS:** Escala de Gravedad de la Fibromialgia / Fibromyalgia Severity (FS) scale
- **GABA:** Ácido Gamma-Aminobutírico / Gamma-Aminobutyric Acid
- **GOF:** test de Hosmer-Lemeshow Goodness of Fit
- **HAD:** Hospital Anxiety and Depression Scale
- **HC:** Historia Clínica
- **HCS:** Historias Clínicas
- **HCB:** Hospital Clínic de Barcelona
- **IC:** Intervalo de confianza
- **ICH:** International Conference on Harmonisation
- **ICS:** Institut Català de la Salut
- **IDG:** Índice de Dolor Generalizado / Widespread Pain Index (WPI)

- **IMC:** índice de masa corporal
- **IQR:** Rango Intercuartílico
- **LCR:** Líquido cefalorraquídeo
- **LR test:** Likelihood Ratio test
- **OA:** Artrosis
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OR:** Odds Ratio
- **PET:** Tomografía por Emisión de Positrones / Positron Emission Tomography
- **PNT:** Plan Normalizado de Trabajo
- **PSD:** Escala de malestar polisintomático / Polysymptomatic Distress Scale (PSD)
- **RA:** Artritis Reumatoide
- **RL:** Regresión logística
- **RMN:** Resonancia Magnética Nuclear
- **ROC:** Receiver Operating Characteristic o Característica Operativa del Receptor
- **SC:** Sensibilización Central
- **SIFIS:** Simple Fibromyalgia Screening questionnaire
- **SF-36:** Short Form-36 HealthSurvey o cuestionario de salud SF-36
- **SFC:** Síndrome de Fatiga Crónica
- **SLOPE:** Calibration SLOPE
- **SNC:** Sistema Nervioso Central
- **SS:** Índice de Gravedad de los Síntomas (ACR 2010, ACR 2010 modificado)
- **SSS:** Escala de Gravedad de los Síntomas (ACR 2016)
- **SS-1:** Índice de Gravedad de los Síntomas 1 / Symptom Severity Score 1 (SS-1)
- **SS-2:** Índice de Gravedad de los Síntomas 2 / Symptom Severity Score 2 (SS-2)

- **SSC:** Síndrome de Sensibilidad Central
- **SQM:** Síndrome de Sensibilidad Química Múltiple
- **UAC:** Unidad de Atención al Usuario
- **UE:** Unión Europea
- **UTSI:** Unidad Técnica de Sistema de la Información
- **UHE:** Unidades Hospitalarias Especializadas
- **WPI:** Widespread Pain Index / Índice de Dolor Generalizado (IDG)

ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA TESIS

Tesis en formato clásico con 1 artículo anexo

El artículo derivado de la tesis doctoral (anexo) corresponde a la síntesis de los resultados obtenidos para establecer el modelo y fórmula predictiva (calculadora de riesgo) para cuantificar el riesgo de padecer fibromialgia.

- **Autores:** N. Benachi Sandoval, J. Fernández Solà, A. Guaita Mateo, M.P. Navarrete Durán, L.A. Meneses Urrea, S. Torres Belmonte, E. Mañes López, M. López Poyato
- **Título:** Design and Validation of a Predictive Model for Determining the Risk of Developing Fibromyalgia
- **Nombre de la revista:** Clinical and Experimental Rheumatology (CER)
- **DOI:** [10.55563/clinexprheumatol/r23r95](https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/r23r95)
- **PMID:** 36622095
- **Factor de impacto:** 4,862
- **índice Scimago Journal Rank:** 1,12
- **Cuartil de la revista** (Scimago Journal Rank): Q1
- **Área de conocimiento:** Rheumatology
- **Año de publicación:** 2023

1. Resumen

1. RESUMEN

Introducción: La fibromialgia es una enfermedad prevalente, de etiología desconocida y de difícil diagnóstico. Aunque se dispone de los criterios de Colegio Americano de Reumatología (ACR) para diagnosticarla, sigue siendo un desafío identificar a las personas con mayor riesgo de tener fibromialgia.

Hipótesis: 1) En un grupo de pacientes con antecedente de dolor crónico existen variables epidemiológicas objetivas, medibles y con buena capacidad predictiva para diferenciar los pacientes con fibromialgia de los pacientes cuya causa del dolor es atribuible a otras enfermedades osteoarticulares como son la artrosis, artritis reumatoide u otros tipos de artritis.

2) En un grupo de pacientes con antecedente de dolor crónico, el diseño y la validación de un modelo predictivo de la fibromialgia, brindará información relevante para la creación de una fórmula predictiva (calculadora de riesgo), capaz de cuantificar el riesgo de padecer la enfermedad.

Objetivos: *General:* Diseñar y validar un modelo predictivo para estimar el riesgo de padecer fibromialgia en un grupo de pacientes con antecedente de dolor crónico.

Específicos: 1) Describir la población con antecedente de dolor crónico y comparar los factores predisponentes, desencadenantes y otras variables de interés entre pacientes con y sin fibromialgia. 2) Establecer el modelo predictivo del riesgo de padecer fibromialgia. 3) Validar el modelo y crear una fórmula predictiva (calculadora de riesgo), capaz de cuantificar el riesgo de padecer la fibromialgia (corresponde al artículo publicado).

Metodología: estudio observacional multicéntrico de cohorte retrospectiva en pacientes >18 años, que visitaron cuatro Centros de Atención Primaria de Barcelona, entre 2017-

2020. Considerando que la fibromialgia es una de las causas más comunes de dolor crónico generalizado, la muestra fue seleccionada de la población con antecedentes de dolor crónico igual o superior a tres meses de duración, con un diagnóstico confirmado de fibromialgia según los criterios ACR 1990 y diagnóstico de artritis (enfermedad crónica que cursa con un proceso de inflamación de las articulaciones, por ejemplo: artrosis, artritis reumatoide, u otros tipos de artritis como la artritis psoriásica).

Se excluyeron los pacientes con deterioro cognitivo severo, enfermedad mental grave o en proceso agudo que, en opinión del investigador, podría interferir con la fiabilidad de la información.

Los pacientes no diagnosticados previamente con fibromialgia y que obtuvieron una puntuación positiva para la enfermedad durante la entrevista, de acuerdo con los criterios ACR 2010, se consideraron fallos de inclusión.

Las variables para establecer el modelo predictivo se agruparon en factores predisponentes, desencadenantes y otras variables de interés. Para describir la población de estudio, se recogió información relacionada con la percepción del estado actual de salud: calidad de vida, presencia de ansiedad o depresión, impacto de la enfermedad en las actividades de la vida diaria.

Los cuestionarios utilizados para la recolección de datos fueron: 1) Criterios ACR 2010. 2) Cuestionario del paciente. 3) SF-36. 4) AUDIT. 5) FIQ. 6) Escala HAD ansiedad/depresión. 7) Cuestionario de Auditoria de Historias Clínicas.

Se realizó un análisis univariado para determinar la distribución de las variables. Bivariado para determinar la asociación entre cada variable de estudio con la variable dependiente. Regresión logística múltiple para establecer el modelo predictivo de la fibromialgia y método de remuestreo bootstrapping para validar el modelo predictivo

final. Se estimaron los parámetros estadísticos de bondad de ajuste, sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos, valores predictivos negativos, falsos positivos, falsos negativos y correctamente clasificados. Los resultados del modelo final ajustado por Bootstrap shrinkage fueron utilizados para diseñar la fórmula predictiva (calculadora del riesgo) de la fibromialgia, con el fin de facilitar a los profesionales de salud una herramienta de fácil aplicación para fines clínicos.

Resultados: Un total de 198 sujetos con fibromialgia (93 con artrosis, 20 con otros tipos de artritis, 4 con artritis reumatoide) y 120 sin fibromialgia (116 con artrosis, 23 con otros tipos de artritis, 7 con artritis reumatoide) participaron en el estudio. Los factores predictivos del modelo final fueron la edad al inicio de los síntomas, los antecedentes familiares de primera línea de enfermedades neurológicas, la exposición a niveles de estrés, los antecedentes de estrés emocional agudo postraumático y los antecedentes personales de dolor crónico generalizado antes del diagnóstico, la comorbilidad y la prescripción farmacológica durante el año de la confirmación diagnóstica. La capacidad predictiva ajustada por Bootstrapping fue de 0,972 (IC 95%: 0,955–0,986).

Conclusión: El modelo propuesto mostró una excelente capacidad predictiva. La fórmula predictiva (calculadora de riesgo) permitirá a los profesionales de la salud tener una herramienta útil para identificar sujetos con riesgo de tener fibromialgia.

Key Words: Chronic Pain, Primary Care, Fibromyalgia, Predictive model, Validation.

1.1. ABSTRACT

Introduction: Fibromyalgia is a prevalent disease, of unknown etiology and difficult to diagnose. Although ACR criteria are available to diagnose it, it remains a challenge to identify people at higher risk for fibromyalgia.

Hypothesis: 1) In a group of patients with a history of chronic pain there are objective, measurable epidemiological variables with good predictive capacity, to differentiate patients with fibromyalgia from patients whose cause of pain is attributable to other osteoarticular diseases such as osteoarthritis, arthritis and/or rheumatoid arthritis.

2) In a group of patients with a history of chronic pain, the design and validation of a predictive model of fibromyalgia will provide relevant information for the creation of a predictive formula (risk calculator), capable of quantifying the risk of suffering from the disease.

Objectives: *General:* To design and validate a predictive model to estimate the risk of fibromyalgia in a group of patients with a history of chronic pain.

Specific: 1) To describe the population with a history of chronic pain and compare the predisposing factors, triggers, and other variables of interest between patients with and without fibromyalgia. 2) Establish the predictive model of the risk of fibromyalgia.

3) Validate the model and create a predictive formula or risk calculator, capable of quantifying the risk of suffering from fibromyalgia (corresponds to the published article).

Methodology: a multicenter observational retrospective cohort study in patients >18 years old, who visited four Primary Care Centers in Barcelona, between 2017-2020. Considering that fibromyalgia is one of the most common causes of chronic widespread pain, the sample was selected from the population with a history of chronic pain equal to

or greater than three months duration, with a confirmed diagnosis of fibromyalgia according to the ACR 1990 criteria and diagnosis of arthritis (a chronic disease that occurs with a process of inflammation of the joints. For example: rheumatic arthritis, osteoarthritis or other types of arthritis such as psoriatic arthritis).

Patients with severe cognitive impairment, severe mental illness, or acute illness that, in the opinion of the investigator, could interfere with the reliability of the information were excluded.

Patients not previously diagnosed with fibromyalgia and who scored positive for fibromyalgia during the interview according to the ACR 2010 criteria were considered inclusion failures.

The variables to establish the predictive model were grouped into predisposing factors, triggers, and other variables of interest. To describe the study population, information related to the perception of the current state of health was collected: quality of life, presence of anxiety or depression, and impact of the disease on activities of daily living. The questionnaires used for data collection were: 1) ACR Criteria 2010. 2) Patient questionnaire. 3) SF-36. 4) AUDIT. 5) FIQ. 6) HAD anxiety /depression scale. 7) Medical Records Audit Questionnaire.

A univariate analysis was performed to determine the distribution of the variables. Bivariate to determine the association between each study variable with the dependent variable. Multiple logistic regression to establish the predictive model of fibromyalgia. Bootstrapping sampling method to validate the final predictive model. The statistical parameters of the goodness of fit, sensitivity, specificity, positive predictive values, negative predictive values, false positives, false negatives, and correctly classified were estimated. The results of the final model adjusted by Bootstrap shrinkage were used to

design the fibromyalgia risk calculator to provide health professionals with an easy-to-apply tool for clinical purposes.

Results: A total of 198 subjects with fibromyalgia (93 with osteoarthritis, 20 with other types of arthritis, 4 with rheumatoid arthritis) and 120 without fibromyalgia (116 with osteoarthritis, 23 with other types of arthritis, 7 with rheumatoid arthritis) participated in the study. Final model predictors were age at symptom onset, first-line family history of neurological diseases, exposure to stress levels, history of acute post-traumatic emotional stress, and personal history of chronic generalized pain before diagnosis, comorbidity, and drug prescription during the year of diagnostic confirmation. The predictive capacity adjusted by Bootstrapping was 0.972 (95% CI: 0.955–0.986).

Conclusion: The proposed model showed excellent predictive ability. The risk calculator designed from the predictive model gives health professionals a useful tool to identify subjects at risk of fibromyalgia.

Key Words: Chronic Pain, Primary Care, Fibromyalgia, Predictive model, Validation.

2. Introducción

2. INTRODUCCIÓN

La fibromialgia (FM) es una enfermedad prevalente, de etiología desconocida y de difícil diagnóstico que requiere la utilización de herramientas de fácil aplicación desde la atención primaria y consultas especializadas para detectar y tratar oportunamente a la población susceptible de riesgo (1–5).

Desde el reconocimiento de la fibromialgia como enfermedad por la American College of Rheumatology (ACR) en 1990 (6–10) y por la Organización Mundial de Salud (OMS) en 1992, se han intensificado significativamente las diversas líneas de investigación para indagar sobre la etiología, epidemiología, causalidad y validación de instrumentos diagnósticos, dado que la gran dificultad que tiene el paciente con fibromialgia, aparte de las limitaciones ocasionadas por la enfermedad, es el reconocimiento y diagnóstico de la misma por parte de los profesionales de salud, que suelen diagnosticar tardíamente al paciente cuando éste presenta un deterioro significativo de su estado de salud (11).

La razón en la demora del diagnóstico probablemente está condicionada por la escasa claridad sobre la etiología de la enfermedad y los mecanismos fisiopatológicos que la desencadenan. Por otra parte, el grado de experticia que puedan tener los médicos de atención primaria para identificar la fibromialgia y la disponibilidad de herramientas diagnósticas, también puede contribuir a ralentizar el proceso de diagnóstico y manejo terapéutico de la enfermedad (12–14).

Conscientes del panorama que rodea al paciente con fibromialgia, el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad y en nuestro contexto, el Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya, han puesto en marcha un modelo de atención dirigido a esta población, con el fin de sensibilizar y brindar el conocimiento necesario para que los

profesionales de salud sean capaces de reconocer, diagnosticar y tratar oportunamente la fibromialgia, fortaleciendo el papel de la atención primaria en la detección y manejo de la enfermedad y estableciendo las Unidades Hospitalarias Especializadas (UHE) como referentes de apoyo para el manejo de los casos más difíciles de diagnosticar, tratar o seguir. Con este modelo, se pretende empoderar a los profesionales de la atención primaria en la detección oportuna de la enfermedad (15).

Sin embargo, la falta de herramientas objetivas y de fácil aplicación para la detección temprana de la enfermedad desde las consultas de atención primaria, así como la escasa consolidación y operatividad de las UHE, son elementos que podrían favorecer la demora en la confirmación diagnóstica y, en consecuencia, reducir la calidad de la atención en los pacientes que padecen la enfermedad (16).

2.1. Evolución del término fibromialgia

La fibromialgia, a diferencia de otras enfermedades como la diabetes o la hipertensión, carece de marcadores biológicos o sintomatología objetiva que permita su diagnóstico (3,17,18).

Esta característica ha sido la razón principal por la que desde sus inicios se considerase la enfermedad como un tipo de dolor musculoesquelético que podría estar localizado en unas áreas específicas del cuerpo o que bien podría encontrarse de forma generalizada y dispersa en distintas áreas corporales, acompañado de otros síntomas subjetivos difíciles de cuantificar (10).

En el ámbito de la medicina, la ambigüedad que enmarcaba la fibromialgia como el resultado de problemas psicológicos versus un posible origen orgánico, fue el continuum

durante décadas y marcó sustancialmente la evolución denominativa y diagnóstica de la enfermedad (19–21).

En este contexto, la fibromialgia fue considerada inicialmente como un “trastorno psicogénico”, donde los síntomas reumáticos que incluían el dolor, la rigidez o la parestesia, fueron la expresión somática de la perturbación emocional. Se encontró que este tipo de trastorno era más común en mujeres de mediana edad, con una alta asociación a la presencia de trastornos mentales, encasillando en esta definición a los pacientes en los que no se encontraba una explicación orgánica a través de marcadores biológicos, ayudas diagnósticas o signos y síntomas objetivos (22).

Posteriormente, al intentar dar mayor peso al origen orgánico, la fibromialgia fue denominada como “fibrositis”, término establecido en 1904 por William Gowers para designar el proceso inflamatorio del tejido fibroso, de la articulación o zona periarticular y de las vainas musculares, siendo esta inflamación la causante de la presencia del dolor manifestado por el paciente, al igual que la parestesia y la rigidez (23).

Aunque este nuevo término le dio un enfoque menos mental y más orgánico, algunos médicos e investigadores no estaban de acuerdo con denominar a la enfermedad como un proceso inflamatorio. Es así como la fibrositis fue reemplazada por la palabra “fibromialgia”, término acuñado en 1975 por el Dr. Kahler Hench para referirse a los dolores musculares en ausencia del proceso inflamatorio. Así mismo, incluyó dos nuevos conceptos, el de “fibromialgia primaria”, para referirse a la FM cuando ésta se presentaba en ausencia de otras causas que justificasen el dolor generalizado y el de “fibromialgia secundaria”, para referirse a la FM cuando la presencia del dolor estaba mediada por antecedentes personales, como por ejemplo las enfermedades reumatológicas u otro tipo de enfermedades o traumas (24). Luego, en 1977 Smythe y Moldofsky propusieron la

evaluación de los puntos gatillo o “tender points” como una medida más objetiva del dolor que podría diferenciar la fibromialgia de otras enfermedades (25).

2.2. Investigación y fibromialgia

Diversos autores han investigado sobre la etiología y fisiopatología como un primer acercamiento hacia el entendimiento de la enfermedad (26,27).

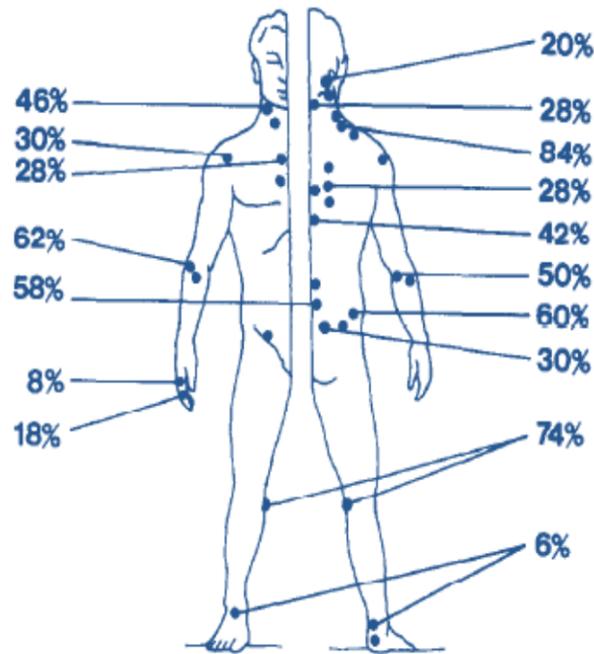
Entre estos estudios destaca el liderado por el Dr. Muhammad B. Yunus, profesor de Medicina de la Universidad de Illinois, Estados Unidos, en 1981 y 1984 y el liderado por el Dr. Wolfe F en 1990.

El estudio de 1981 permitió identificar los primeros criterios de la fibromialgia, que incluyeron (23):

- a) Presencia de dolor generalizado y rigidez prominente, que involucrara 3 o más sitios anatómicos, durante al menos 3 meses
- b) Presencia de al menos cinco puntos sensibles (tender points) típicos y consistentes, y
- c) La ausencia de enfermedades que explicasen los síntomas.

La figura 1 muestra los tender points más frecuentes identificados en el estudio “Fibromialgia primaria (fibrositis): estudio clínico de 50 pacientes con controles normales emparejados”, realizado por Yunus, et al., en 1981 (23).

Figura 1. Tender Points más frecuentes (1981)



Fuente: Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary Fibromyalgia (Fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum.* 1981;XI(1).

En 1984, Yunus propuso agrupar la fibromialgia y otras enfermedades como el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) y Síndrome de Sensibilidad Química (SSQ), entre otras, en un Síndrome denominado Síndrome de Sensibilidad Central (SSC) (28,29).

Este concepto sería revisado y ampliado por el mismo Yunus en el 2007, estableciendo como característica común de las más de 50 enfermedades agrupadas en este Síndrome, además de la etiología desconocida, fisiopatología similar y síntomas acompañantes comunes, la hipersensibilización del Sistema Nervioso Central (SNC) que hace que el umbral del dolor descienda significativamente, ocasionando una percepción alterada a

estímulos habitualmente no dolorosos y afectando, por consiguiente, la calidad de vida de quienes padecen cualquiera de estas enfermedades (30,31).

Sobre la Sensibilización Central (SC), los estudios han mostrado la influencia de diferentes factores como: la edad, género, genética, variación interindividual en la respuesta al dolor; percepción del dolor, umbral del dolor o tolerancia al dolor y respuesta a estímulos (palpación digital, calor, electricidad u otros). De igual forma, se ha demostrado a través de los estudios, la correlación existente entre varios síntomas, como el sueño no reparador, la fatiga o los trastornos psicológicos (32).

La figura 2 muestra los diferentes síndromes que engloban el Síndrome de Sensibilización Central.

Figura 2. Síndromes que presentan síntomas comunes y hacen parte del SSC



Fuente: Yunus MB. *Fibromyalgia and Overlapping Disorders: The Unifying Concept of Central Sensitivity Syndromes. Semin Arthritis Rheum 36(6):339-356. Published online 2007. doi:10.1016/j.semarthrit.2006.12.009*

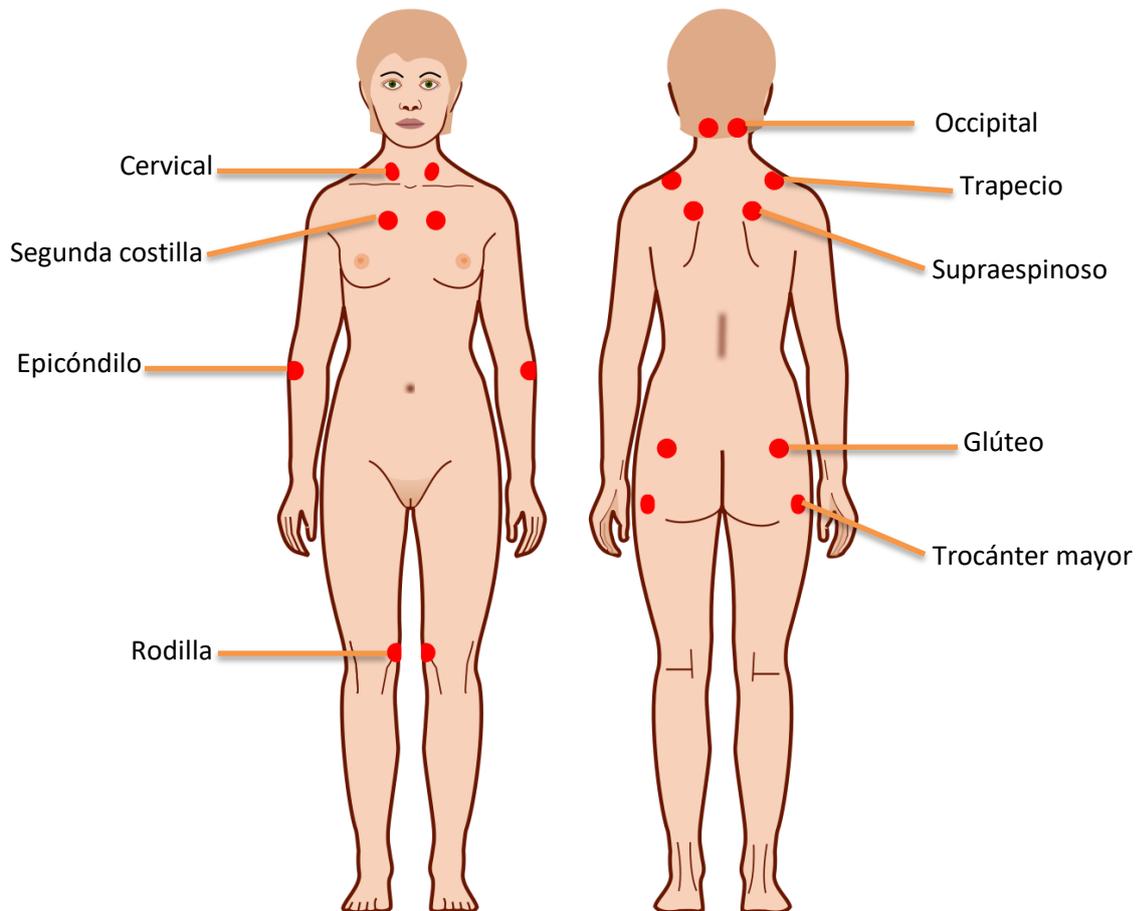
Por su parte, en 1990 el estudio liderado por Wolfe F, et al., descartó la existencia de una diferencia entre pacientes con fibromialgia primaria versus fibromialgia secundaria y propusieron los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología, comúnmente conocidos como los criterios ACR 1990, vigentes en la actualidad y considerados como la mejor prueba hasta el momento para realizar la confirmación diagnóstica de la enfermedad (10).

Al aplicar los criterios ACR 1990 para la confirmación diagnóstica de la FM, el paciente ha de presentar:

- 1) Historia de dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración que afecte como mínimo, tres de los cuatro cuadrantes del cuerpo (hemicuerpo derecho e izquierdo por encima y debajo de la cintura) y en el esqueleto axial (columna cervical, dorsal, lumbar, y pared torácica anterior).
- 2) Dolor a la palpación digital al aplicar una fuerza de 4 Kg (el lecho ungueal del dedo del explorador se vuelve blanca) sobre 11 de los 18 tender points:
 - a. Inserciones **occipitales** de los músculos suboccipitales.
 - b. Proyección **cervical** anterior de los espacios intertransversos C5-C7.
 - c. Punto medio del borde superior del **trapecio**.
 - d. Origen del **supraespinoso**.
 - e. **Segunda** unión condrosternal.
 - f. 2 cm distalmente al **epicóndilo**.
 - g. Cuadrante superior externo del **glúteo**.
 - h. Cara posterior del **trocánter mayor**.
 - i. Cojín adiposo de la cara interna de la **rodilla**.

La figura 3 muestra los 18 tender points descritos por Wolfe, et al (10,22).

Figura 3. Tender Points. ACR 1990



Fuente: Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-172. doi:10.1002/art.1780330203. Imagen adaptada de Sav vas, Jmarchn - Own work, basada en los archive: *Tender_points_fibromyalgia.gif* y *Woman surface diagram ahead-behind.svg*, CC0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=21328615>.

2.3. Nuevos criterios diagnósticos propuestos por el Colegio Americano de Reumatología

Aunque los criterios ACR 1990 continúan siendo la mejor prueba para confirmar el diagnóstico de la fibromialgia, es cierto que la valoración de los tender points requiere de un entrenamiento y experiencia previa del evaluador, que ha generado grandes limitaciones al utilizar estos criterios en la atención primaria (33,34).

En vista de ello, el Colegio Americano de Reumatología propuso nuevos criterios de evaluación que incorporan la presencia de síntomas y otros hallazgos auto informados por el paciente para facilitar la detección de la fibromialgia, sin que esto suponga descartar el uso de los criterios ACR 1990 para la confirmación diagnóstica por parte de profesionales expertos (7,8,26,35).

A continuación, se detallan los criterios ACR 2010, 2010 modificado, 2016 y AAPT 2019.

2.3.1. Criterios ACR 2010

Teniendo en cuenta las limitaciones de los criterios ACR 1990, Wolfe, et al., realizaron un estudio para crear y validar los criterios ACR 2010. Más prácticos y fáciles de administrar desde las consultas de atención primaria, eliminando la valoración de los tender points y añadiendo la evaluación de una escala de gravedad relacionada con la presencia de la fatiga, sueño no reparador, problemas cognitivos y otros síntomas característicos de la enfermedad (36,37).

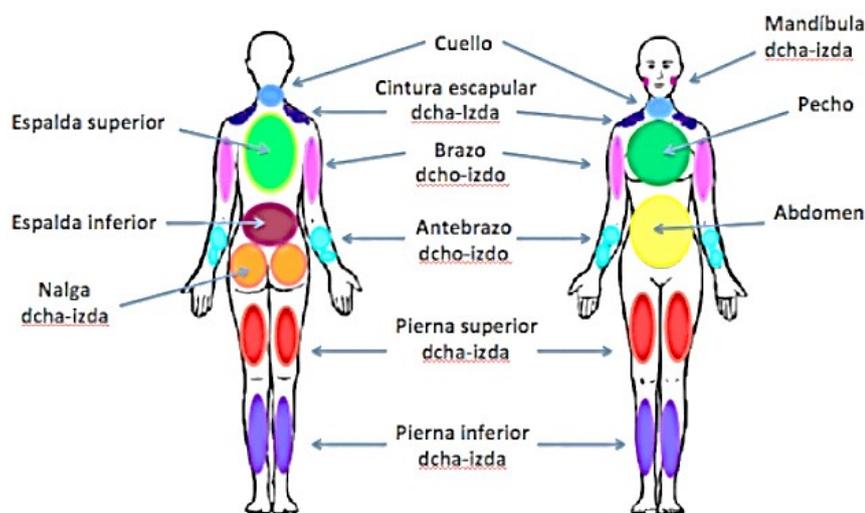
Al administrar la escala al paciente, éste respondería los ítems a partir de los síntomas presentados en la última semana.

El índice de Dolor Generalizado (IDG) o Widespread Pain Index (WPI), permitió evaluar la presencia de dolor, con puntuaciones entre 0 y 19, de acuerdo con el número de áreas de dolor referidas por el paciente:

- Cuello, cintura escapular izquierda, cintura escapular derecha, espalda superior, espalda inferior (baja), glúteo izquierdo, glúteo derecho, pierna superior izquierda, pierna superior derecha, pierna inferior izquierda, pierna inferior derecha, mandíbula izquierda, mandíbula derecha, pecho (tórax), abdomen, brazo superior izquierdo, brazo superior derecho, brazo inferior izquierdo (antebrazo), brazo inferior derecho (antebrazo)

La figura 4 muestra las áreas de dolor incluidas en el índice de Dolor Generalizado (IDG) descritas por Wolfe, et al.(37)

Figura 4. áreas de dolor incluidas en el Índice de Dolor Generalizado (IDG)



Fuente: imagen elaborada por la Camfic (disponible en http://gestor.camfic.cat/Uploads/ITEM_4362_FORM_6358.pdf). Adaptada de Wolfe F. et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 600-610.

A su vez, el Índice de Gravedad estuvo integrado por la sumatoria de los Symptom Severity Score 1 (SS-1) y Symptom Severity Score 2 (SS-2).

El Índice de Gravedad de los Síntomas 1 (SS-1), permitió evaluar la presencia de fatiga, sueño no reparador y problemas cognitivos (problemas de concentración, memoria, razonamiento, resolución de problemas matemáticos, aprendizaje, etc.). A cada síntoma se le asignó una puntuación entre 0 y 3, siendo cero la ausencia del problema y 3 la presencia persistente del problema o la mayor gravedad. Su puntuación final osciló entre 0 y 9, de acuerdo con la gravedad de los síntomas referidos por el paciente.

El Índice de Gravedad de los Síntomas 2 (SS-2), evaluó la presencia de los 40 síntomas somáticos más comunes en los pacientes con fibromialgia. Estableció una puntuación específica de acuerdo con el número de síntomas referidos, siendo cero, la ausencia de síntomas; uno, la presencia entre 1 y 10 síntomas; dos, la presencia entre 11 y 24 síntomas y tres, la presencia de 25 o más síntomas. Los síntomas descritos en este índice fueron:

- Dolor muscular, síndrome de colon irritable, fatiga/agotamiento, problemas de comprensión o memoria, debilidad muscular, dolor de cabeza, calambres en el abdomen, entumecimiento/hormigueos, mareo, insomnio, depresión, estreñimiento, dolor en la parte alta del abdomen, náuseas, ansiedad, dolor torácico, visión borrosa, diarrea, boca seca, picores, pitidos al respirar (sibilancias), fenómeno de Raynaud, urticaria, zumbidos en los oídos, vómitos, acidez de estómago, aftas orales (úlceras), pérdida o cambios en el gusto, convulsiones, ojo seco, respiración entrecortada, pérdida de apetito, erupciones/rash, intolerancia al sol, trastornos auditivos, moretones frecuentes (hematomas), caída del cabello, micción frecuente, micción dolorosa, espasmos vesicales.

La sumatoria del SS-1 y SS-2 determinaron la puntuación para la escala de gravedad de los síntomas (SS) que osciló entre 0 y 12.

Estas escalas permitieron identificar a los pacientes con FM si cumplían los siguientes criterios:

- a) Puntuaciones del Índice de Dolor Generalizado (IDG / WPI) igual o superior a 7 y el Índice de Gravedad de los Síntomas (SS) igual o superior a 5. Otra puntuación admitida para considerar la presencia de FM fueron las puntuaciones del Índice de Dolor Generalizado (IDG / WPI) entre 3 y 5 y el Índice de Gravedad de los Síntomas (SS) igual o superior a 9.
- b) Presentar los síntomas de forma similar o con la misma intensidad durante al menos 3 meses, sin que ellos estuviesen relacionados con la existencia de otras enfermedades que pudiesen explicar su aparición.
- c) La ausencia de otras enfermedades que pudiesen explicar la presencia del dolor.

2.3.2. Criterios modificados del ACR 2010

En el 2011, Wolfe, et al., propusieron una modificación a los criterios ACR 2010, sustituyendo el listado de síntomas (SS-2) por la presencia (si/no) de los siguientes síntomas en los últimos 6 meses (38):

- dolor de cabeza, dolor o calambres en la parte inferior del abdomen y síntomas de depresión.

Su puntuación osciló entre 0 y 3 y la sumatoria final del Índice de Gravedad de los Síntomas (SS-1 + SS-2) estuvo entre 0 y 12.

El Índice de dolor generalizado (WPI) no presentó cambios.

Con las modificaciones propuestas, los criterios ACR 2010 modificados permitieron identificar a los pacientes con FM si cumplían los siguientes criterios (38):

- 1) Índice de Dolor Generalizado (IDG / WPI) ≥ 7 y el Índice de Gravedad de los Síntomas (SS) ≥ 5 . Otra puntuación válida para determinar la FM fue el Índice de Dolor Generalizado (IDG / WPI) entre 3 y 6 y el Índice de Gravedad de los Síntomas (SS) ≥ 9 .
- 2) Presentar los síntomas de forma similar o con la misma intensidad durante al menos 3 meses, sin que ellos estuviesen relacionados con la existencia de otras enfermedades que pudiesen explicar su aparición.
- 3) La ausencia de otras enfermedades que pudiesen explicar la presencia del dolor.

Los autores afirmaron que, aunque no siempre fuese posible o necesario incluir los puntos 2 y 3 de los criterios como preguntas específicas, si era necesario asegurarse de que los síntomas referidos por el paciente hubiesen estado presentes durante al menos 3 meses (39,40).

2.3.3. Criterios ACR 2016

Los criterios ACR 2016 surgieron como una iniciativa para mejorar la identificación de los pacientes con fibromialgia, sin caer en el error de excluir aquellos pacientes con otras enfermedades que bien podrían tener la fibromialgia como una entidad concomitante, responsable del empeoramiento de los síntomas y clínica general del paciente (41,42).

En esta nueva escala, se modificó el punto de corte de una de las puntuaciones del Índice de Dolor Generalizado (IDG / WPI) pasando de 3 a 4. En otras palabras, este índice quedó definido como un WPI ≥ 7 y el Índice de Gravedad de los Síntomas (SS) ≥ 5 o WPI 4-6 y

SS ≥ 9 . Se incorporó la definición de dolor generalizado como la presencia de dolor en al menos 4 de las 5 áreas corporales (superior izquierda, superior derecha, inferior izquierda, inferior derecha, axial). El dolor mandibular, dolor torácico y dolor abdominal no fueron tenido en cuenta como parte de la definición. También se especificó que los síntomas deberían tener una duración mínima de 3 meses. Se eliminó la exclusión respecto a los problemas que podrían explicar el dolor, especificando que un diagnóstico de fibromialgia es válido independientemente de otros diagnósticos y que éste no excluye la presencia de otras enfermedades clínicamente importantes (43,44).

Otros aspectos relevantes de los criterios ACR 2016 fueron la creación de la escala de gravedad de los síntomas (SSS) que integró los componentes SS-1 y SS-2 de los criterios ACR 2010 y ACR 2010 modificados (puntuación de 0 a 3 para el nivel de gravedad de los síntomas durante la última semana: fatiga, sueño no reparador, problemas cognitivos y puntuación de 0 a 3 para la presencia del número de síntomas durante los últimos 6 meses: dolores de cabeza, dolor o calambres en la parte inferior del abdomen, y depresión) y la incorporación de la escala de gravedad de la fibromialgia (FS) o escala de malestar polisintomático (PSD), sumatoria del WPI y SSS que permitió una medición cuantitativa de la gravedad de los síntomas de la enfermedad (43,45).

Con las modificaciones propuestas, los criterios ACR 2016 permitieron identificar a los pacientes con FM si cumplían los siguientes criterios:

- 1) Índice de dolor generalizado (IDG / WPI) > 7 y el Índice de Gravedad de los Síntomas (SS) ≥ 5 . Otra puntuación válida para determinar la FM fue el Índice de dolor generalizado (IDG / WPI) entre 4 y 6 y el Índice de Gravedad de los Síntomas ≥ 9 .

- 2) Dolor generalizado definido como la presencia de dolor en al menos 4 de las 5 áreas corporales (superior izquierda, superior derecha, inferior izquierda, inferior derecha, axial).
- 3) Duración de los síntomas igual o superior a los 3 meses.
- 4) El diagnóstico de fibromialgia no debe ser considerado de exclusión: es válido independientemente de otros problemas reumatológicos. La presencia de fibromialgia no excluye otras enfermedades clínicamente importantes.

2.3.4. Criterios de la AAPT 2019

Las asociaciones “Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks (ACTTION)”, “Food and Drug Administration (FDA)” y “American Pain Society (APS)”, se unieron para crear la iniciativa ACTTION-APS Pain Taxonomy (AAPT), cuyo objetivo es desarrollar un sistema de diagnóstico clínicamente útil y coherente en todos los trastornos de dolor crónico (46,47).

En el caso de la fibromialgia, la AAPT estableció un grupo de trabajo internacional conformado por profesionales e investigadores expertos en fibromialgia para hacer una revisión de la literatura sobre la enfermedad y establecer un consenso sobre los criterios diagnósticos de la fibromialgia, identificar sus factores de riesgo, el curso clínico de la enfermedad, su pronóstico y fisiopatología (48).

Los resultados obtenidos por este grupo de expertos se resumieron en 5 dimensiones. En la dimensión 1 proponen los criterios diagnósticos de la enfermedad y establecen unas pautas para establecer los diagnósticos diferenciales frente a las comorbilidades más frecuentes y fácilmente confusoras en la aparición, intensidad, duración de los síntomas y evolución de la enfermedad. Las demás dimensiones resumen aspectos relevantes

relacionados con el conocimiento de la fisiopatología, características comunes, impacto de la enfermedad y factores ambientales relacionados con la FM (48).

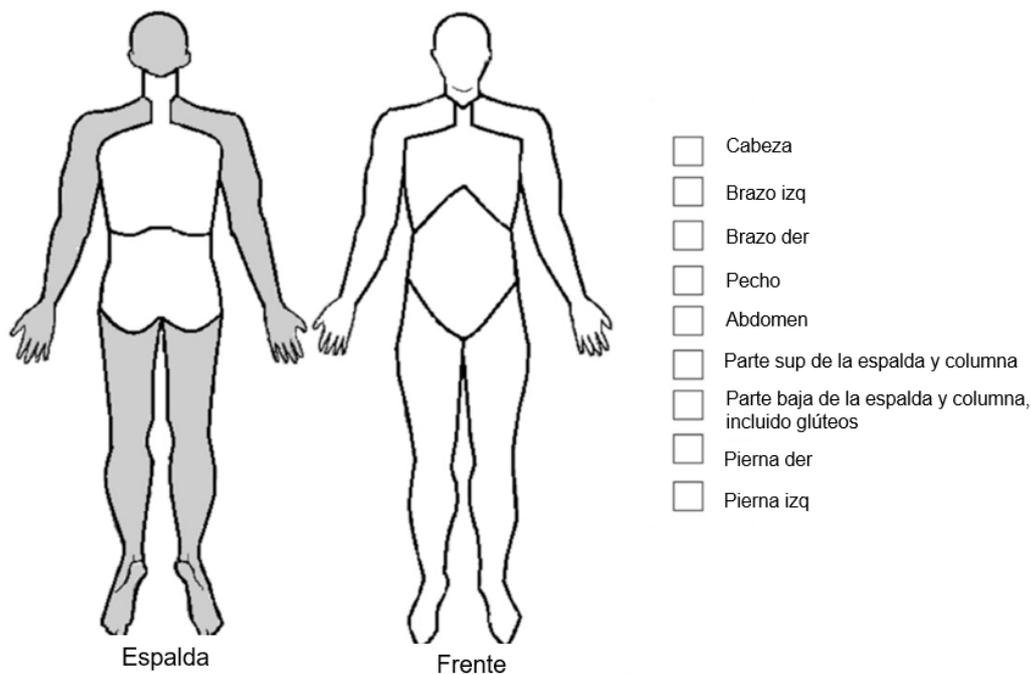
2.3.4.1. Dimensión 1. Criterios diagnósticos centrales

De acuerdo con los expertos de la AAPT, para determinar que un paciente tiene fibromialgia, éstos han de presentar dolor crónico, definido como el dolor autoinformado distribuido por todo el cuerpo, siendo necesario al menos 6 de las 9 áreas corporales, además de la presencia de fatiga o sueño no reparador. La fatiga fue definida como la fatiga mental o física que podría manifestarse como una queja de agotamiento físico después de la actividad física, incluida la incapacidad para funcionar dentro de los límites normales para realizar las actividades básicas de la vida diaria y la necesidad de períodos de descanso después de la actividad. El sueño no reparador fue definido como la dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido, tener despertares frecuentes y perturbadores durante un período de sueño o sensación de falta de descanso después del sueño. Los síntomas han de estar presentes durante al menos 3 meses y la fatiga y sueño no reparador han de ser evaluados por el profesional de salud como de gravedad al menos moderada para cumplir con los criterios diagnósticos de la fibromialgia.

Los expertos también resaltaron que el padecer de otro trastorno de dolor o síntomas relacionados no descarta la presencia de la fibromialgia. No obstante, recomendaron una valoración clínica para evaluar cualquier condición que pudiese explicar los síntomas o contribuir al empeoramiento del estado de salud de quien padece la enfermedad.

La figura 5 muestra las áreas corporales en las que se evalúa la presencia de dolor.

Figura 5. áreas corporales que evalúan la presencia de dolor según la AAPT 2019



Fuente: *Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. J Pain. 2019;20(6):611-628. doi:10.1016/j.jpain.2018.10.008*

2.3.4.1.1. Diagnóstico diferencial de la fibromialgia

La presencia de algunas comorbilidades podría afectar la evolución o efectividad de los tratamientos pautados y en el caso de los pacientes en los que aún no se tiene una confirmación diagnóstica, estas comorbilidades podrían llegar a simular la presencia de la FM. Al igual, algunos medicamentos podrían contribuir a un aumento del dolor y simulación de la enfermedad, como es el caso de las estatinas, los inhibidores de la aromataasa, los bisfosfonatos y los opioides.

Teniendo en cuenta lo anterior, los expertos de la AAPT elaboraron una tabla resumen para describir los signos y síntomas diferenciadores de las comorbilidades más frecuentes relacionadas con la fibromialgia. Esta información se detalla en la tabla 1.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la fibromialgia propuesto por el grupo de expertos de la AAPT 2019

Enfermedades	Signos y síntomas diferenciadores
REUMATOLÓGICAS	
<i>Artritis Reumatoide</i>	Dolor articular predominante, inflamación articular simétrica, sensibilidad en la línea articular, rigidez matinal >1 hora
<i>Lupus Eritematoso Sistémico</i>	Compromiso multisistémico, dolor articular/muscular, erupción cutánea, fotosensibilidad, fiebre
<i>Artrosis Poliarticular</i>	Rigidez articular, crepitación, múltiples articulaciones dolorosas
<i>Polimialgia Reumática</i>	Dolor, debilidad, rigidez en la zona proximal del hombro y cintura escapular, más común en los ancianos
<i>Polimiositis u otras Miopatías</i>	Dolor y debilidad de los músculos proximales simétricos
<i>Espondiloartropatía</i>	Localización del dolor espinal en sitios específicos en el cuello, la mitad torácica, la pared torácica anterior o las regiones lumbares, limitación objetiva de la movilidad espinal debido al dolor y la rigidez
<i>Osteomalacia</i>	Dolor óseo difuso, fracturas, miopatía proximal con debilidad muscular
NEUROLÓGICAS	
<i>Neuropatía</i>	Dolor punzante o quemante, hormigueo, entumecimiento, debilidad
<i>Esclerosis Múltiple</i>	Cambios visuales (pérdida parcial o completa unilateral, visión doble), entumecimiento ascendente en una pierna o entumecimiento del tronco en forma de banda, dificultad para hablar (disartria)
INFECCIOSAS	
<i>Enfermedad de Lyme</i>	Erupción, artritis o artralgia, ocurre en áreas de enfermedad endémica
<i>Hepatitis</i>	Dolor en el cuadrante superior derecho, náuseas, disminución del apetito
ENDOCRINAS	
<i>Hiperparatiroidismo</i>	Aumento de la sed y la orina, cálculos renales, náuseas/vómitos, disminución del apetito, adelgazamiento de los huesos, estreñimiento
<i>Síndrome de Cushing</i>	Hipertensión, diabetes, hirsutismo, facies de luna llena, aumento de peso
<i>Enfermedad de Addison</i>	Hipotensión postural, náuseas, vómitos, pigmentación de la piel, pérdida de peso

Enfermedades	Signos y síntomas diferenciadores
Hipotiroidismo	Intolerancia al frío, ralentización mental, estreñimiento, aumento de peso, caída del cabello

Fuente. *Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, et al. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. Journal of Pain. 2019;20(6):611-628. doi:10.1016/J.JPAIN.2018.10.008/ATTACHMENT/1E03E83E-3F26-4FF3-BBF1-E79D3AD7CCCB/MMC1.DOCX*

2.3.4.2. Dimensión 2. Características comunes

En esta dimensión, los expertos identificaron 4 características comunes en los pacientes con fibromialgia, cuya presencia podría orientar a los profesionales de salud hacia una probable confirmación diagnóstica de la enfermedad:

- 1) Hipersensibilidad o sensibilidad generalizada de los tejidos blandos y los músculos, que a la presión (p.e., exploración física de los tender points) normalmente no se esperaría que provocase dolor.
- 2) Problemas cognitivos, que podrían manifestarse en forma de dificultad para la concentración, olvidos y pensamientos desorganizados o lentos, entre otros.
- 3) Rigidez musculoesquelética, que suele presentarse con mayor intensidad durante las mañanas y mejora a medida que avanza el día.
- 4) Sensibilidad ambiental, que se manifiesta como la intolerancia a las luces brillantes, los ruidos fuertes, los perfumes y el frío, probablemente relacionado con sensibilización central.

2.3.4.3. Dimensión 3. Comorbilidades médicas comunes

Los expertos del AAPT expusieron en este dominio 4 grupos de comorbilidades más frecuentes en los pacientes con FM:

- 1) Trastornos de dolor somático: en este grupo se incluyeron el síndrome de fatiga crónica (enfermedad que tiene una superposición con la fibromialgia, con el predominio del dolor como identificador de fibromialgia), síndrome del intestino irritable, dolor pélvico crónico, cistitis intersticial, condiciones crónicas de la cabeza y orofaciales como el trastorno temporomandibular, los síntomas otológicos, las cefaleas crónicas y la migraña.
- 2) Problemas psiquiátricos: se incluyeron el trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno por consumo de sustancias psicoactivas.
- 3) Trastornos del sueño: fueron incluidos la apnea obstructiva y central del sueño y el síndrome de piernas inquietas.
- 4) Enfermedades reumáticas y otras afecciones: se incluyeron la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, el síndrome de Sjogren, la osteoartritis, el síndrome de hiperlaxitud articular, el síndrome de Danlos de Ehler, la rinitis, urticaria y obesidad, entre otras.

2.3.4.4. Dimensión 4. Consecuencias neurobiológicas, psicosociales y funcionales

Considerando que la clínica del paciente con fibromialgia puede sufrir una variabilidad en la intensidad, frecuencia y duración de los síntomas, condicionada por los grados de exposición a agentes o factores desencadenantes y a los mecanismos de auto adaptación

del propio paciente, los expertos resumieron las siguientes variables como las más determinantes en el impacto de la fibromialgia:

- Grado de discapacidad funcional constante o levemente peor con el paso del tiempo
- Auto percepción de la salud o calidad de vida regular o mala
- Mayor utilización de los recursos sanitarios comparado con la población general, lo que deriva en un aumento de costos y carga asistencia para el sistema sanitario
- Menor productividad
- Mayor número de medicamentos utilizados, sobre todo para el control del dolor
- Mayor comorbilidad.

2.3.4.5. Dimensión 5. Mecanismos neurobiológicos y psicosociales probables, factores de riesgo

En esta dimensión el grupo de expertos resaltaron que el antecedente de dolor crónico en varias áreas del cuerpo, acompañado de la fatiga, sueño no reparador, problemas cognitivos y dificultades del estado de ánimo, están altamente relacionados con la probabilidad de tener fibromialgia.

Su sintomatología suele iniciar en edades tempranas y los familiares de primer grado de los pacientes con fibromialgia tienen 8 veces más probabilidades de tener la enfermedad. Por otro lado, destacaron que los dolores de cabeza, dismenorrea, trastorno de la articulación temporomandibular, fatiga crónica, síndrome del intestino irritable, otros trastornos gastrointestinales funcionales, cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa, endometriosis y otros síndromes de dolor regional (especialmente dolor de espalda y cuello), son síntomas que pueden presentarse con más probabilidad en los pacientes que padecen la fibromialgia. También identificaron los eventos adversos tempranos en la

vida, enfermedades médicas (p.e., osteoartritis, artritis reumatoide, lupus o infecciones: virus de Epstein Barr, enfermedad de Lyme, fiebre Q, hepatitis viral), traumas, factores estresantes psicosociales o comorbilidades psiquiátricas y psicológica (p.e., depresión, ansiedad), como factores ambientales relacionados con la fibromialgia.

2.4. Fisiopatología de la fibromialgia

En los últimos años, los avances científicos han permitido identificar elementos claves relacionados con los posibles mecanismos que intervienen en el desarrollo de la FM (49–55). Los investigadores han utilizado diferentes pruebas de laboratorio e imagenología para determinar la fisiopatología de la enfermedad y aunque los resultados aun no son concluyentes (56–59), si corroboran que la FM es una enfermedad orgánica (60) que puede llegar a afectar a un determinado número de personas y generar en ellas la amplificación de la señal neuronal dentro del sistema nervioso central que desencadena hipersensibilidad al dolor (18).

2.4.1. Genética y fibromialgia

Se ha postulado que los cambios genéticos de los pacientes con fibromialgia podrían estar influenciados por el fenotipo T/T del polimorfismo del receptor de serotonina 5-HT_{2A}, el transportador de serotonina, el receptor de dopamina 4 y los polimorfismos COMT (catecolamina o -metil transferasa). Sin embargo, no todas las asociaciones han sido confirmadas en estudios posteriores, por lo que hasta el momento aún no se han identificado polimorfismos o haplotipos fuertes y reproducibles asociados con la enfermedad (61).

2.4.2. Estudio de neuroimágenes funcionales, químicas y estructurales del cerebro

Paralelamente, mediante el estudio de neuroimágenes funcionales, químicas y estructurales del cerebro, otros autores han explorado los mecanismos potenciales que podrían intervenir en la amplificación del dolor en la fibromialgia, incluida la disminución en la actividad de las vías analgésicas descendentes, el aumento en las vías facilitadoras del dolor y el aumento en el procesamiento de los estímulos sensoriales (62,63).

En este contexto, las imágenes por resonancia magnética funcional del cerebro (fMRI) han sido utilizadas para conocer los mecanismos moduladores del dolor, encontrando que al aplicar una presión leve en diferentes partes del cuerpo (p.e., exploración de los tender points), los pacientes con fibromialgia experimentaron dolor y patrones de activación cerebral similares en las áreas cerebrales involucradas, al contrario de la población general en la que los mismos estímulos no generaron respuestas doloras.

Las imágenes por resonancia magnética funcional del cerebro también permitieron identificar las activaciones de regiones cerebrales involucradas con aspectos afectivos o motivacionales del procesamiento del dolor (la ínsula anterior y la amígdala) en pacientes con FM que padecían un trastorno depresivo.

En cuanto al estudio de la actividad metabólica de las células, algunos investigadores emplearon la tomografía por emisión de positrones (PET), encontrando que la actividad dopaminérgica atenuada podría estar desempeñando un papel en la transmisión del dolor.

De igual manera, mediante la PET encontraron que en los pacientes con FM presentaron una menor disponibilidad del receptor opioide μ , probablemente debido a una mayor liberación de opioides μ endógenos detectados en el líquido cefalorraquídeo (LCR), situación que podría explicar la ineficacia de los analgésicos opioides para el tratamiento de la FM. También encontraron un aumento en las concentraciones cerebrales del

glutamato en las regiones de procesamiento del dolor, lo que podría explicar la eficacia de la pregabalina y la gabapentina en el tratamiento de la FM, al reducir en parte la actividad glutamatérgica.

Por otro lado, la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) permitió identificar en los pacientes con fibromialgia la presencia de niveles bajos del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en varias regiones del cerebro, siendo éste el neurotransmisor inhibitorio más frecuente encargado de disminuir la probabilidad de que un impulso nervioso se dispare o, en otras palabras, de ralentizar la actividad cerebral. Estos bajos niveles de GABA en los pacientes con FM podrían explicar la eficacia del gamma-hidroxibutirato en el tratamiento de la enfermedad.

2.5. Epidemiología de la fibromialgia

La prevalencia de la FM a nivel mundial se estima en un 2,10%. En la Unión Europea del 2,31% y en España del 2,45% (IC al 95%: 2,06-2,90) (64–67).

Las mujeres presentan una mayor tasa de la enfermedad (9 casos en mujeres: 1 caso en hombres) y la media de edad del diagnóstico es a los 50 años, aunque los primeros síntomas pueden aparecer después de los 20 años (1,2,68,69).

Sobre el tiempo estimado para la confirmación diagnóstica, los estudios muestran una media entre los 1.9 y 2.7 años, tiempo en el que los pacientes se convierten en hiperfrecuentadores, llegando a tener una media de 10 visitas médicas ambulatorias por año y media anual de costos médicos directos entre 5.512€ - 6.430€ (US \$ 6000-7000) por persona. Son hospitalizados al menos una vez cada 3 años y requieren cerca de 5.4 medicamentos por año (70–72).

Coincidiendo con los elementos expuestos en la dimensión 4 de la AAPT, en relación con el impacto de la enfermedad en el área laboral, la fibromialgia genera un alto costo, condicionado por el ausentismo laboral y la sobrecarga de la productividad en los empleadores (3,73,74).

Las variables epidemiológicas expuestas previamente y otras variables de interés (75–78), han sido agrupadas en factores predisponentes y desencadenantes de la enfermedad (3), estando incluidas en las predisponentes (79):

- La presencia de antecedentes familiares de primera línea de fibromialgia, sexo (las mujeres son más propensas que los hombres a padecer la enfermedad), edad (los pacientes suelen ser diagnosticados entre los 20 y 50 años), raza (caucásica), actividad física (parece ser que el sedentarismo asociado a la presencia de otras variables, también podría influir como factor predisponente de la enfermedad), antecedente de dolor recurrente (umbral del dolor con tendencia a ser más bajo que el resto de la población), antecedente de embarazo de la progenitora sometido a situaciones de estrés intenso (las hijas de las mujeres con este tipo de embarazos son más propensas a desarrollar la fibromialgia) y factores emocionales (las personas con trastornos psicológicos también son más propensas a presentar la enfermedad).

Entre los factores desencadenante, se han incluido (80):

- El estrés emocional agudo post traumático, la ansiedad, depresión y los antecedentes personales de: enfermedades reumatológicas, Síndrome de fatiga crónica (SFC), Sensibilidad Química Múltiple (SQM), otras enfermedades neurológicas, enfermedades de origen laboral, infecciones graves (fiebre reumatológica, meningitis, ...), Hepatitis C, alergias (alimentarias, medicamentos, polen, polvo, sustancias químicas...), trauma físico y problemas nutricionales (81–83).

Algunos autores también han estudiado el impacto de la enfermedad mediante la medición de otras variables como son la ocupación, comorbilidad, incapacidad, red apoyo social, estado cognitivo, calidad de vida, calidad del sueño, impacto de la enfermedad sobre la salud y utilización de recursos sanitarios, entre otros (84–92).

2.6. Instrumentos validados y fibromialgia

En referencia a las investigaciones desarrolladas para diseñar y validar instrumentos, se encuentran estudios de validación de cuestionarios para medir el impacto de la enfermedad (93–101), realizar detección de la enfermedad en encuestas poblacionales (102,103) y cuestionarios para facilitar la detección de la enfermedad por parte de los profesionales de salud. Entre estos últimos se encuentran:

- Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST). Cuestionario autoadministrado de 6 ítems, sensibilidad del 75%, correctamente clasificados el 89%, falsos negativos el 11%, y especificidad del 55% (104–106).
- Fibromyalgia Detection (FibroDetect®) Screening Tool. Cuestionario autoadministrado, de 14 ítems, sensibilidad del 77% y especificidad del 61% (107).
- Simple Fibromyalgia Screening questionnaire (SIFIS). Cuestionario autoadministrado, de 6 ítems, con un punto de corte de cuatro sobre 6, correctamente clasificados del 78,9 %, sensibilidad del 89,4 % y especificidad del 77,5 % (108).

Estos cuestionarios se diseñaron como una alternativa para ayudar sobre todo a los médicos de atención primaria en la detección de pacientes con fibromialgia. No obstante, la baja especificidad de los instrumentos, correctamente clasificados y la sensibilidad condicionada por la presencia y valoración subjetiva del dolor crónico generalizado como

síntoma discriminante de la enfermedad, son algunas de las limitaciones que dificultan la detección oportuna de la población a riesgo (109).

2.7. Una nueva propuesta: modelo predictivo y fibromialgia

En otras enfermedades se ha demostrado la eficacia de los modelos predictivos como una herramienta alternativa para identificar poblaciones de riesgo (110). Este es el caso del estudio realizado por Balmaña J, et al, en el que se validó un modelo predictivo para detectar a los pacientes susceptibles de desarrollar el síndrome de Lynch. Esta enfermedad es causada principalmente por mutaciones en el desajuste de reparación de los genes MLH1 y MSH2, por lo que los investigadores analizaron la prevalencia de la mutación MLH1 / MSH2 en una cohorte de pacientes sometidos a pruebas genéticas y desarrollaron un modelo para predecir la probabilidad de encontrar una mutación en pacientes susceptibles de riesgo (111,112).

Otro ejemplo de efectividad de los modelos predictivos es el estudio llevado a cabo por Rubio-Álvarez, et al., en el que diseñaron y validaron un modelo para evaluar el riesgo de sangrado excesivo en mujeres con parto vaginal (113).

En el caso de la fibromialgia, aún no se ha desarrollado un estudio de validación de un modelo predictivo para identificar a la población con riesgo de padecer la fibromialgia. Teniendo en cuenta lo anterior, el propósito de nuestro estudio fue diseñar y validar una fórmula predictiva (calculadora de riesgo) basada en variables epidemiológicas objetivas y medibles, fácil de utilizar desde las consultas de atención primaria, para cuantificar el riesgo de padecer la enfermedad, y reducir el tiempo medio de confirmación del diagnóstico (114).

3. Hipótesis

3. HIPÓTESIS

- 1) En un grupo de pacientes con antecedente de dolor crónico existen variables epidemiológicas objetivas, medibles y con buena capacidad predictiva, para diferenciar los pacientes con fibromialgia de los pacientes cuya causa del dolor es atribuible a otras enfermedades osteoarticulares como son la artrosis, artritis reumatoide u otros tipos de artritis.

- 2) En un grupo de pacientes con antecedente de dolor crónico, el diseño y la validación de un modelo predictivo de la fibromialgia, brindará información relevante para la creación de una fórmula predictiva (calculadora de riesgo), capaz de cuantificar el riesgo de padecer la enfermedad.

4. Objetivos

4. OBJETIVOS

4.1. General

Diseñar y validar un modelo predictivo para estimar el riesgo de padecer fibromialgia en un grupo de pacientes con antecedente de dolor crónico.

4.2. Específicos

- 1) Describir la población con antecedente de dolor crónico y comparar los factores predisponentes, desencadenantes y otras variables de interés entre pacientes con y sin fibromialgia.
- 2) Establecer el modelo predictivo del riesgo de padecer fibromialgia.
- 3) Validar el modelo y crear una fórmula predictiva (calculadora de riesgo), capaz de cuantificar el riesgo de padecer la fibromialgia (*corresponde al artículo publicado*).

5. Material y Métodos

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Ámbito de estudio

Participaron tres centros de Atención Primaria pertenecientes al Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra (CAP Casanova, CAP Comte Borrell, CAP Les Corts) y un centro de Atención Primaria del Institut Català de la Salut (CAP Camp de l'Arpa).

5.2. Diseño de estudio:

Estudio multicéntrico, observacional, de cohorte retrospectiva para diseñar y validar un modelo predictivo del riesgo de padecer la fibromialgia.

5.3. Población de estudio

5.3.1. Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años, visitados en los centros participantes entre el 2017 y 2020, con antecedente de dolor crónico de más de tres meses de duración y diagnóstico documentado en Historia Clínica (HC) de fibromialgia según los criterios de la ACR 1990 y diagnóstico de artritis (enfermedad crónica que cursa con un proceso de inflamación de las articulaciones. Por ejemplo: artrosis, artritis reumatoide u otros tipos de artritis como la artritis psoriásica).

5.3.2. Criterios de Exclusión

Se excluyeron los pacientes con deterioro cognitivo severo, enfermedad mental grave o en proceso agudo que a juicio del investigador pudiese interferir con la fiabilidad de la información.

5.3.3. Fallos de inclusión

Se consideraron fallos de inclusión, los pacientes no diagnosticados previamente de fibromialgia y que durante la visita de inclusión obtuvieron una puntuación positiva de acuerdo con los Criterios ACR 2010. En estos casos se contactó con el médico de familia de referencia para informar el resultado y derivar a la UHE de Síndrome de Sensibilización Central (SSC) para confirmar o descartar el diagnóstico de acuerdo con los criterios ACR1990.

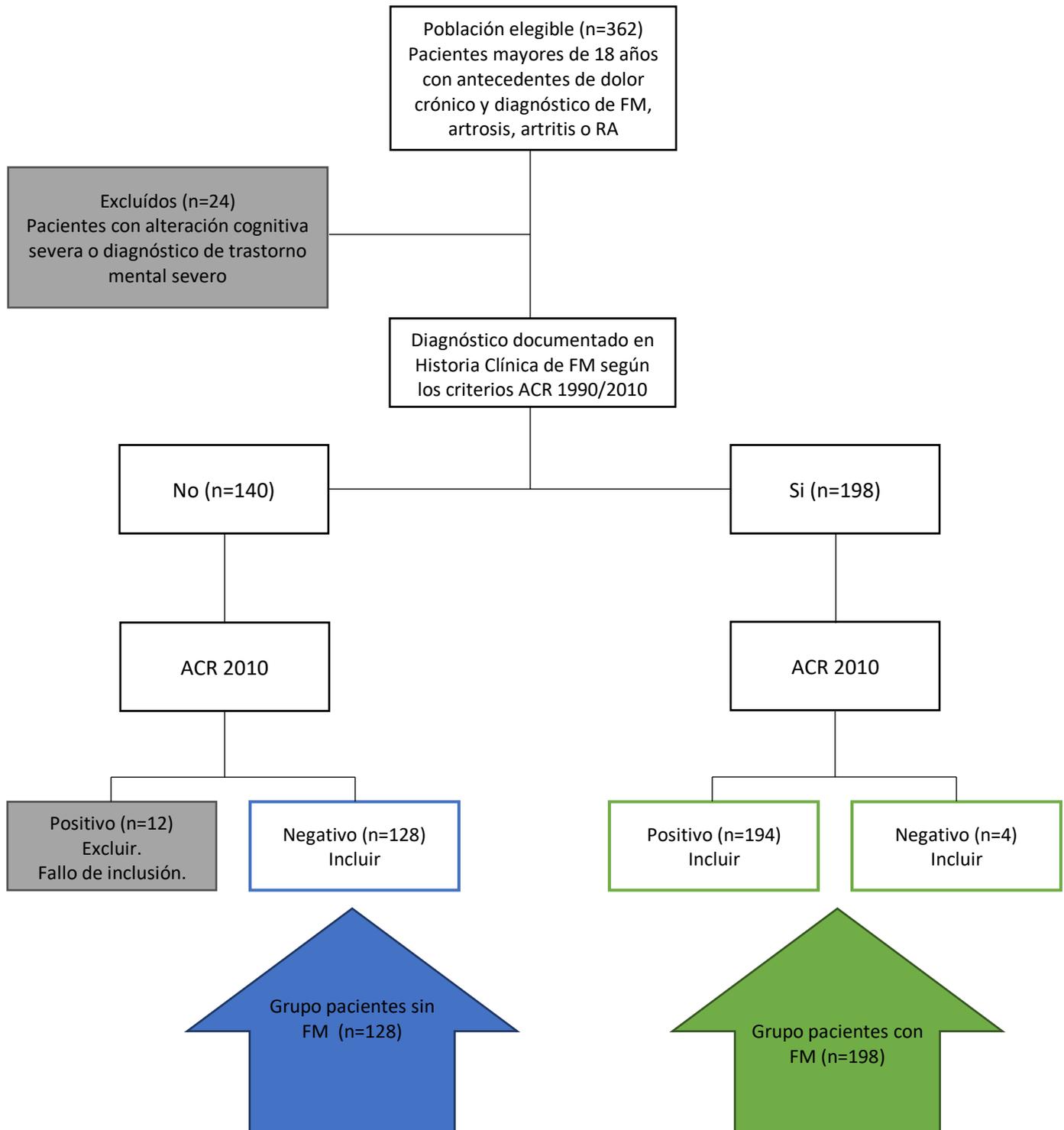
5.4. Descripción de la muestra

Asumiendo la fórmula clásica de Freeman (115): $[n = 10 * (k + 1)]$, donde k representó el número de variables incluidas en el modelo múltiple y considerando para efectos del estudio la inclusión máxima de 19 variables en el modelo predictivo, más un ajuste del 20% por pérdidas, la muestra mínima necesaria para cumplir con el propósito del estudio fue de 297 sujetos.

Finalmente, se incluyeron 362, de los cuales 24 fueron excluidos por no cumplir los criterios de selección y 12 fueron fallos de inclusión, quedando una muestra final de 326.

La figura 6 muestra la inclusión de los participantes.

Figura 6. Inclusión de los participantes en el estudio.



Fuente: elaboración propia.

5.5. Modelo conceptual y desarrollo del cuestionario de recogida de datos (cuestionario del paciente)

Se realizó una revisión de la literatura en las bases de datos: PubMed, BioMed Central, Cochrane Library, Science Direct, Scopus y LILACS para recopilar información sobre las características epidemiológicas que caracterizan a los pacientes con fibromialgia.

Los resultados de la revisión permitieron identificar los factores predisponentes, desencadenantes y otras variables de interés a incluir en el cuestionario de recogida de datos del estudio (cuestionario del paciente), el cual pasó por un proceso interno de validación que se describe a continuación:

Inicialmente, dos expertos en fibromialgia revisaron la primera versión del cuestionario y evaluaron los ítems para determinar su claridad, coherencia y relevancia en las agrupaciones establecidas (factores predisponentes, desencadenantes y otras variables de interés).

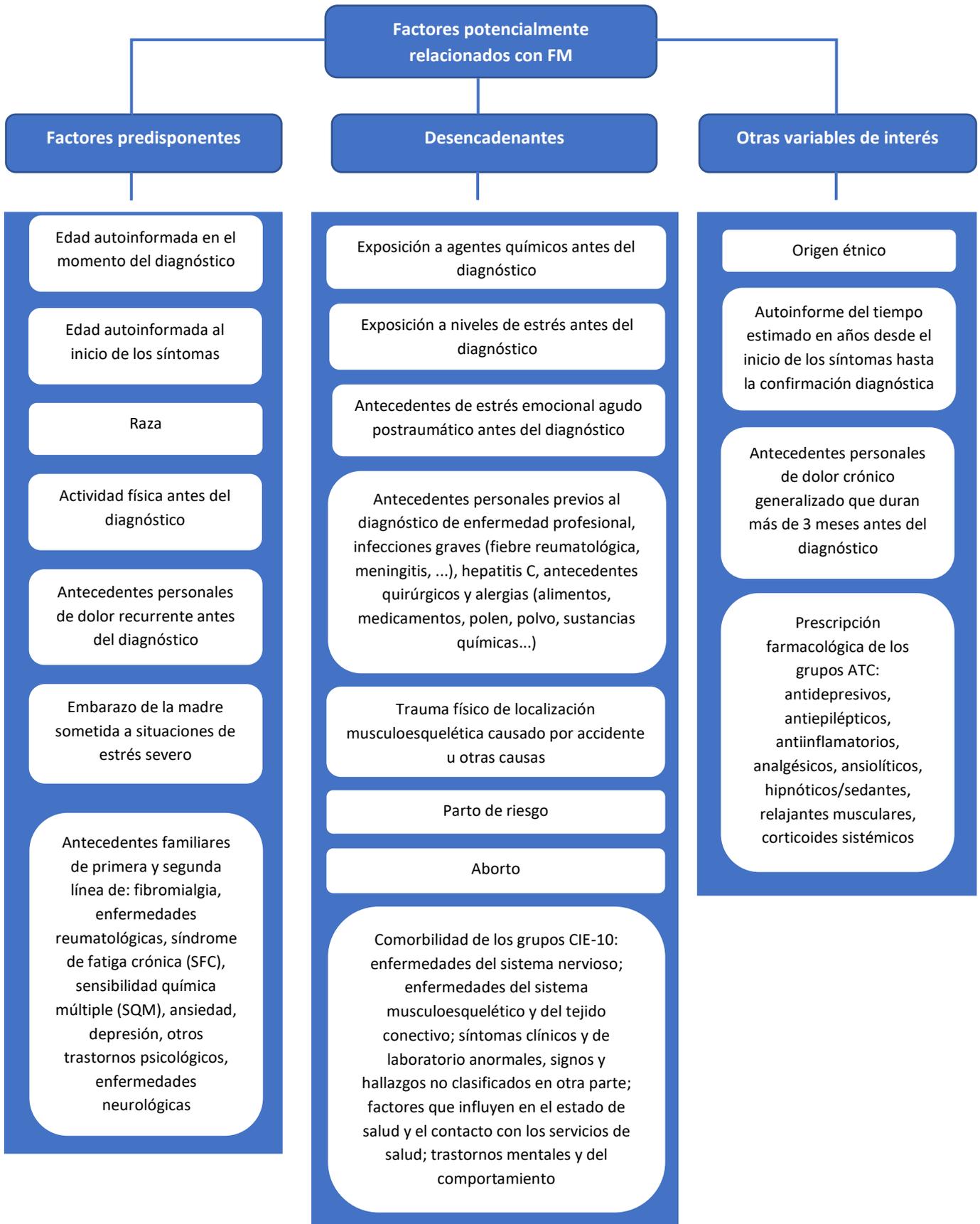
Posteriormente, se realizó una entrevista cognitiva a dos personas con características similares a la muestra para evaluar la comprensión de los ítems y facilitar el proceso de análisis y ajuste de los ítems.

Con base en los comentarios de los pacientes, se desarrolló una segunda versión del cuestionario. Los expertos evaluaron la segunda versión y después de aprobarla, se realizó una prueba piloto para verificar la validez de contenido de la versión definitiva.

La Figura 7 muestra el modelo conceptual para el desarrollo del cuestionario del paciente.

Figura 7. Modelo conceptual para el desarrollo del cuestionario del paciente.

Fuente: *elaboración propia.*



5.6. Variables de estudio

Para describir a la población de estudio, se recogió información de las siguientes variables:

Sociodemográficas: edad, sexo, años de evolución diagnóstica, estado civil, nivel educativo, ocupación, incapacidad, nivel socioeconómico, percepción de la red de apoyo social, antecedentes personales de artrosis (OA), artritis reumatoide (RA), otros tipos de artritis.

Hábitos saludables en la actualidad: actividad física, hábito tabáquico, consumo de riesgo enólico (escala AUDIT) (116).

Estado de salud en la actualidad: evolución de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta la actualidad, clasificación del índice de masa corporal (IMC), percepción del dolor, percepción del estado de ánimo, percepción del grado de dificultad para realizar las actividades de la vida diaria, percepción del grado de estrés, calidad del sueño, clasificación de la ansiedad y depresión (escala HAD) (117), percepción de la calidad de vida (SF-36) (118), impacto de enfermedad en las actividades de la vida diaria (escala FIQ) (99).

Comorbilidad: grupos CIE-10 a los 12 meses post confirmación diagnóstica, 24 meses post confirmación diagnóstica y el año de inclusión en el estudio.

Prescripción farmacológica: prescripciones farmacológicas de los grupos ATC a los 12 meses post confirmación diagnóstica, 24 meses post confirmación diagnóstica y el año de inclusión en el estudio.

Terapia no farmacológica: uso de terapias complementarias previo al diagnóstico y en la actualidad.

La **variable dependiente** fue la fibromialgia. Se consideró paciente con fibromialgia quienes tuvieron un diagnóstico documentado en HC de acuerdo con los criterios ACR 1990 y paciente sin fibromialgia quienes durante la entrevista reportaron un ACR 2010 negativo. En el grupo con fibromialgia algunos casos tuvieron la presencia de otras enfermedades osteoarticulares como la artrosis, artritis reumatoide u otros tipos de artritis. En el grupo sin fibromialgia todos los pacientes tuvieron como comorbilidad la presencia de artrosis, artrosis reumatoide u otros tipos de artritis.

En cuanto a las **variables independientes**, las descritas a continuación fueron tenidas en cuenta para el análisis exploratorio previo a la construcción del modelo predictivo:

- a) **Factores predisponentes:** Edad al momento del diagnóstico, edad al inicio de los síntomas (referido por el paciente), raza, actividad física previa al diagnóstico, antecedente personal de dolor recurrente previo al diagnóstico, embarazo de la progenitora sometido a situaciones de estrés intenso, antecedentes familiares de primera y segunda línea de: fibromialgia, enfermedades reumatológicas, síndrome de fatiga crónica, sensibilidad química múltiple, ansiedad, depresión, otros trastornos psicológicos, enfermedades neurológicas.
- b) **Factores desencadenantes:** Grado de exposición a agentes químicos previo al diagnóstico, grado de exposición al estrés previo al diagnóstico, antecedente de estrés emocional agudo post traumático previo al diagnóstico, antecedentes personales previos al diagnóstico de: enfermedad de origen laboral, infecciones graves (fiebre reumatológica, meningitis,...), Hepatitis C, antecedentes quirúrgicos, alergias (alimentarias, medicamentos, polen, polvo, sustancias químicas...), trauma físico de localización osteomuscular ocasionado por accidente u otras causas, parto de riesgo,

aborto. Comorbilidad (24 meses previos, 12 meses previos y durante el año de la confirmación diagnóstica) de los grupos CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades-10.^a edición): enfermedades del sistema nervioso; enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo; síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte; factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud; trastornos mentales y del comportamiento.

- c) **Otras variables de interés:** etnia, tiempo estimado en años desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica, antecedente personal de dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración previo a la confirmación diagnóstica, prescripción farmacológica (24 meses previos, 12 meses previos y durante el año de la confirmación diagnóstica) de los grupos ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system): antidepresivos, antiepilépticos, antiinflamatorios, analgésicos, ansiolíticos, hipnóticos/sedantes, relajantes musculares, corticoides sistémicos.

5.7. Selección de los participantes

Entre noviembre de 2017 y noviembre de 2018, se realizaron dos estrategias de captación. La primera fue mediante la búsqueda activa a través de la revisión de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de fibromialgia, artrosis, artritis reumatoide y otros tipos de artritis. Quienes cumplieron criterios de selección fueron contactados telefónicamente por el equipo investigador para proponerles participar y programar la visita de inclusión en el estudio.

La segunda estrategia fue a través del reclutamiento que hicieron los profesionales de salud desde las consultas de medicina, enfermería, trabajo social y Unidad de Atención al Usuario (UAC) de los centros participantes.

A partir de la entrada en vigor de la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre de 2018, se incorporó como tercera estrategia de reclutamiento, la difusión de unos mensajes a través de las pantallas informativas ubicadas en las salas de espera de los CAPs Casanova, Comte Borrell y Les Corts. En estos mensajes se invitó a la población que cumpliera todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, a contactar directamente con el equipo investigador para programar la visita de inclusión en el estudio.

5.8. Recogida de datos

El día de la entrevista, la investigadora, revisó con el paciente la hoja de información del estudio, aclaró las dudas y ambos firmaron dos originales del consentimiento informado. Un original fue entregado al paciente y el otro original se guardó en el archivo del investigador.

Luego, la investigadora verificó el cumplimiento de los criterios de selección, dio las explicaciones previas a la administración de cada cuestionario y administró los cuestionarios en el siguiente orden:

- 1) Criterios ACR 2010: Validado por la American College of Rheumatology para el diagnóstico de la fibromialgia. Este cuestionario fue administrado con el fin de identificar los casos de fibromialgia no diagnosticados al momento de la inclusión en el estudio.

- 2) Cuestionario del paciente: Elaboración propia del investigador, para recoger datos relacionados con la caracterización de la población de estudio y factores predisponentes, desencadenantes y otras variables de interés.
- 3) SF-36: Cuestionario validado para determinar calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Se administró para determinar la percepción de la calidad de vida al momento de la inclusión en el estudio.
- 4) AUDIT: Cuestionario validado para la detección del consumo de alcohol. Se administró para determinar el consumidor de riesgo al momento de la inclusión en el estudio.
- 5) FIQ: Cuestionario validado para evaluar el impacto de la fibromialgia. Para efectos comparativos, se administró este cuestionario a todos los pacientes, independiente de tener o no fibromialgia. Fue utilizado para determinar el impacto de la enfermedad (fibromialgia, artrosis, artritis reumatoide, otros tipos de artritis) al momento de la inclusión en el estudio.
- 6) HAD: Escala validada para la evaluación clínica de ansiedad y depresión. Se administró para hacer una evaluación de la ansiedad/depresión al momento de la inclusión en el estudio.
- 7) Cuestionario de Auditoria de Historias Clínicas: Elaboración propia del equipo investigador para recoger datos relacionados con la comorbilidad (diagnósticos CIE-10) y prescripción farmacológica (grupos ATC). Para facilitar el proceso de recogida de datos, la Unidad Técnica de Sistemas de Información (UTSI) del CAPSBE, proporcionó al equipo investigador un archivo ACCESS con la información de interés de los pacientes reclutados en los CAPs Casanova, Comte Borrell y Les Corts. En el

caso del CAP Camp de l'Arpa, la investigadora extrajo la información del eCAP (Estación Clínica de Atención Primaria).

5.9. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínic (registro: HCB/2016/0469) y Comité de Ética del IDIAP Jordi Gol (registro: 19/023-P).

Todos los procedimientos se realizaron de conformidad con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, Declaración Universal de los Derechos Humanos, la Guía Tripartita Armonizada de Buena Práctica Clínica (BPC) del ICH, Ley Orgánica 15/1999 y Ley Orgánica 3/2018 de España por la cual se garantiza y protege la confidencialidad de los datos.

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar antes de realizar cualquier procedimiento del estudio.

5.9.1. Tratamiento de los datos y archivo de los registros. Confidencialidad de los datos.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustó al cumplimiento del Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de datos, siendo de obligado cumplimiento a partir del 25 de mayo del 2018 y a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. La base legal que justificó el tratamiento de los datos fue el consentimiento que firmó el paciente, conforme a lo establecido en el artículo 9 del Reglamento UE 2016/679.

Los datos recogidos para este estudio se guardaron identificando a los participantes únicamente mediante un código, por lo que no se incluyó ningún tipo de información que permitiera identificarlos. Sólo el equipo investigador con acceso a los datos fuente, puede relacionar los datos recogidos en el estudio con la historia clínica del paciente.

La identidad de los participantes no estará al alcance de ninguna otra persona a excepción de una urgencia médica o requerimiento legal.

Podrán tener acceso a la información personal identificado, las autoridades sanitarias y el Comité de Ética de Investigación cuando sea necesario para comprobar datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de acuerdo con la legislación vigente.

Sólo se cederán a terceros y a otros países los datos codificados, que en ningún caso contendrán información que pueda identificar al participante directamente (como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc.). En el supuesto de que se produjera esta cesión, sería para la misma finalidad del estudio descrito y garantizando la confidencialidad.

Si se realizara una transferencia de datos codificados fuera de la Unión Europea (UE), ya sea en entidades relacionadas con el centro asistencial donde participa el paciente, a prestadores de servicios o a investigadores que colaboren con nosotros, los datos de los participantes quedarán protegidos por salvaguardas como contratos u otros mecanismos establecidos por las autoridades de protección de datos.

Además de los derechos que ya contemplaba la legislación anterior (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, supresión en el nuevo Reglamento) ahora los participantes también pueden limitar el tratamiento de datos recogidos para el estudio que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad).

Para ejercitar estos derechos deberán dirigirse a la investigadora principal del estudio (nbenachi@clinic.cat) o al delegado de Protección de Datos de CAPSBE a través de protecciodadescapsbe@clinic.cat. Así mismo tienen derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

5.9.2. Responsabilidades del equipo investigador

Siguiendo las normas de Buenas Prácticas Clínicas y demás consideraciones éticas, el equipo investigador se comprometió a:

- Iniciar el estudio después de obtener la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC).
- Mantener los principios de beneficencia y no maleficencia, autonomía y justicia.
- Preservar la confidencialidad de la información suministrada por los participantes.
- Garantizar la participación voluntaria de los sujetos, expresada en la firma del consentimiento informado.

5.9.3. Procedimientos de consentimiento informado

Los participantes elegibles, se incluyeron en el estudio después de proporcionar por escrito el consentimiento informado aprobado por el comité de ética del Hospital Clínic y Comité de ética del IDIAP Jordi Gol.

La aceptación de participar voluntariamente en el estudio se indicó firmando y fechando dos originales del consentimiento informado, que estuvo acompañado de la hoja de información al paciente, documento en el que se detalló la descripción y propósito de la investigación, los procedimientos a utilizar, el uso que se daría a la información, los riesgos y beneficios, la voluntariedad de participar y los mecanismos que garantizarían la

confidencialidad de la información proporcionada. También se incluyó los datos de contacto de la investigadora principal y email del responsable de protección de datos, para que los participantes pudieran contactar en caso de necesitarlo.

A continuación, se muestra las versiones 1 y 3 de la hoja de información y consentimiento informado.

Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado

STUDY PREDICTIVE MODEL OF FIBROMYALGIA

Versión 1; 11-may-2016

Nº de paciente:

Título del estudio	Diseño y validación de un modelo predictivo de riesgo de la fibromialgia. Study Predictive Model of Fibromyalgia
Investigador	
Teléfono	
Centro Dirección	

Estimado paciente:

Le invitamos a participar en un estudio que tiene como finalidad el validar un instrumento predictivo del riesgo de la fibromialgia. Antes de tomar una decisión, es importante que comprenda por qué se lleva a cabo este estudio y en qué consiste, por lo que le pedimos que lea detenidamente este documento y no dude en consultarnos si tiene alguna duda o desea más información.

1. FINALIDAD DEL ESTUDIO

Se pide su consentimiento voluntario para participar en un estudio, que tiene como finalidad el desarrollo y la validación de un modelo predictor de la fibromialgia, que pueda ser utilizado con fines diagnósticos desde la atención primaria, para detectar tempranamente a la población que padece la enfermedad.

2. QUÉ DEBE SABER SOBRE LA FIBROMIALGIA?

Es una enfermedad caracterizada por un cuadro de dolor generalizado, de más de tres meses de duración, de carácter continuo y por la presencia de puntos dolorosos a la palpación digital, en ausencia de otras alteraciones degenerativas o inflamatorias que puedan explicar la sintomatología.

Las personas con fibromialgia pueden presentar dificultad para dormir, rigidez en las mañanas, dolores de cabeza, sensación de hormigueo o adormecimiento en las manos y pies, problemas de memoria y dificultad para concentrarse, depresión, estrés y ansiedad entre otros.

3. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Si usted decide participar, en la visita se le administrará una serie de cuestionarios para valorar aspectos sociodemográficos, biológicos, psicológicos, sociales y de utilización de recursos

sanitarios.

4. COMPROMISOS SI ACEPTA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Lo que usted deberá hacer si acepta participar, es estar dispuesto a responder las preguntas de los cuestionarios del estudio y permitir que el investigador realice la revisión de la historia clínica con el fin de obtener información relevante para el estudio. No tendrá que hacer otra cosa distinta a ésta.

5. BENEFICIOS RELACIONADOS CON LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Su participación beneficiará a la población que aún no ha sido diagnosticada de la enfermedad, dado que el objetivo del estudio es validar un modelo predictivo de la enfermedad, que pueda ser utilizado como un instrumento para la detección temprana de la fibromialgia.

6. COSTOS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

No incurrirá en ningún gasto por participar en el estudio.

7. RIESGOS RELACIONADOS CON LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Usted no se someterá a ningún riesgo, ya que en el estudio no se tomarán muestras de laboratorio, ni se darán medicamentos, ni aplicará ningún otro procedimiento invasivo.

8. PUEDE RETIRARSE DEL ESTUDIO?

La participación en el estudio es una decisión personal. Usted puede negarse a participar o retirarse en cualquier momento, por cualquier motivo sin sanción alguna.

9. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Toda la información relacionada con su participación en el estudio se mantendrá en la más absoluta confidencialidad y sus datos estarán disociados de su identidad: en el momento que usted firme el consentimiento informado, la investigadora le asignará un número de paciente y los datos que se obtengan de usted se identificarán exclusivamente con ese número. El equipo investigador se ha comprometido a mantener estrictamente la confidencialidad y a cumplir las normas sobre la protección de datos.

Al firmar el consentimiento informado, autoriza a la investigadora a revisar su historia clínica para recoger información relevante para el cumplimiento del objetivo del estudio, todo dentro de la más estricta confidencialidad. En caso de que se publiquen los resultados de este estudio se garantiza la confidencialidad acerca de su identidad.

De conformidad con la normativa relativa a protección de datos de carácter personal (Ley 15/1999, de 13 de diciembre), los datos personales, incluidos datos médicos, obtenidos durante la ejecución del presente estudio, serán incorporados a una base de datos que custodiará y manejará exclusivamente la investigadora principal.

10. SE HA AUTORIZADO EL ESTUDIO?

Tanto la Dirección del Centro, como el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), han autorizado la realización del estudio.

12. A QUIÉN DEBE DIRIGIRSE SI TIENE DUDAS O PREGUNTAS?

No dude en formular preguntas en cualquier momento. En caso de dudas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la Sra. Narly Benachi Sandoval, Investigadora principal del estudio. Teléfono de contacto: 932275400 ext. 4241, email: nbenachi@clinic.ub.es

CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. Confirmando haber leído y entendido la Hoja de Información al paciente y consentimiento informado del STUDY PREDICTIVE MODEL OF FIBROMYALGIA, versión 01 del 11 de mayo de 2016, y haber tenido la oportunidad de estudiar la información, formular preguntas y haber obtenido respuestas satisfactorias a las mismas.
2. Acepto participar en el estudio arriba mencionado.
3. Entiendo que mi participación en el estudio es voluntaria y que puedo retirarme en cualquier momento sin tener que justificar mi decisión y sin que ello comporte ningún perjuicio para mi atención médica ni mis derechos legales.
4. Entiendo que la información obtenida durante el estudio podrá ser examinada por representantes del comité de ética pertinente cuando sea necesario por mi participación en esta investigación. Doy permiso a que estas personas tengan acceso a esta información, incluyendo si fuera necesario, la revisión de mi historia clínica.

Uso de los datos para futuras investigaciones:

Acepto que los datos obtenidos en este estudio sean utilizados en posteriores investigaciones relacionadas con la atención primaria.

SI ___ No ___

Por lo tanto, presto mi conformidad para participar en este estudio.

Paciente:

Nombre del paciente:	Firma del paciente:
Fecha (dd/mmm/aaaa):	

Investigador:

Nombre de la persona que obtiene el consentimiento:	Firma de la persona que obtiene el consentimiento:
Fecha (dd/mmm/aaaa):	

Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado

STUDY PREDICTIVE MODEL OF FIBROMYALGIA

Versión 3 de 20.05.2019

Nº de paciente:

Título del estudio	Diseño y validación de un modelo predictivo de riesgo de la fibromialgia. Study Predictive Model of Fibromyalgia
Investigador	
Teléfono	
Centro Dirección	

Estimado paciente:

Le invitamos a participar en un estudio que tiene como finalidad el validar un instrumento predictivo del riesgo de la fibromialgia. Antes de tomar una decisión, es importante que comprenda por qué se lleva a cabo este estudio y en qué consiste, por lo que le pedimos que lea detenidamente este documento y no dude en consultarnos si tiene alguna duda o desea más información.

1. FINALIDAD DEL ESTUDIO

Se pide su consentimiento voluntario para participar en un estudio, que tiene como finalidad el desarrollo y la validación de un modelo predictor de la fibromialgia, que pueda ser utilizado con fines diagnósticos desde la atención primaria, para detectar tempranamente a la población que padece la enfermedad. Entendiéndose por modelo predictor el conjunto de variables o características que determinan la probabilidad de padecer o no una enfermedad.

2. QUÉ DEBE SABER SOBRE LA FIBROMIALGIA?

Es una enfermedad caracterizada por un cuadro de dolor generalizado, de más de tres meses de duración, de carácter continuo y por la presencia de puntos dolorosos a la palpación digital, en ausencia de otras alteraciones degenerativas o inflamatorias que puedan explicar la sintomatología.

Las personas con fibromialgia pueden presentar dificultad para dormir, rigidez en las mañanas, dolores de cabeza, sensación de hormigueo o adormecimiento en las manos y pies, problemas de memoria y dificultad para concentrarse, depresión, estrés y ansiedad entre otros.

3. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Si usted decide participar, en la visita se le administrará una serie de cuestionarios para valorar aspectos sociodemográficos, biológicos, psicológicos, sociales y de utilización de recursos sanitarios.

4. COMPROMISOS SI ACEPTA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Lo que usted deberá hacer si acepta participar, es estar dispuesto a responder las preguntas de los cuestionarios del estudio y permitir que el investigador realice la revisión de la historia clínica con el fin de obtener información relevante para el estudio. No tendrá que hacer otra cosa distinta a ésta.

5. BENEFICIOS RELACIONADOS CON LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Su participación beneficiará a la población que aún no ha sido diagnosticada de la enfermedad, dado que el objetivo del estudio es validar un modelo predictivo de la enfermedad, que pueda ser utilizado como un instrumento para la detección temprana de la fibromialgia.

6. COSTOS DE LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

No incurrirá en ningún gasto por participar en el estudio.

7. RIESGOS RELACIONADOS CON LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Usted no se someterá a ningún riesgo, ya que en el estudio no se tomarán muestras de laboratorio, ni se darán medicamentos, ni aplicará ningún otro procedimiento invasivo.

8. PUEDE RETIRARSE DEL ESTUDIO?

La participación en el estudio es una decisión personal. Usted puede negarse a participar o retirarse en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su asistencia médica.

9. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Toda la información relacionada con su participación en el estudio se mantendrá en la más absoluta confidencialidad y sus datos estarán disociados de su identidad: en el momento que usted firme el consentimiento informado, la investigadora le asignará un número de paciente y los datos que se obtengan de usted se identificarán exclusivamente con ese número y serán incorporados a una base de datos que custodiará y manejará exclusivamente la investigadora principal.

Al firmar el consentimiento informado, autoriza a la investigadora a revisar su historia clínica para recoger información relevante para el cumplimiento del objetivo del estudio, todo dentro de la más estricta confidencialidad. En caso de que se publiquen los resultados de este estudio se garantiza la confidencialidad acerca de su identidad.

El equipo investigador se ha comprometido a mantener estrictamente la confidencialidad y a cumplir las normas sobre la protección de datos.

De conformidad con la normativa relativa a protección de datos de carácter personal, el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal se ajustará al cumplimiento del Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de datos y a la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los derechos digitales.

Además de los derechos que ya contemplaba la legislación anterior (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, supresión en el nuevo Reglamento) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar estos derechos, o si desea saber más sobre confidencialidad, deberá dirigirse a la investigadora principal del estudio (nbenachi@clinic.cat) o al delegado de Protección de Datos del CAPSBE a través de protecciondadescapsbe@clinic.cat. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

10. SE HA AUTORIZADO EL ESTUDIO?

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Clínic y Comité de Ética de Investigación del IDIAPJGol, de acuerdo con la legislación vigente (Ley de Investigación Biomédica 14/2007).

11. A QUIÉN DEBE DIRIGIRSE SI TIENE DUDAS O PREGUNTAS?

No dude en formular preguntas en cualquier momento. En caso de dudas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con la Sra. Narly Benachi Sandoval, Investigadora principal del estudio. Teléfono de contacto: 932275400 ext. 4241, email: nbenachi@clinic.cat

CONSENTIMIENTO INFORMADO

1. Confirmando haber leído y entendido la Hoja de Información al paciente y consentimiento informado del STUDY PREDICTIVE MODEL OF FIBROMYALGIA (versión 3 de 20.05.2019), y haber tenido la oportunidad de estudiar la información, formular preguntas y haber obtenido respuestas satisfactorias a las mismas.
2. Acepto participar en el estudio arriba mencionado.
3. Entiendo que mi participación en el estudio es voluntaria y que puedo retirarme en cualquier momento sin tener que justificar mi decisión y sin que ello comporte ningún perjuicio para mi atención médica ni mis derechos legales.
4. Entiendo que la información obtenida durante el estudio podrá ser examinada por representantes del comité de ética pertinente cuando sea necesario por mi participación en esta investigación. Doy permiso a que estas personas tengan acceso a esta información, incluyendo si fuera necesario, la revisión de mi historia clínica.

De conformidad con lo que establece el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales., declaro haber sido informado del tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información.

Ante la presente información que el responsable de la investigación me ha otorgado, y habiendo entendido ésta, ofrezco mi consentimiento al tratamiento de mis datos personales para llevar a cabo el proyecto de investigación.

Deseo que me comuniquen la información derivada de la investigación que pueda ser relevante para mí salud: SI NO

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Paciente:

Nombre del paciente:	Firma del paciente:
Fecha (dd/mmm/aaaa):	

Investigador:

Nombre de la persona que obtiene el consentimiento:	Firma de la persona que obtiene el consentimiento:
Fecha (dd/mmm/aaaa):	

5.10. Análisis estadístico

El plan de análisis fue dividido en 3 fases, que corresponden al cumplimiento de los objetivos propuestos. A continuación, se describen cada uno de ellos:

5.10.1. Objetivo 1: Describir la población con antecedente de dolor crónico y comparar los factores predisponentes, desencadenantes y otras variables de interés entre pacientes con y sin fibromialgia.

Se realizó un análisis univariado para determinar la frecuencia de las variables y su distribución. En las variables cualitativas, se calculó una tabla de frecuencias absolutas y relativas, que permitió establecer la proporción al grupo o franja mayoritaria en cada variable. En las variables cuantitativas se calculó la media, desviación estándar e intervalo de confianza (IC) al 95% para las variables que cumplieron la condición de normalidad, que se comprobó con la prueba de Kolmogorov Smirnov. En el caso de no cumplir la condición de normalidad, se calculó la mediana y el rango intercuartílico (IQR). Para la comparación entre grupo de pacientes con fibromialgia y sin fibromialgia, si la variable fue categórica se utilizó la Chi² o Test exacto de Fisher y si la variable fue cuantitativa, se utilizó la U de Mann-Whitney o T de Student según la distribución de las variables.

5.10.2. Objetivo 2: Establecer el modelo predictivo del riesgo de padecer fibromialgia.

Las variables que tuvieron una $p < 0,20$ en el análisis bivariado, fueron incluidas en la regresión múltiple para cada factor (predisponente, desencadenante, otras variables de interés) (119).

En el caso de los factores desencadenantes, teniendo en cuenta que la variable comorbilidad de los grupos CIE-10 fue una misma variable medida en tres tiempos diferentes (24 meses previos, 12 meses previos y durante el año de la confirmación diagnóstica), se realizaron 3 análisis independientes para identificar el tiempo de la variable mejor asociada con el evento de estudio. En ningún caso se contempló la inclusión de todas las variables en un mismo modelo debido a la colinealidad. Lo mismo ocurrió al realizar el análisis de la variable prescripción farmacológica, incluida en “otras variables de interés”.

El proceso de selección de las variables predictivas incluidas en la regresión logística multivariante se hizo mediante el método backward (eliminación hacia atrás), introduciendo las potenciales variables predictoras en el modelo y luego, excluyendo una tras otra, eliminando la variable menos influyente en términos de la significancia de su Odds Ratio (OR) y mediante la prueba de Chi cuadrado del Log-likelihood.

El modelo final lo conformaron las variables predictoras con una p valor <0,05 (120).

El diagnóstico de la regresión se hizo mediante el grado de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y las medidas resumen: Log-Lik Full Model, Log-Lik Intercept Only, el Pseudo R o McFadden's R², McFadden's R² ajustado, las medidas de información AIC (Akaike Information Criteria), que en la comparación de modelos permitió identificar el menor valor como el mejor modelo ajustado, al igual que el BIC' (Bayesian Information Criteria), con el valor más negativo como el mejor ajustado.

Las características predictivas de los modelos (121) fueron evaluadas con los puntos de corte 0,5 – 0,6 y 0,7 y se determinaron la sensibilidad (capacidad del modelo para predecir la fibromialgia en sujetos con la enfermedad), especificidad (probabilidad de clasificar correctamente a alguien sin fibromialgia), valores predictivos positivos (probabilidad de

tener fibromialgia si el resultado de la predicción del modelo es positivo), valores predictivos negativos (probabilidad de no tener fibromialgia si el resultado de la predicción del modelo es negativo), falsos positivos, falsos negativos y proporción de sujetos correctamente clasificados.

5.10.3. Objetivo 3: Validar el modelo y crear una fórmula predictiva (calculadora de riesgo) capaz de cuantificar el riesgo de padecer la fibromialgia.

Se realizó el método de remuestreo Bootstrapping (122), que consistió en hacer inicialmente una regresión logística con todos los potenciales predictores y luego se generaron 50 muestras Bootstrap con reemplazamiento desde la muestra original y del mismo tamaño que ésta para hacer la validación Bootstrap del modelo preespecificado.

Posteriormente, se hizo una regresión logística múltiple usando el método backward para la selección de las variables ($p < 0,05$) y con las variables no incluidas en el modelo se generaron 100 muestras Bootstrap con reemplazamiento desde la muestra original y del mismo tamaño que ésta para hacer la validación Bootstrap del modelo final.

La validación incluyó las medidas de rendimiento global, discriminación y calibración.

El rendimiento global medido a través del estadístico Brier Scaled, indicó que tan cercanas estuvieron las predicciones al resultado real (valores cercanos a 100% mostraron mayor similitud entre las predicciones y el resultado real).

La discriminación medida a través del estadístico de concordancia C-Statistic o area bajo la curva (AUC), indicó la capacidad del modelo para diferenciar entre los pacientes que presentaron la fibromialgia de los que no la presentaron (valores cercanos a 1 indicaron mejor discriminación).

La calibración medida a través de los parámetros estadísticos E:O (exp/obs ratio), CITL (calibration-in-the-large) y SLOPE (calibration slope), mostró el grado de acuerdo entre los resultados observados versus las predicciones estimadas (el valor ideal para E.O y SLOPE fue 1 y para CITL fue 0). Se hicieron gráficas de la calibración de los modelos. La fiabilidad de los predictores fue medida a través del análisis de frecuencia de inclusión de las variables en el modelo, siendo significativas aquellas que se presentaron en más del 50% de las muestras Bootstrap.

La estimación del factor de ajuste o corrección Shrinkage Factor se estableció a través de los parámetros estadísticos Shrinkage Heurístico (que cuantificó el sobreajuste del modelo) y el Bootstrap Shrinkage (que representó el valor de la pendiente de calibración, indicando un buen ajuste los valores cercanos a 1).

Los resultados del modelo final ajustado por Bootstrap shrinkage fueron utilizados para diseñar la calculadora del riesgo de la fibromialgia con el fin de facilitar a los profesionales de salud una herramienta de fácil aplicación para fines clínicos. Esta fórmula predictiva fue probada en 3 participantes: dos fallos de inclusión y un paciente con diagnóstico previo de FM al momento de entrar en el estudio.

Finalmente, para la interpretación de los modelos, se utilizó el análisis de efectos marginales, que aportó información respecto a cómo cambió la variable dependiente cuando de forma controlada y predecible se cambió una variable independiente, bajo el supuesto de que las otras variables del modelo se mantuvieron constantes.

5.11. Software utilizado

El programa Microsoft Access versión 15 fue utilizado para crear los formularios de recogida de datos. Las bases de datos fueron exportadas a Excel para realizar el proceso

de preparación y depuración de los datos y los programas estadísticos STATA versión 16 y SPSS® versión 16, fueron utilizados para el análisis de los datos.

5.12. Control de calidad de los datos

Con el fin de garantizar la calidad de la información y evitar desviaciones de protocolo por parte del equipo investigador, se diseñó un Plan Normalizado de Trabajo o PNT para el proceso del trabajo de campo (auditoria de historias clínicas para la detección de los candidatos elegibles, explicación del protocolo de estudio, aplicación de los cuestionarios y recogida de datos), lo que permitió tener un mayor control sobre los procesos de la investigación (123).

A continuación, se detalla la información incluida en el PNT:

PLAN NORMALIZADO DE TRABAJO (PNT)

Objetivo:

Con el fin de garantizar la calidad de la información y evitar desviaciones de protocolo por parte del equipo investigador, se diseñó el presente Plan Normalizado de Trabajo (PNT) para el proceso del trabajo de campo (auditoria de historias clínicas para la detección de los candidatos elegibles, explicación del protocolo de estudio, aplicación de los cuestionarios y recogida de datos), lo que permitirá tener un mayor control sobre los procesos de la investigación (Szklo M, Nieto FJ. Epidemiology. Beyond the Basics. Aspen Publishers, Inc. 2000. ISBN 0-8342-0618-8).

Ámbito/Alcance:

El PNT se aplicará a todos los procedimientos relacionados con la investigación.

Referencias:

El presente PNT cumple con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, Declaración Universal de los Derechos Humanos, la Guía Tripartita Armonizada de Buena Práctica Clínica (BPC) del ICH y Ley Orgánica 15/1999 y Ley Orgánica 3/2018 de España por la cual se garantiza y protege la confidencialidad de los datos.

Responsabilidades:

Es responsabilidad del equipo investigador seguir los lineamientos descritos en este protocolo. La investigadora principal será la encargada de verificar el correcto cumplimiento y difusión del PNT. En caso de detectar desvíos al protocolo, será también la responsable de tomar acciones correctivas para reducir los errores derivados del no cumplimiento del PNT.

Procedimiento:

Tratamiento de los datos y archivo de los registros. Confidencialidad de los datos.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará al cumplimiento del Reglamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de datos, siendo de obligado cumplimiento a partir del 25 de mayo del 2018 y a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. La base legal que justifica el tratamiento de los datos será el consentimiento que firmará el paciente, conforme a lo establecido en el artículo 9 del Reglamento UE 2016/679.

Los datos recogidos para este estudio se recogerán identificando a los participantes únicamente mediante un código, por lo que no se incluirá ningún tipo de información que permitiera identificarlos. Sólo el equipo investigador con acceso a los datos fuente, podrá relacionar los datos recogidos en el estudio con la historia clínica del paciente.

La identidad de los participantes no estará al alcance de ninguna otra persona a excepción de una urgencia médica o requerimiento legal.

Podrán tener acceso a la información personal identificada, las autoridades sanitarias y el Comité de Ética de Investigación, cuando sea necesario para comprobar datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de acuerdo con la legislación vigente.

Sólo se cederán a terceros y a otros países los datos codificados, que en ningún caso contendrán información que pueda identificar al participante directamente (como nombre y apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc.). En el supuesto de que se produjera esta cesión, sería para la misma finalidad del estudio descrito y garantizando la confidencialidad.

Si se realizara una transferencia de datos codificados fuera de la UE, ya sea en entidades relacionadas con el centro donde participa el paciente, a prestadores de servicios o a investigadores que colaboren con nosotros, los datos de los participantes quedarán protegidos por salvaguardas como contratos u otros mecanismos establecidos por las autoridades de protección de datos.

Como equipo investigador, nos comprometemos a realizar el tratamiento de los datos de acuerdo con el Reglamento UE 2016/679 y, por tanto, a mantener un registro de las actividades de tratamiento que llevemos a cabo y a realizar una valoración de riesgos de los tratamientos que realizamos, para saber qué medidas tendremos que aplicar y cómo hacerlo.

Además de los derechos que ya contemplaba la legislación anterior (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, supresión en el nuevo Reglamento) ahora los participantes también podrán limitar el tratamiento de datos recogidos para el estudio

que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad). Para ejercitar estos derechos deberán dirigirse a la investigadora principal del estudio (nbenachi@clinic.cat) o al delegado de Protección de Datos de CAPSBE a través de protecciondoscapsbe@clinic.cat. Así mismo tendrán derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

Responsabilidades del equipo investigador

Siguiendo las normas de Buenas Prácticas Clínicas y demás consideraciones éticas, el equipo investigador se comprometerá a:

- Iniciar el estudio después de obtener la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínic (ver anexos).
- Mantener los principios de beneficencia y no maleficencia, autonomía y justicia.
- Preservar la confidencialidad de la información suministrada por los participantes.
- Garantizar la participación voluntaria de los sujetos, expresada en la firma del consentimiento informado.

Procedimientos de consentimiento informado

Los participantes elegibles, se incluirán en el estudio después de proporcionar por escrito el consentimiento informado aprobado por el comité de ética del Hospital Clínic y Comité de ética del IDIAP Jordi Gol (ver anexo).

La aceptación de participar voluntariamente en el estudio se indicará firmando y fechando dos originales del consentimiento informado, que estará acompañado de la hoja de información al paciente, documento en el que se detallará la descripción y propósito de la investigación, los procedimientos a utilizar, el uso que se dará a la información, los riesgos y beneficios, la voluntariedad de participar y los mecanismos que garantizarán la confidencialidad de la información proporcionada. También se incluirán los datos de

contacto de la investigadora principal y email del responsable de protección de datos, para que los participantes puedan contactar en caso de necesitarlo.

Selección de los participantes (reclutamiento)

Para la selección de los participantes, se realizarán dos estrategias de captación:

- La primera será mediante la búsqueda activa a través de la revisión de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de FM, artrosis, artritis reumatoide u otros tipos de artritis. Quienes cumplan los criterios de selección, serán contactados telefónicamente por el equipo investigador para proponerles participar y programar la visita de inclusión en el estudio
- La segunda estrategia será a través del reclutamiento por parte de los profesionales de salud desde las consultas y Unidad de Atención al Usuario (UAC) desde los puntos de atención al usuario. En el caso de la UAC, informará a los usuarios sobre el estudio y quienes estén interesados en participar, los derivará con el equipo investigador, quien será el encargado de verificar el cumplimiento de los criterios de selección.

Criterios de inclusión:

La población de estudio son pacientes mayores de 18 años, visitados en los centros participantes, con antecedente de dolor crónico de más de tres meses de duración y diagnóstico de fibromialgia (ACR 1990), artrosis, artritis reumatoide u otros tipos de artritis, documentada en HC.

Criterios de Exclusión:

Se excluirán los pacientes con alteración cognitiva severa o diagnóstico de trastorno mental severo que a juicio del investigador pudiese interferir con la fiabilidad de la información. También se excluirán los pacientes que, durante la entrevista de inclusión, tengan un ACR 2010 positivo y no hayan sido diagnosticados previamente de FM.

Recogida de datos

El día de la entrevista, la investigadora, revisará con el paciente la hoja de información del estudio, aclarará las dudas y ambos firmarán dos originales del consentimiento informado. Un original será entregado al paciente y el otro original se guardará en el archivo del investigador.

Luego, la investigadora verificará el cumplimiento de los criterios de selección, dará las explicaciones previas a la administración de cada cuestionario (información incluida en el encabezado de cada instrumento, ver anexos) y administrará los cuestionarios en el siguiente orden:

1. Criterios ACR 2010: Validado por la American College of Rheumatology para el diagnóstico de la FM. Este cuestionario será administrado con el fin de identificar casos de FM no diagnosticados al momento de la inclusión en el estudio.
2. Cuestionario del paciente: Elaboración propia del investigador, para recoger datos relacionados con los factores predisponentes, factores desencadenantes y otras variables de interés relacionadas con el objetivo principal del estudio.
3. SF-36: Cuestionario validado para determinar calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Se administrará para determinar la percepción de la calidad de vida al momento de la inclusión en el estudio.
4. AUDIT: Cuestionario validado para la detección del consumo de alcohol. Se administrará para determinar el consumidor de riesgo al momento de la inclusión en el estudio.
5. FIQ: Cuestionario validado para evaluar el impacto de la FM. Para efectos comparativos, se administrará este cuestionario a todos los pacientes, independiente de tener o no FM. Será utilizado para determinar el impacto de la enfermedad (FM,

artrosis, artritis reumatoide u otros tipos de artritis) al momento de la inclusión en el estudio.

6. HAD: Escala validada para la evaluación clínica de ansiedad y depresión. Se administrará para hacer una evaluación de la ansiedad/depresión al momento de la inclusión en el estudio.

Todos los cuestionarios serán completados en formularios ACCESS creados para este fin. Finalizado el periodo de reclutamiento de los pacientes, la investigadora principal solicitará a la Unidad Técnica de Sistemas de Información (UTSI), dos bases de datos, que incluirán las siguientes variables:

1. Base de datos “Patologías”: Diagnóstico, código CIE-10, grupo CIE-10, fecha de inicio/fin del diagnóstico.
2. Base de datos “Terapia farmacológica”: Fármaco, código ATC, grupo ATC, fecha de inicio/fin de receta electrónica.

En el caso de los pacientes reclutados en el CAP Camp de l’Arpa, los datos serán extraídos directamente de las HCs por el equipo investigador.

Obtenidas las bases de datos, procederá a la revisión de las mismas para completar datos faltantes y codificar las variables de interés.

Se filtrarán las variables a través de las consultas y creación de tablas del programa ACCESS.

Consideraciones importantes:

- Todos los ítems de los cuestionarios deberán ser completados de acuerdo a las instrucciones incluidas en sus respectivos formularios.
- Después de completar cada formulario, se ha de guardar el formulario ACCESS y hace una copia en formato EXCEL.

- Todas las entrevistas se han de guardar en un pendrive y subir al DRIVE del estudio

Análisis estadístico

El plan de análisis será dividido en 3 fases, que corresponderán al cumplimiento de los objetivos propuestos. A continuación, se describen cada uno de ellos:

Objetivo 1: Describir la población de estudio.

Para la descripción de la población de estudio, se realizará un análisis univariado para determinar la frecuencia de las variables y su distribución. En las variables cualitativas, se calculará una tabla de frecuencias absolutas y relativas, que permitirá establecer la proporción al grupo o franja mayoritaria en cada variable. En las variables cuantitativas se calculará la media, desviación estándar e intervalo de confianza al 95% para las variables que cumplan la condición de normalidad, que se comprobará con el test de Kolmogorov Smirnov. En el caso de no cumplir la condición de normalidad, se calculará la mediana y el rango intercuartilico (IQR).

Objetivo 2: Establecer el modelo predictivo para estimar la probabilidad de riesgo de fibromialgia.

Se hará un análisis bivariado, cruzando la variable dependiente (FM) con las variables independientes de cada factor de estudio (factores predisponentes, factores desencadenantes y otras variables de interés asociadas a la FM).

Mediante el método backward (eliminación hacia atrás) se introducirán todas las variables en el modelo y luego se irán excluyendo una tras otra, eliminando la variable menos influyente en términos de la significancia de su OR y mediante el test de Chi cuadrado del Log-likelihood.

Las variables que se seleccionen para construir el modelo múltiple final serán aquellas que en el análisis bivariado tengan un p valor menor a 0.25 (Kleinbaum, Hosmer). En este

punto, se utilizará el método stepwise (pasos sucesivos) para seleccionar las variables a partir de la combinación de los métodos backward ($p > 0,25$) y hacia adelante o forward ($< 0,05$). Este proceso se llevará a cabo mediante la utilización del comando sw de STATA.

Se evaluará la bondad de ajuste, teniendo en cuenta las medidas resumen: Log-Lik Full Model, Log-Lik Intercept Only, LR test (test de la verosimilitud), probabilidad de la chi2 asociada al valor de la prueba y a sus grados de libertad, el McFadden's R2 ajustado, el Count R2 ajustado; las medidas de información AIC (Akaike Information Criteria) y BIC (Bayesian Information Criteria); tabla de clasificación de la regresión logística y análisis de efectos marginales, que aportará información respecto al cambio de la variable dependiente cuando de forma controlada y predecible cambiemos una variable independiente, bajo el supuesto de que las otras variables del modelo se mantienen constantes.

A partir de los resultados de la bondad de ajuste, se harán modificaciones al modelo para hacerlo más parsimonioso e interpretable. Con el nuevo modelo, se evaluará nuevamente la bondad de ajuste y todo este proceso dará como resultado la obtención del modelo predictivo del riesgo de fibromialgia.

Objetivo 3: Validar el modelo predictivo de fibromialgia

En la tercera fase, se pondrá a prueba la validez interna del modelo predictivo mediante el método de remuestreo bootstrapping, que consistirá en generar diferentes muestras a través de una selección aleatoria de participantes de la muestra original. Este método de validación proporcionará una estimación del factor de ajuste o corrección (shrinkage factor), permitiendo ajustar por sobreajuste. También permitirá evaluar la fiabilidad de un factor de riesgo, puesto que proporcionará información relacionada con la frecuencia

de inclusión de una variable en el modelo, considerándose buenos predictores aquellos que resulten significativos en más del 50% de las muestras bootstrap.

La validación contemplará la discriminación, que medirá la capacidad del modelo para diferenciar entre los pacientes que presentaron la fibromialgia y los pacientes que no la presentaron. Se considerará que el modelo predictivo discriminó correctamente cuando la probabilidad predicha para los pacientes que tuvieron la FM sea mayor que la de los pacientes que no la tuvieron. Como medida de discriminación se utilizará el estadístico de concordancia C-Statistic y el área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Ambos estadísticos comparan el estado real de los pacientes con los resultados que arroje el modelo predictivo de la regresión. A partir de un área de 0,7 la discriminación del modelo se considerará aceptable.

Así mismo, se evaluará la calibración del modelo, que mostrará el grado de acuerdo entre los resultados observados y las predicciones estimadas por el modelo. La prueba estadística utilizada será el test de Hosmer-Lemeshow Goodness of Fit (GOF), en el que un valor alto de la probabilidad predicha se asociará con el resultado de la variable dependiente cuando el ajuste del modelo sea bueno. También se realizará una gráfica de la calibración del modelo para ver la dirección y magnitud de la calibración. Se estimará el factor de contracción heurístico, la fiabilidad de los predictores incluidos (frecuencia de aparición en las muestras bootstrap), el shrinkage factor (test de rendimiento) y grado de optimismo del rendimiento (diferencia entre el rendimiento bootstrap y el test de rendimiento).

Software utilizado

El programa Microsoft Access versión 15 será utilizado para crear los formularios de recogida de datos y creación de nuevas tablas para la construcción de las variables

provenientes de las bases de datos proporcionadas por la UTSI (variables diagnósticas y farmacológicas). Las bases de datos serán exportadas a Excel para realizar el proceso de preparación y depuración de los datos y los programas estadísticos STATA versión 16 y SPSS® versión 16, serán utilizados para el análisis de los datos.

Lista de distribución

EL PNT se entregará a todos los miembros del equipo investigador

Anexos

- o Aprobación de los Comités de Ética
- o Hoja de información y consentimiento informado
- o Formularios ACCESS de recogida de datos (cuestionarios PDF)
- o Mensajes invitando a la población a participar en el estudio

Revisión del documento

A partir de la entrada en vigor de la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre de 2018, se incorpora como tercera estrategia de reclutamiento, la difusión del siguiente mensaje a través de las pantallas informativas ubicadas en las salas de espera de los CAPs Casanova, Comte Borrell y Les Corts.



**Tens
Fibromiàlgia,
Artritis o Artrosi?**

Si és així, et convidem a participar en un estudi liderat per professionals [CAPSBE - ICS](#) per ajudar les persones amb fibromiàlgia a tenir un diagnòstic més ràpid.

Programa en el teu centre la visita de l'estudi **Fibromiàlgia** o contacta amb nosaltres: efibromialgia@gmail.com

Perquè #EntreTotsHoAconsegurem!

 CAPSBE
Consorci d'Atenció Primària de Salut
Barcelonès Esquerra

 Institut Català
de la Salut

6. Resultados

6. RESULTADOS

6.1. Objetivo 1: Describir la población con antecedente de dolor crónico y comparar los factores predisponentes, desencadenantes y otras variables de interés entre pacientes con y sin fibromialgia.

6.1.1. Descripción de la población de estudio

6.1.1.1. Sociodemográficas

El 96,32% de la población fueron mujeres. La mediana de edad fue de 65 años (IQR: 57–71) y la mediana de evolución diagnóstica fue de 10 años (IQR: 5-15). El 64,11% tuvo artrosis, el 13,19% otros tipos de artritis y el 3,37% artritis reumatoide.

El estar casado fue el estado civil que más predominó (53,68%) y el menor fue el de pareja de hecho (6,13%).

En cuanto al nivel educativo, el 31,29% tuvo al menos el grado medio, seguido de los que tuvieron el grado universitario, secundaria, primaria y postgrado. El 1,53% no tuvo ningún tipo de estudio.

Con relación a la ocupación actual, el 48,47% eran jubilados, el 26,38% trabajadores asalariados o independientes, el 15,64% desempleado, en paro o incapacitado para trabajar y el 9,51% dedicado exclusivamente a las labores del hogar.

Sobre el grado de incapacidad, el 13,19% tuvo algún grado de incapacidad reconocido.

Del nivel socioeconómico, el medio fue el más predominante (53,68%) y el menos predominante fue el nivel socioeconómico alto (2,15%).

Con relación a la percepción de la red de apoyo social los pacientes manifestaron tener una buena red de apoyo social, siendo mayor la percepción de apoyo por parte de la familia (mediana:8; IQR:5-10) y profesionales de salud (mediana:8; IQR:7-10) y menor

percepción de apoyo por parte de los compañeros de trabajo (mediana:6; IQR:0-8) y amigos (mediana:7; IQR:5-9).

La tabla 2 muestra las características sociodemográficas de la población de estudio.

Tabla 2. Características sociodemográficas de la población de estudio

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
Edad (años), mediana (IQR)		61 (55-67)	71 (64,5-75)	<0,001**
Años de evolución diagnóstica, mediana (IQR)		10 (6-14)	9,5 (4-15)	0,682**
Artrosis	No (n=117), %	53,03%	9,38%	<0,001
	Si (n=209), %	46,97%	90,63%	
Otros tipos de artritis	No (n=283), %	89,90%	82,03%	0,040
	Si (n=43), %	10,10%	17,97%	
Artritis Reumatoide	No (n=315), %	97,98%	94,53%	0,087*
	Si (n=11), %	2,02%	5,47%	
Sexo	Mujer (n= 314), %	97,47%	94,53%	0,229*
	Hombre (n=12), %	2,53%	5,47%	
Estado Civil	Casado (n=175), %	54,04%	53,13%	0,002
	Pareja de Hecho (n=20), %	7,58%	3,91%	
	Separado/Divorciado (n=48), %	17,68%	10,16%	
	Viudo (n=49), %	9,09%	24,22%	
	Soltero (n=34), %	11,62%	8,59%	
Nivel Educativo	Postgrado (n=20), %	8,59%	2,34%	0,002*
	Universitario (n=90), %	25,76%	30,47%	
	Grado Medio/Técnico (n=102), %	33,84%	27,34%	
	Secundaria (n=72), %	24,24%	18,75%	
	Primaria (n=37), %	6,57%	18,75%	
	Sin Estudios (n=5), %	1,01%	2,34%	
Ocupación	Trabajador asalariado (n=86), %	30,81%	19,53%	<0,001*
	En Paro (n=12), %	5,56%	0,78%	
	Desempleado (n=9), %	4,55%	0,00%	
	Incapacitado para trabajar (n=30), %	14,14%	1,56%	
	Dedicado a las labores del hogar (n=31), %	7,58%	12,50%	
	Jubilado/pensionista (n=158), %	37,37%	65,63%	
Incapacidad	Ninguna (n=82), %	29,80%	17,97%	<0,001*

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
	Incapacidad temporal (n=13), %	6,06%	0,78%	
	Incapacidad permanente parcial (n=9), %	2,53%	3,13%	
	Incapacidad Permanente total (n=8), %	3,03%	1,56%	
	Incapacidad Permanente absoluta (n=13), %	6,57%	0,00%	
	No aplica (n=201), %	52,02%	76,56%	
Nivel Socioeconómico	Alto (n=7), %	2,02%	2,34%	0,015*
	Medio Alto (n=39), %	9,09%	16,41%	
	Medio (n=175), %	51,01%	57,81%	
	Medio bajo (n=60), %	19,70%	16,41%	
	Bajo (n=45), %	18,18%	7,03%	
Red de apoyo social:				
	Familia [rango 0-10 mejor], mediana (IQR)	7 (4 - 9,5)	9 (7 - 10)	<0,001**
	Amigos [rango 0-10 mejor], mediana (IQR)	7 (5 - 9)	8 (5 - 10)	0,0155**
	Trabajo [rango 0-10 mejor], mediana (IQR)	5 (2,5 - 8)	7 (0 - 9)	0,267**
	Profesionales sanitarios [rango 0-10 mejor], mediana (IQR)	8 (5 - 10)	9 (7 - 10)	<0,001**

*p valor: Chi2, *Test exacto de Fisher, ** U de Mann-Whitney*

Fuente: *elaboración propia*

6.1.1.2. Hábitos saludables en la actualidad

El 39,57% refirió realizar actividad física 3 veces por semana o 30 minutos al día. El 19,33% fumadores y el 1,84% consumidores de riesgo enólico (resultado del AUDIT).

La tabla 3 muestra las variables relacionadas con los hábitos saludables de la población de estudio

Tabla 3. Hábitos saludables en la actualidad

VARIABLES DE HÁBITOS SALUDABLES		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
Actividad física en la actualidad (3 veces/sem o 30min/día)	Si (n=129), %	34,85%	46,88%	0,026
	Un poco menos (n=66), %	19,19%	21,88%	
	No (n=131), %	45,96%	31,25%	
Hábito tabáquico	No fumador (n=159), %	40,91%	60,94%	<0,001
	Exfumador (n=104), %	31,82%	32,03%	
	Fumador (n=63), %	27,27%	7,03%	
Consumo de riesgo enólico (Escala AUDIT)	No (n=320), %	97,47%	99,22%	0,410*
	Si (n=6), %	2,53%	0,78%	

p valor: *Chi*², **Test exacto de Fisher*

Fuente: *elaboración propia*

6.1.1.3. Estado de salud en la actualidad

Cuando se les preguntó por la evolución de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta la actualidad, el 70,86% refirió no tener ninguna mejoría o incluso refirió sentirse peor.

El 35,28% de la población tuvo un índice de masa corporal (IMC) normal al momento de la inclusión. Los demás presentaron algún tipo de alteración en su IMC (bajo peso o sobrepeso/obesidad).

Las variables percepción del dolor, estado de ánimo y grado de dificultad para realizar las actividades de la vida diaria fueron medidas en la escala de 0-10, siendo 10 el peor estado.

La mediana de la percepción del dolor fue 7 (IRQ: 5-8). La mediana de la percepción del estado de ánimo fue 5 (IQR: 3-8) y la mediana de la percepción del grado de dificultad para realizar las actividades de la vida diaria fue 7 (IQR:4-8).

Sobre la percepción del grado de estrés, el 10,12% refirió no sentirse estresado y el resto manifestó algún grado de estrés en la actualidad.

El 70,55% tuvo regular o mala calidad del sueño y al evaluar el grado de ansiedad/depresión (escala HAD), el 32,82% fueron caso probable de ansiedad y el 21,78% caso probable de depresión.

La escala FIQ, aunque es una herramienta que evalúa el impacto de la fibromialgia en las actividades de la vida diaria, para efectos comparativos se decidió administrar en toda la población con antecedente de dolor crónico, mostrando una mediana de 59 (IQR: 35-73) y a nivel de grupo se demostró que la fibromialgia tuvo un gran impacto en las actividades de la vida diaria de los pacientes (mediana: 68; IQR: 59-79 vs mediana: 32; IQR: 18 - 45,5, $p < 0,001$).

Los ítems del cuestionario de calidad de vida SF-36, fueron transformados y estandarizados en escala de 0-100 (siendo 100 la mejor percepción de calidad de vida), tal y como indican los autores en el manual del cuestionario.

Los resultados mostraron que los pacientes tuvieron mejores percepciones de calidad de vida en los dominios rol emocional (mediana: 100; IQR: 0-100), salud mental (mediana: 56; IQR: 40-72) y función social (mediana: 50; IQR: 25-88).

Los dominios con menor percepción de calidad de vida fueron la función física (mediana: 45; IQR: 30-70), salud general (mediana: 42; IQR: 25-60), vitalidad (mediana: 35; IQR: 15-55), dolor corporal (mediana: 32; IQR: 22-51) y rol físico (mediana: 0; IQR: 0-75).

Por otra parte, la mediana del índice sumario físico (PCS) fue 32 (IQR: 26,15-41,37) y del índice sumario mental (MCS) 45,41 (IQR: 28,78-53,37).

La tabla 4 muestra las variables relacionadas con el estado de salud de la población de estudio.

Tabla 4. Estado de salud en la actualidad

VARIABLES ESTADO DE SALUD EN LA ACTUALIDAD	Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor	
Evolución de la enfermedad desde el inicio hasta la actualidad	Mucho mejor ahora (n=44), %	9,60%	19,53%	0,002
	Algo mejor ahora (n=51), %	16,16%	14,84%	
	Más o menos igual (n=74), %	20,20%	26,56%	
	Algo peor ahora (n=76), %	22,22%	25,00%	
	Mucho peor ahora (n=81), %	31,82%	14,06%	
Clasificación IMC	Normal [IMC 18,5-24,9] (n=115), %	40,40%	27,34%	0,057*
	Bajo peso [IMC <18,5] (n=5), %	1,52%	1,56%	
	Sobrepeso [IMC 25-29,9] (n=119), %	34,34%	39,84%	
	Obesidad tipo 1 [IMC 30-34,9] (n=63), %	15,66%	25,00%	
	Obesidad tipo 2 [IMC 35-39,9] (n=19), %	7,07%	3,91%	
Obesidad tipo 3 [IMC >40] (n=5), %	1,01%	2,34%		
Percepción del dolor (rango 0-10 peor), mediana (IQR)	7,5 (6 - 8)	5 (3 - 6)	<0,001**	
Percepción del estado de ánimo (rango 0-10 peor), mediana (IQR)	7 (5 - 8)	4 (0 - 6)	<0,001**	
Percepción del grado de dificultad para realizar las actividades de la vida diaria (rango 0-10 peor), mediana (IQR)	7 (6 - 8)	4 (1 - 6)	<0,001**	
Percepción del grado de estrés	Nada estresantes (n=33), %	5,56%	17,19%	<0,001
	No son muy estresantes (n=42), %	8,59%	19,53%	
	Un poco estresantes (n=124), %	32,32%	46,88%	
	Bastante estresantes (n=106), %	43,94%	14,84%	
	Extremadamente estresantes (n=21), %	9,60%	1,56%	
	Rol emocional, mediana (IQR)	33 (0 - 100)	100 (100 - 100)	
Salud mental, media ± SD [IC 95% Inf-Sup]	46,71 ± 22,20 [43,60 - 49,82]	68,31 ± 17,04 [65,32 - 71,31]	<0,001***	
	Índice sumario físico [PCS], mediana (IQR)	28,26 (23,41 - 33,81)	41,98 (34,40 - 48,28)	<0,001**
	Índice sumario mental [MCS], mediana (IQR)	36,68 (24,38 - 47,19)	52,35 (46,44 - 56,57)	<0,001**

VARIABLES ESTADO DE SALUD EN LA ACTUALIDAD		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
Calidad del sueño	Excelente (n=17), %	0,51%	12,50%	<0,001*
	Muy buena (n=12), %	1,01%	7,81%	
	Buena (n=67), %	10,61%	35,94%	
	Regular (n=95), %	29,29%	28,91%	
	Mala (n=135), %	58,59%	14,84%	
Clasificación Ansiedad (Escala HAD)	Sin Ansiedad (n=150), %	28,28%	73,44%	<0,001
	Caso dudoso de Ansiedad (n=69), %	24,24%	16,41%	
	Caso probable de Ansiedad (n=107), %	47,47%	10,16%	
Clasificación Depresión (Escala HAD)	Sin Depresión (n=210), %	47,47%	90,63%	<0,001
	Caso dudoso de Depresión (n=45), %	18,18%	7,03%	
	Caso probable de Depresión (n=71), %	34,34%	2,34%	
Impacto de la enfermedad en las actividades de la vida diaria (escala FIQ), mediana (IQR)		68 (59 - 79)	32 (18 - 45,5)	<0,001**
	Percepción de la Calidad de Vida (SF-36)			
	Función física, mediana (IQR)	40 (25 - 55)	65 (45 - 80)	<0,001**
	Rol físico, mediana (IQR)	0 (0 - 25)	75 (25 - 100)	<0,001**
	Dolor corporal, mediana (IQR)	22 (12 - 32)	61 (41 - 72)	<0,001**
	Salud general, media ± SD [IC 95% Inf-Sup]	34,12 ± 18,61 [31,51 - 36,73]	58,33 ± 20,13 [54,79 - 61,86]	<0,001***
	Vitalidad, mediana (IQR)	20 (5 - 35)	60 (50 - 75)	<0,001**
	Función social, mediana (IQR)	38 (13 - 50)	88 (63 - 100)	<0,001**
	Rol emocional, mediana (IQR)	33 (0 - 100)	100 (100 - 100)	<0,001**
	Salud mental, media ± SD [IC 95% Inf-Sup]	46,71 ± 22,20 [43,60 - 49,82]	68,31 ± 17,04 [55,32 - 71,31]	<0,001***
	Índice sumario físico [PCS], mediana (IQR)	28,26 (23,41 - 33,81)	41,98 (34,40 - 48,28)	<0,001**
	Índice sumario mental [MCS], mediana (IQR)	36,68 (24,38 - 47,19)	52,35 (46,44 - 56,57)	<0,001**

p valor: Chi², *Test exacto de Fisher, ** U de Mann-Whitney, *** T de Student.

Fuente: elaboración propia

6.1.1.4. Comorbilidad

Con relación a la comorbilidad registrada en la historia clínica a los 12 meses y 24 meses después de la confirmación diagnóstica y durante el año de inclusión en el estudio, la mayor proporción de pacientes tuvo dos o más diagnósticos del grupo CIE-10 “enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo”. Por otra parte, el grupo CIE-10 menos frecuente fue el relacionado con “enfermedades del sistema nervioso”.

La tabla 5 muestra la comorbilidad (grupos CIE-10) de la población con antecedente de dolor crónico.

Tabla 5. comorbilidad (grupos CIE-10) de la población con antecedente de dolor crónico

VARIABLES ESTADO DE SALUD EN LA ACTUALIDAD		Pacientes con FM (n=197)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor (Chi2)
Comorbilidad 12 meses post confirmación diagnóstica				
Grupo CIE 10: Trastornos mentales y del comportamiento	Cero diagnósticos (n=122), %	33,50%	43,75%	0,153
	Un diagnóstico (n=119), %	38,07%	34,38%	
	Dos o más diagnósticos (n=84), %	28,43%	21,88%	
Grupo CIE 10: Enfermedades del sistema nervioso	Cero diagnósticos (n=225), %	61,42%	81,25%	0,001
	Un diagnóstico (n=77), %	29,44%	14,84%	
	Dos o más diagnósticos (n=23), %	9,14%	3,91%	
Grupo CIE 10: Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo	Cero diagnósticos (n=0), %	0,00%	0,00%	0,014
	Un diagnóstico (n=51), %	11,68%	21,88%	
	Dos o más diagnósticos (n=274), %	88,32%	78,13%	
Grupo CIE 10: Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte	Cero diagnósticos (n=115), %	35,53%	35,16%	0,617
	Un diagnóstico (n=85), %	24,37%	28,91%	
	Dos o más diagnósticos (n=125), %	40,10%	35,94%	
	Cero diagnósticos (n=38), %	6,09%	20,31%	<0,001
	Un diagnóstico (n=23), %	6,09%	8,59%	

VARIABLES ESTADO DE SALUD EN LA ACTUALIDAD		Pacientes con FM	Pacientes Sin FM	p valor (Chi2)
Grupo CIE 10: Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud	Dos o más diagnósticos (n=264), %	87,82%	71,09%	
Comorbilidad 24 meses post confirmación diagnóstica		(n=197)	(n=128)	
Grupo CIE 10: Trastornos mentales y del comportamiento	Cero diagnósticos (n=112), %	30,96%	39,84%	0,075
	Un diagnóstico (n=123), %	37,06%	39,06%	
	Dos o más diagnósticos (n=90), %	31,98%	21,09%	
Grupo CIE 10: Enfermedades del sistema nervioso	Cero diagnósticos (n=213), %	56,35%	79,69%	<0,001
	Un diagnóstico (n=83), %	30,96%	17,19%	
	Dos o más diagnósticos (n=29), %	12,69%	3,13%	
Grupo CIE 10: Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo	Cero diagnósticos (n=0), %	0,00%	0,00%	0,112
	Un diagnóstico (n=46), %	11,68%	17,97%	
	Dos o más diagnósticos (n=279), %	88,32%	82,03%	
Grupo CIE 10: Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte	Cero diagnósticos (n=108), %	35,53%	29,69%	0,057
	Un diagnóstico (n=81), %	20,30%	32,03%	
	Dos o más diagnósticos (n=136), %	44,16%	38,28%	
Grupo CIE 10: Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud	Cero diagnósticos (n=34), %	5,58%	17,97%	<0,001
	Un diagnóstico (n=33), %	8,12%	13,28%	
	Dos o más diagnósticos (n=258), %	86,29%	68,75%	
Comorbilidad el año de inclusión en el estudio		(n=198)	(n=128)	
Grupo CIE 10: Trastornos mentales y del comportamiento	Cero diagnósticos (n=73), %	14,14%	35,16%	<0,001
	Un diagnóstico (n=126), %	39,90%	36,72%	
	Dos o más diagnósticos (n=127), %	45,96%	28,13%	
Grupo CIE 10: Enfermedades del sistema nervioso	Cero diagnósticos (n=183), %	44,95%	73,44%	<0,001
	Un diagnóstico (n=95), %	32,32%	24,22%	
	Dos o más diagnósticos (n=48), %	22,73%	2,34%	
Grupo CIE 10: Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo	Cero diagnósticos (n=0), %	0,00%	0,00%	0,234
	Un diagnóstico (n=19), %	7,07%	3,91%	
	Dos o más diagnósticos (n=307), %	92,93%	96,09%	
	Cero diagnósticos (n=56), %	16,67%	17,97%	0,766

VARIABLES ESTADO DE SALUD EN LA ACTUALIDAD		Pacientes con FM	Pacientes Sin FM	p valor (Chi2)
Grupo CIE 10: Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte	Un diagnóstico (n=65), %	21,21%	17,97%	0,018
	Dos o más diagnósticos (n=205), %	62,12%	64,06%	
Grupo CIE 10: Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud	Cero diagnósticos (n=112), %	34,85%	33,59%	
	Un diagnóstico (n=103), %	26,26%	39,84%	
	Dos o más diagnósticos (n=111), %	38,89%	26,56%	

Fuente: *elaboración propia*

6.1.1.5. Prescripción farmacológica

La mayor proporción de pacientes no tuvo ninguna prescripción farmacológica del grupo ATC denominado “relajantes musculares”.

En la población con antecedente de dolor crónico, el grupo farmacológico con mayor prescripción a los 12 meses post confirmación diagnóstica fue el grupo ATC “antiinflamatorios” y el grupo ATC “analgésicos” lo fue a los 24 meses post confirmación y durante el año de inclusión.

La tabla 6 muestra la prescripción farmacológica (grupos ATC) a los 12, 24 meses post confirmación y durante el año de inclusión en el estudio.

Tabla 6. Prescripción farmacológica 12, 24 meses post confirmación y durante el año de inclusión en el estudio

Prescripción farmacológica (grupos ATC)		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
Prescripción farmacológica 12 meses post confirmación diagnóstica				
Analgésicos	Cero fármacos (n=240), %	72,73%	75,59%	0,003
	Un fármaco (n=48), %	11,62%	19,69%	
	Dos o más fármacos (n=37), %	15,66%	4,72%	
Antiinflamatorios	Cero fármacos (n=224), %	143/198	63,78%	0,275

Prescripción farmacológica (grupos ATC)		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
	Un fármaco (n=62), %	17,17%	22,05%	
	Dos o más fármacos (n=39), %	10,61%	14,17%	
Ansiolítico	Cero fármacos (n=253), %	74,75%	82,68%	0,061*
	Un fármaco (n=66), %	22,22%	17,32%	
	Dos o más fármacos (n=6), %	3,03%	0,00%	
Hipnóticos/Sedantes	Cero fármacos (n=301), %	89,39%	97,64%	0,009*
	Un fármaco (n=23), %	10,10%	2,36%	
	Dos o más fármacos (n=1), %	0,51%	0,00%	
Relajantes Musculares	Cero fármacos (n=314), %	95,96%	97,64%	0,315*
	Un fármaco (n=11), %	4,04%	2,36%	
	Dos o más fármacos (n=0), %	0,00%	0,00%	
Antiepilépticos	Cero fármacos (n=294), %	86,87%	96,06%	0,010*
	Un fármaco (n=29), %	12,12%	3,94%	
	Dos o más fármacos (n=2), %	1,01%	0,00%	
Antidepresivos	Cero fármacos (n=246), %	66,16%	90,55%	<0,001
	Un fármaco (n=46), %	19,19%	6,30%	
	Dos o más fármacos (n=33), %	14,65%	3,15%	
Corticoides Sistémicos	Cero fármacos (n=306), %	95,96%	91,34%	0,131*
	Un fármaco (n=16), %	3,03%	7,87%	
	Dos o más fármacos (n=3), %	1,01%	0,79%	
Prescripción farmacológica 24 meses post confirmación diagnóstica				
Analgésicos	Cero fármacos (n=224), %	64,65%	75,59%	0,012
	Un fármaco (n=58), %	17,68%	18,11%	
	Dos o más fármacos (n=43), %	17,68%	6,30%	
Antiinflamatorios	Cero fármacos (n=231), %	69,70%	73,23%	0,468
	Un fármaco (n=59), %	20,20%	14,96%	
	Dos o más fármacos (n=35), %	10,10%	11,81%	
Ansiolítico	Cero fármacos (n=249), %	71,72%	84,25%	0,032*
	Un fármaco (n=67), %	24,75%	14,17%	
	Dos o más fármacos (n=9), %	3,54%	1,57%	
Hipnóticos/Sedantes	Cero fármacos (n=297), %	87,88%	96,85%	0,010*
	Un fármaco (n=26), %	11,11%	3,15%	
	Dos o más fármacos (n=2), %	1,01%	0,00%	
Relajantes Musculares	Cero fármacos (n=313), %	96,97%	95,28%	0,308*

Prescripción farmacológica (grupos ATC)		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
	Un fármaco (n=12), %	3,03%	4,72%	
	Dos o más fármacos (n=0), %	0,00%	0,00%	
Antiepilépticos	Cero fármacos (n=291), %	85,35%	96,06%	0,002*
	Un fármaco (n=31), %	13,64%	3,15%	
	Dos o más fármacos (n=3), %	1,01%	0,79%	
Antidepresivos	Cero fármacos (n=237), %	62,63%	88,98%	<0,001
	Un fármaco (n=57), %	23,74%	7,87%	
	Dos o más fármacos (n=31), %	13,64%	3,15%	
Corticoides Sistémicos	Cero fármacos (n=306), %	94,44%	93,70%	0,669
	Un fármaco (n=18), %	5,56%	5,51%	
	Dos o más fármacos (n=1), %	0,00%	0,79%	

Prescripción farmacológica el año de inclusión en el estudio

Analgésicos	Cero fármacos (n=104), %	26,77%	40,16%	0,005
	Un fármaco (n=103), %	30,30%	33,86%	
	Dos o más fármacos (n=118), %	42,93%	25,98%	
Antiinflamatorios	Cero fármacos (n=150), %	39,90%	55,91%	0,016
	Un fármaco (n=121), %	42,42%	29,13%	
	Dos o más fármacos (n=54), %	17,68%	14,96%	
Ansiolítico	Cero fármacos (n=169), %	41,41%	68,50%	<0,001
	Un fármaco (n=124), %	43,43%	29,92%	
	Dos o más fármacos (n=32), %	15,15%	1,57%	
Hipnóticos/Sedantes	Cero fármacos (n=277), %	79,80%	93,70%	0,001*
	Un fármaco (n=47), %	19,70%	6,30%	
	Dos o más fármacos (n=1), %	0,51%	0,00%	
Relajantes Musculares	Cero fármacos (n=310), %	93,43%	98,43%	0,007*
	Un fármaco (n=14), %	6,57%	0,79%	
	Dos o más fármacos (n=1), %	0,00%	0,79%	
Antiepilépticos	Cero fármacos (n=253), %	69,70%	90,55%	<0,001*
	Un fármaco (n=63), %	26,77%	7,87%	
	Dos o más fármacos (n=9), %	3,54%	1,57%	
Antidepresivos	Cero fármacos (n=148), %	23,74%	79,53%	<0,001
	Un fármaco (n=114), %	44,95%	19,69%	
	Dos o más fármacos (n=63), %	31,31%	0,79%	
Corticoides Sistémicos	Cero fármacos (n=278), %	85,35%	85,83%	1,000*

Prescripción farmacológica (grupos ATC)	Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
Un fármaco (n=43), %	13,13%	13,39%	
Dos o más fármacos (n=4), %	1,52%	0,79%	

*Chi2, *Test exacto de Fisher.*

Fuente: *elaboración propia*

6.1.1.6. Terapia no farmacológica

El 32,82% recibió fisioterapia antes de la confirmación diagnóstica y el 33,44% recibió otro tipo de terapia no farmacológica (complementaria) en la actualidad.

Dentro de la gama de terapias complementarias, se indagó por la asistencia a grupos liderados por pacientes expertos antes de la confirmación diagnóstica y al momento de la inclusión en el estudio, y la mayoría de los participantes manifestaron no haber tenido contacto alguno con terapias o grupos liderados por pacientes expertos.

La tabla 7 muestra la terapia no farmacológica de la población con antecedente de dolor crónico.

Tabla 7. Terapia no farmacológica de la población con antecedente de dolor crónico

TERAPIA NO FARMACOLÓGICA		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
Terapias complementarias previo al diagnóstico				
Grupo psicoeducativo	Si (n=23), %	11,62%	0,00%	<0,001
	No (n=303), %	88,38%	100,00%	
Psicoterapia individual	Si (n=54), %	27,27%	0,00%	<0,001
	No (n=272), %	72,73%	100,00%	
Fisioterapia individual	Si (n=107), %	39,90%	21,88%	0,001
	No (n=219), %	60,10%	78,13%	

TERAPIA NO FARMACOLÓGICA		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
Paciente experto	Si (n=4), %	1,01%	1,56%	0,647
	No (n=322), %	98,99%	98,44%	
Educación sanitaria	Si (n=34), %	11,11%	9,38%	0,616
	No (n=292), %	88,89%	90,63%	
Terapia cognitivo conductual	Si (n=24), %	12,12%	0,00%	<0,001
	No (n=302), %	87,88%	100,00%	
Medicina china (acupuntura, homeopatía...)	Si (n=96), %	38,38%	15,63%	<0,001
	No (n=230), %	61,62%	84,38%	
Programa de actividad física	Si (n=76), %	28,28%	15,63%	0,008
	No (n=250), %	71,72%	84,38%	
Otro tipo de actividades complementarias	Si (n=94), %	39,39%	12,50%	<0,001
	No (n=232), %	60,61%	87,50%	
Terapias complementarias en la actualidad				
Grupo psicoeducativo	Si (n=22), %	11,11%	0,00%	<0,001
	No (n=304), %	88,89%	100,00%	
Psicoterapia individual	Si (n=62), %	31,31%	0,00%	<0,001
	No (n=264), %	68,69%	100,00%	
Fisioterapia individual	Si (n=89), %	29,29%	24,22%	0,315
	No (n=237), %	59,07%	40,93%	
Paciente experto	Si (n=5), %	1,52%	1,56%	1,000*
	No (n=321), %	98,48%	98,44%	
Educación sanitaria	Si (n=83), %	30,30%	17,97%	0,013
	No (n=243), %	69,70%	82,03%	
Terapia cognitivo conductual	Si (n=33), %	16,16%	0,78%	<0,001
	No (n=293), %	83,84%	99,22%	
Medicina china (acupuntura, homeopatía...)	Si (n=46), %	19,70%	5,47%	<0,001
	No (n=280), %	80,30%	94,53%	
Programa de actividad física	Si (n=59), %	18,18%	17,97%	0,961
	No (n=267), %	81,82%	82,03%	

TERAPIA NO FARMACOLÓGICA		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
Otro tipo de actividades complementarias	Si (n=109), %	43,43%	17,97%	<0,001
	No (n=217), %	56,57%	82,03%	

*Chi2, *Test exacto de Fisher.*

Fuente: *elaboración propia*

6.1.2. Factores predisponentes

La media de edad al momento del diagnóstico fue de 49,81 años (SD:11,13; mediana: 50; IQR: 42-75) y de 45,37 años (SD:13,37; mediana: 46; IQR: 37-53) al inicio de los síntomas.

El 95,40% fueron de raza blanca/caucásica europea. Sobre la actividad física antes de la confirmación diagnóstica, el 64,72% manifestó haber realizado una actividad física de al menos 30 minutos cada día o 3 veces por semana.

Por otra parte, el 75,46% tuvieron antecedente personal de dolor recurrente previo al diagnóstico y el 28,83% manifestó que el embarazo de la progenitora estuvo sometido a situaciones de estrés intenso.

En cuanto a los antecedentes familiares, el 58,90% tuvo algún familiar de primera línea con enfermedad reumatológica, el 14,11% con otros trastornos psicológicos, el 9,82% con fibromialgia, el 6,44% con fatiga crónica, el 0,92% con sensibilidad química múltiple, el 38,96% con ansiedad, el 41,72% con depresión, el 28,53% con enfermedades neurológicas.

De los antecedentes familiares de segunda línea, el 20,25% manifestó tener algún familiar con enfermedades reumatológicas, el 3,99% con fatiga crónica, el 9,20% con otros trastornos psicológicos, el 16,87 con otras enfermedades neurológicas, el 4,29% con

fibromialgia, el 8,90% con ansiedad, el 12,27% con depresión y el 100% manifestó no tener o no estar seguro de tener algún familiar con sensibilidad química múltiple.

La tabla 8 muestra los factores predisponentes.

Tabla 8. Factores predisponentes

FACTORES PREDISPONETES		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
Edad al momento del diagnóstico, mediana (IQR)		46,50 (40-52)	57,00 (50-63)	<0,001**
Edad al inicio de los síntomas (referido por el paciente), mediana (IQR)		40,00 (33-47)	54,00 (48-62,50)	<0,001**
Raza	Indio americano o nativo de Alaska (n=15), %	3,54%	6,25%	0,253
	Blanco-Blanco/Caucásico Europeo (n=311), %	96,46%	93,75%	
Actividad física previa al diagnóstico	Si/ Un poco menos (n=211), %	63,13%	67,19%	0,454
	No (n=115), %	36,87%	32,81%	
Antecedente personal de dolor recurrente previo al diagnóstico	No / No lo recuerda (n=80), %	10,61%	46,09%	<0,001
	Si (n=246), %	89,39%	53,91%	
Embarazo de la progenitora sometido a situaciones de estrés intenso	No / No sabe / No está seguro (n=232), %	62,12%	85,16%	<0,001
	Si (n=94), %	37,88%	14,84%	
Antecedentes familiares de primera línea				
Fibromialgia	No/ No sabe (n=294), %	87,88%	93,75%	0,082
	Si (n=32), %	12,12%	6,25%	
Enfermedades reumatológicas	No/ No sabe (n=134), %	38,38%	45,31%	0,214
	Si (n=192), %	61,62%	54,69%	
Síndrome de fatiga crónica	No/ No sabe (n=305), %	89,90%	99,22%	0,001
	Si (n=21), %	10,10%	0,78%	
Sensibilidad química múltiple	No/ No sabe (n=323), %	98,48%	100,00%	0,282*
	Si (n=3), %	1,52%	0,00%	
Ansiedad	No/ No sabe (n=199), %	48,99%	79,69%	<0,001
	Si (n=127), %	51,01%	20,31%	
Depresión	No/ No sabe (n=190), %	47,47%	75,00%	<0,001

FACTORES PREDISPONENTES		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
	Si (n=136), %	52,53%	25,00%	
Otros trastornos psicológicos	No/ No sabe (n=280), % Si (n=46), %	82,83% 17,17%	90,63% 9,38%	0,048
Enfermedades neurológicas	No/ No sabe (n=233), % Si (n=93), %	63,64% 36,36%	83,59% 16,41%	<0,001
Antecedentes familiares de segunda línea				
Fibromialgia	No/ No sabe (n=312), % Si (n=14), %	94,44% 5,56%	97,66% 2,34%	0,162
Enfermedades reumatológicas	No/ No sabe (n=260), % Si (n=66), %	76,26% 23,74%	85,16% 14,84%	0,051
Síndrome de fatiga crónica	No/ No sabe (n=313), % Si (n=13), %	95,96% 4,04%	96,09% 3,91%	0,952
Sensibilidad química múltiple	No/ No sabe (n=326), %	100%	100%	NA
Ansiedad	No/ No sabe (n=297), % Si (n=29), %	86,87% 13,13%	97,66% 2,34%	<0,001
Depresión	No/ No sabe (n=286), % Si (n=40), %	84,85% 15,15%	92,19% 7,81%	0,049
Otros trastornos psicológicos	No/ No sabe (n=296), % Si (n=30), %	89,90% 10,10%	92,19% 7,81%	0,485
Enfermedades neurológicas	No/ No sabe (n=271), % Si (n=55), %	81,31% 18,69%	85,94% 14,06%	0,276

p valor: *Chi*², **Test exacto de Fisher*, ***U de Mann-Whitney*

Fuente: *elaboración propia*

6.1.3. Factores desencadenantes

Al indagar por el grado de exposición a los agentes químicos previo al diagnóstico, el 22,70% refirió haber tenido algún tipo de exposición a agentes químicos. Con relación al grado de exposición al estrés previo al diagnóstico, el 86,50% manifestó haber estado expuesto a cierto nivel de estrés.

Sobre el antecedente de estrés emocional agudo post traumático, el 61,35% manifestó haber presentado algún episodio previo al diagnóstico.

De los antecedentes personales previos al diagnóstico, el 4,91% reportó haber tenido algún antecedente de enfermedad laboral, el 10,12% refirió algún antecedente de infecciones graves (fiebre reumatológica, meningitis, etc.), el 1,53% tuvo antecedente de hepatitis C, el 62,88% refirió haber pasado por alguna intervención quirúrgica, el 29,75% presentó alergias, el 27,61% tuvo algún trauma físico de localización osteomuscular ocasionado por un accidente u otras causas, el 15,34% refirió haber tenido algún parto de riesgo y el 22,39% manifestó haber tenido algún aborto previo al diagnóstico.

Con relación a la comorbilidad 24 meses previos a la confirmación diagnóstica, el más frecuente fue el grupo CIE-10 factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud (uno o más diagnósticos: 95,28%) y el menos frecuente fue el grupo CIE-10 enfermedades del sistema nervioso (uno o más diagnósticos: 21,38%).

En los 12 meses previos a la confirmación diagnóstica, el más frecuente fue el grupo CIE-10 factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud (uno o más diagnósticos: 94,38%) y el menos frecuente fue el grupo CIE-10 enfermedades del sistema nervioso (uno o más diagnósticos: 24,38%). Por último, durante el año de la confirmación diagnóstica, el más frecuente fue el grupo CIE-10 enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo (uno o más diagnósticos: 100%) y el menos

frecuente fue el grupo CIE-10 enfermedades del sistema nervioso (uno o más diagnósticos: 28,00%).

La tabla 9 muestra los factores desencadenantes.

Tabla 9. Factores desencadenantes

FACTORES DESENCADENANTES		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
Grado de exposición a agentes químicos previo al diagnóstico	No (n=252), %	72,22%	85,16%	0,006
	Si (n=74), %	27,78%	14,84%	
Grado de exposición al estrés previo al diagnóstico	No (n=44), %	4,55%	27,34%	<0,001
	Si (n=282), %	95,45%	72,66%	
Antecedente de estrés emocional agudo post traumático previo al diagnóstico	No (n=126), %	20,71%	66,41%	<0,001
	Si (n=200), %	79,29%	33,59%	
Antecedentes personales previos al diagnóstico				
Enfermedad de origen laboral	No (n=310), %	93,43%	97,66%	0,085
	Si (n=16), %	6,57%	2,34%	
Infecciones graves (fiebre reumatológica, meningitis, ...)	No (n=293), %	87,37%	93,75%	0,062
	Si (n=33), %	12,63%	6,25%	
Hepatitis C	No (n=321), %	98,99%	97,66%	0,385*
	Si (n=5), %	1,01%	2,34%	
Antecedentes quirúrgicos	No (n=121), %	32,83%	43,75%	0,046
	Si (n=205), %	67,17%	56,25%	
Alergias (alimentarias, medicamentos, polen, polvo, sustancias químicas...)	No (n=229), %	63,64%	80,47%	0,001
	Si (n=97), %	36,36%	19,53%	
Trauma físico de localización osteomuscular ocasionado por accidente u otras causas	No (n=236), %	67,17%	80,47%	0,009
	Si (n=90), %	32,83%	19,53%	
Parto de riesgo	No / No aplica (n=276), %	82,32%	88,28%	0,145
	Si (n=50), %	17,68%	11,72%	
Aborto	No / No aplica (n=253), %	73,74%	83,59%	0,037

FACTORES DESENCADENANTES		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
Si (n=73), %		26,26%	16,41%	
Comorbilidad 24 meses previos a la confirmación diagnóstica		(n=192)	(n=126)	
Grupo CIE-10 trastornos mentales y del comportamiento	Cero diagnósticos (n=173), %	50,52%	60,32%	0,149
	Un diagnóstico (n=82), %	26,56%	24,60%	
	Dos o más diagnósticos (n=63), %	22,92%	15,08%	
Grupo CIE-10 enfermedades del sistema nervioso	Cero diagnósticos (n=250), %	75,52%	83,33%	0,176*
	Un diagnóstico (n=57), %	19,79%	15,08%	
	Dos o más diagnósticos (n=11), %	4,69%	1,59%	
Grupo CIE-10 enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo	Cero diagnósticos (n=141), %	45,83%	42,06%	0,633
	Un diagnóstico (n=51), %	16,67%	15,08%	
	Dos o más diagnósticos (n=126), %	37,50%	42,86%	
Grupo CIE-10 síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte	Cero diagnósticos (n=185), %	61,46%	53,17%	0,242
	Un diagnóstico (n=49), %	13,02%	19,05%	
	Dos o más diagnósticos (n=84), %	25,52%	27,78%	
Grupo CIE-10 factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud	Cero diagnósticos (n=15), %	2,60%	7,94%	0,100*
	Un diagnóstico (n=7), %	2,08%	2,38%	
	Dos o más diagnósticos (n=296), %	95,31%	89,68%	
Comorbilidad 12 meses previos a la confirmación diagnóstica		(n=193)	(n=127)	
Grupo CIE-10 trastornos mentales y del comportamiento	Cero diagnósticos (n=154), %	43,01%	55,91%	0,060
	Un diagnóstico (n=94), %	31,09%	26,77%	
	Dos o más diagnósticos (n=72), %	25,91%	17,32%	
Grupo CIE-10 enfermedades del sistema nervioso	Cero diagnósticos (n=242), %	70,47%	83,46%	0,025*

FACTORES DESENCADENANTES		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
Grupo CIE-10 enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo	Un diagnóstico (n=67), %	24,87%	14,96%	0,959
	Dos o más diagnósticos (n=11), %	4,66%	1,57%	
	Cero diagnósticos (n=110), %	34,20%	34,65%	
Grupo CIE-10 síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte	Un diagnóstico (n=61), %	18,65%	19,69%	0,008
	Dos o más diagnósticos (n=149), %	47,15%	45,67%	
	Cero diagnósticos (n=160), %	54,92%	42,52%	
Grupo CIE-10 factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud	Un diagnóstico (n=60), %	13,47%	26,77%	0,014
	Dos o más diagnósticos (n=100), %	31,61%	30,71%	
	Cero diagnósticos (n=18), %	2,59%	10,24%	
Comorbilidad durante el año de la confirmación diagnóstica		(n=197)	(n=128)	
Grupo CIE-10 trastornos mentales y del comportamiento	Cero diagnósticos (n=134), %	38,07%	46,09%	0,244
	Un diagnóstico (n=111), %	34,52%	33,59%	
	Dos o más diagnósticos (n=80), %	27,41%	20,31%	
Grupo CIE-10 enfermedades del sistema nervioso	Cero diagnósticos (n=234), %	64,47%	83,59%	0,001
	Un diagnóstico (n=74), %	28,93%	13,28%	
	Dos o más diagnósticos (n=17), %	6,60%	3,13%	
Grupo CIE-10 enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo	Cero diagnósticos (n=0), %	0,00%	0,00%	0,004
	Un diagnóstico (n=59), %	13,20%	25,78%	

FACTORES DESENCADENANTES		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
Grupo CIE-10 síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte	Dos o más diagnósticos (n=266), %	86,80%	74,22%	0,140
	Cero diagnósticos (n=125), %	41,62%	33,59%	
	Un diagnóstico (n=81), %	21,32%	30,47%	
Grupo CIE-10 factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud	Dos o más diagnósticos (n=119), %	37,06%	35,94%	0,018
	Cero diagnósticos (n=31), %	6,09%	14,84%	
	Un diagnóstico (n=16), %	4,06%	6,25%	
	Dos o más diagnósticos (n=278), %	89,85%	78,91%	

p valor: *Chi*², **Test exacto de Fisher*

Fuente: *elaboración propia*

6.1.4. Otras variables de interés

El 95,40% de la población fue de etnia no hispanico/latina y la mediana del tiempo estimado en años desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica fue de 2 años (IQR: 1-6).

Al indagar sobre el antecedente de dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración previo al diagnóstico, se encontró que el 68,10% de la población refirió haber tenido dolor crónico.

Al evaluar la prescripción farmacológica 24 meses previos a la confirmación diagnóstica, la prescripción más frecuente fue del grupo ATC antiinflamatorios (un fármaco o más: 15,08%) y la menos frecuente fue del grupo ATC relajantes musculares (un fármaco: 1,23%). A los 12 meses previos a la confirmación diagnóstica, la prescripción más frecuente fue del grupo ATC antiinflamatorios (un fármaco o más: 17,85%) y la menos

frecuente fue del grupo ATC corticoides sistémicos (un fármaco: 2,46%). Durante el año de la confirmación diagnóstica, la prescripción más frecuente fue del grupo ATC antiinflamatorios (un fármaco o más: 30,15%) y la menos frecuente fue del grupo ATC corticoides sistémicos (un fármaco o más: 3,38%).

En la tabla 10 se presentan los resultados de otras variables de interés.

Tabla 10. Otras variables de interés

OTRAS VARIABLES DE INTERÉS		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
Etnia	Hispanico/Latino (n=15), %	3,54%	6,25%	0,253
	No Hispanico/Latino (n=311), %	96,46%	93,75%	
Tiempo estimado en años desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica, mediana (IQR)		4 (2 - 8)	1 (0 - 2)	<0,001**
Antecedente personal de dolor crónico generalizado > 3 meses previo a la confirmación diagnóstica	No (n=104), %	3,03%	76,56%	<0,001
	Si (n=222), %	96,97%	23,44%	
Prescripción farmacológica 24 meses previos a la confirmación diagnóstica		(n=198)	(n=127)	
Analgésicos	0 fármacos (n=286), %	88,89%	86,61%	0,520*
	1 fármaco (n=29), %	7,58%	11,02%	
	2 o más fármacos (n=10), %	3,54%	2,36%	
Antiinflamatorios	0 fármacos (n=276), %	84,85%	85,04%	0,713
	1 fármaco (n=30), %	8,59%	10,24%	
	2 o más fármacos (n=19), %	6,57%	4,72%	
Ansiolítico	0 fármacos (n=284), %	86,87%	88,19%	0,624*
	1 fármaco (n=33), %	11,11%	8,66%	
	2 o más fármacos (n=8), %	2,02%	3,15%	
Hipnóticos/Sedantes	0 fármacos (n=311), %	94,44%	97,64%	0,167
	1 fármaco (n=14), %	5,56%	2,36%	
	2 o más fármacos (n=0), %	0,00%	0,00%	
Relajantes Musculares	0 fármacos (n=321), %	98,48%	99,21%	1,000*
	1 fármaco (n=4), %	1,52%	0,79%	
	2 o más fármacos (n=0), %	0,00%	0,00%	
Antiepilépticos	0 fármacos (n=314), %	95,96%	97,64%	0,757*
	1 fármaco (n=9), %	3,03%	2,36%	

OTRAS VARIABLES DE INTERÉS		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
	2 o más fármacos (n=2), %	1,01%	0,00%	
Antidepresivos	0 fármacos (n=291), %	87,88%	92,13%	0,228*
	1 fármaco (n=25), %	8,08%	7,09%	
	2 o más fármacos (n=9), %	4,04%	0,79%	
Corticoides Sistémicos	0 fármacos (n=319), %	97,98%	98,43%	1,000*
	1 fármaco (n=6), %	2,02%	1,57%	
	2 o más fármacos (n=0), %	0,00%	0,00%	
Prescripción farmacológica 12 meses previos a la confirmación diagnóstica		(n=198)	(n=127)	
Analgésicos	0 fármacos (n=288), %	88,38%	88,98%	0,022
	1 fármaco (n=21), %	4,55%	9,45%	
	2 o más fármacos (n=16), %	7,07%	1,57%	
Antiinflamatorios	0 fármacos (n=267), %	83,84%	79,53%	0,419
	1 fármaco (n=39), %	10,10%	14,96%	
	2 o más fármacos (n=19), %	6,06%	5,51%	
Ansiolítico	0 fármacos (n=275), %	83,84%	85,83%	0,784*
	1 fármaco (n=43), %	14,14%	11,81%	
	2 o más fármacos (n=7), %	2,02%	2,36%	
Hipnóticos/Sedantes	0 fármacos (n=308), %	93,94%	96,06%	0,760*
	1 fármaco (n=16), %	5,56%	3,94%	
	2 o más fármacos (n=1), %	0,51%	0,00%	
Relajantes Musculares	0 fármacos (n=316), %	96,46%	98,43%	0,491*
	1 fármaco (n=9), %	3,54%	1,57%	
	2 o más fármacos (n=0), %	0,00%	0,00%	
Antiepilépticos	0 fármacos (n=310), %	93,43%	98,43%	0,072*
	1 fármaco (n=13), %	5,56%	1,57%	
	2 o más fármacos (n=2), %	1,01%	0,00%	
Antidepresivos	0 fármacos (n=286), %	84,85%	92,91%	0,057
	1 fármaco (n=24), %	8,59%	5,51%	
	2 o más fármacos (n=15), %	6,57%	1,57%	
Corticoides Sistémicos	0 fármacos (n=317), %	98,48%	96,06%	0,270*
	1 fármaco (n=8), %	1,52%	3,94%	
	2 o más fármacos (n=0), %	0,00%	0,00%	
Prescripción farmacológica en el año de la confirmación diagnóstica		(n=198)	(n=127)	
Analgésicos	0 fármacos (n=247), %	77,78%	73,23%	0,052

OTRAS VARIABLES DE INTERÉS		Pacientes con FM (n=198)	Pacientes Sin FM (n=128)	p valor
	1 fármaco (n=54), %	13,13%	22,05%	
	2 o más fármacos (n=24), %	9,09%	4,72%	
Antiinflamatorios	0 fármacos (n=227), %	75,76%	60,63%	0,014
	1 fármaco (n=64), %	16,16%	25,20%	
	2 o más fármacos (n=34), %	8,08%	14,17%	
Ansiolítico	0 fármacos (n=261), %	76,77%	85,83%	0,086*
	1 fármaco (n=55), %	19,19%	13,39%	
	2 o más fármacos (n=9), %	4,04%	0,79%	
Hipnóticos/Sedantes	0 fármacos (n=305), %	92,93%	95,28%	0,390
	1 fármaco (n=20), %	7,07%	4,72%	
	2 o más fármacos (n=0), %	0,00%	0,00%	
Relajantes Musculares	0 fármacos (n=314), %	95,45%	98,43%	0,401*
	1 fármaco (n=10), %	4,04%	1,57%	
	2 o más fármacos (n=1), %	0,51%	0,00%	
Antiepilépticos	0 fármacos (n=296), %	87,88%	96,06%	0,026*
	1 fármaco (n=26), %	10,61%	3,94%	
	2 o más fármacos (n=3), %	1,52%	0,00%	
Antidepresivos	0 fármacos (n=255), %	70,71%	90,55%	<0,001
	1 fármaco (n=43), %	18,18%	5,51%	
	2 o más fármacos (n=27), %	11,11%	3,94%	
Corticoides Sistémicos	0 fármacos (n=302), %	93,94%	91,34%	0,566*
	1 fármaco (n=20), %	5,56%	7,09%	
	2 o más fármacos (n=3), %	0,51%	1,57%	

*p valor: Chi2, *Test exacto de Fisher, **U de Mann-Whitney*

Fuente: *elaboración propia*

6.2. Objetivo 2: Establecer el modelo predictivo del riesgo de padecer fibromialgia.

6.2.1. Regresión logística de los factores predisponentes relacionados con el riesgo de padecer fibromialgia

La regresión logística inició con todas las variables que en el análisis bivariado tuvieron una p valor $<0,20$ y mediante el método backward, se retuvieron en el modelo múltiple las variables con una p valor $<0,20$ (modelo 1P). Este modelo tuvo un LR $\chi^2(8) = 171,41$; $p < 0.001$; Pseudo R²: 39,24%; Log likelihood = -132,69 (n° observaciones: 326). Teniendo en cuenta los resultados del análisis exploratorio, se decidió realizar un análisis adicional en el que no se tuvo en cuenta la inclusión de los antecedentes familiares de segunda línea (modelo 2P). Este modelo tuvo un LR $\chi^2(7) = 166,79$; $p < 0,001$; Pseudo R²: 38,18%; Log likelihood = -135,00 (n° observaciones: 326).

La tabla 11 muestra los parámetros estadísticos de las regresiones logísticas múltiples para los factores predisponentes asociados a la fibromialgia.

Tabla 11. Parámetros estadísticos de las regresiones logísticas múltiples para los factores predisponentes relacionados con el riesgo de padecer fibromialgia ($p < 0,20$)

Variables	Modelo 1P - Factores predisponentes						Modelo 2P - Factores predisponentes					
	Odds Ratio	IC 95% Inf	IC 95% Sup	EE	P>z		Odds Ratio	IC 95% Inf	IC 95% Sup	EE	P>z	
Edad al momento del diagnóstico	1,08	0,98	1,18	0,05	0,105		1,07	0,98	1,17	0,05	0,128	
Edad al inicio de los síntomas (referido por el paciente)	0,86	0,79	0,93	0,04	<0,001		0,86	0,79	0,93	0,04	<0,001	
Antecedente personal de dolor recurrente previo al diagnóstico	5,66	2,70	11,85	2,13	<0,001		5,77	2,77	11,98	2,15	<0,001	
Embarazo de la progenitora sometido a situaciones de estrés intenso	3,25	1,52	6,94	1,26	0,002		3,54	1,68	7,44	1,34	0,001	
Antecedente familiar de primera línea de síndrome de fatiga crónica (SFC)	6,57	0,78	55,70	7,17	0,084		5,74	0,68	48,27	6,24	0,108	
Antecedente familiar de primera línea de enfermedades neurológicas	2,90	1,41	5,95	1,06	0,004		2,85	1,40	5,82	1,04	0,004	
Antecedente familiar de primera línea de depresión	1,75	0,93	3,29	0,56	0,084		1,90	1,02	3,53	0,60	0,043	
Antecedente familiar de segunda línea de ansiedad	3,81	1,00	14,59	2,61	0,051							
Constante	5,83	1,08	31,40	5,01	0,040		6,50	1,21	34,98	5,58	0,029	

Fuente: elaboración propia

6.2.2. Regresión logística de los factores desencadenantes relacionados con el riesgo de padecer fibromialgia

Las variables de comorbilidad fueron medidas en tres tiempos distintos, por lo que se propusieron tres modelos. El primer modelo (modelo 1D) incluyó los grupos CIE-10 veinticuatro meses previos a la confirmación diagnóstica y las demás variables que en el análisis bivariado tuvieron una p valor $<0,20$ y mediante el método backward, se retuvieron en el modelo múltiple las variables con una p valor $<0,20$. Este modelo tuvo un LR $\chi^2(7) = 92,49$; $p <0,001$; Pseudo R²: 21,66%; Log likelihood = -167,27 (n° observaciones: 318).

El segundo modelo (modelo 2D) incluyó los grupos CIE-10 doce meses previos a la confirmación diagnóstica y las demás variables que en el análisis bivariado tuvieron una p valor $<0,20$ y mediante el método backward, se retuvieron en el modelo múltiple las variables con una p valor $<0,20$. Este modelo tuvo un LR $\chi^2(10) = 107,02$; $p <0,001$; Pseudo R²: 24,89%; Log likelihood = -161,44 (n° observaciones: 320).

El tercer modelo (modelo 3D) estuvo integrado por los grupos CIE-10 durante el año de la confirmación diagnóstica y las demás variables que en el análisis bivariado tuvieron una p valor $<0,20$ y mediante el método backward, se retuvieron en el modelo múltiple las variables con una p valor $<0,20$. Este modelo tuvo un LR $\chi^2(9) = 113,68$; $p <0,001$; Pseudo R²: 26,09%; Log likelihood = -161,05 (n° observaciones: 325).

Adicionalmente, teniendo en cuenta los resultados del análisis exploratorio de las variables antecedentes personales, se decidió generar otros modelos en los que se excluyeron estas variables por su escasa aportación a los modelos. Resultado de esto, se obtuvo el modelo 4D, que incluyó las mismas variables del modelo 1D excepto las

variables “antecedentes personales”. Este modelo tuvo un LR $\chi^2(5) = 86,88$; $p < 0,001$; Pseudo R2: 20,34%; Log likelihood = -170,08 (nº observaciones: 318).

El modelo 5D, que incluyó las mismas variables del modelo 2D excepto las variables “antecedentes personales”. Este modelo tuvo un LR $\chi^2(7) = 100,96$; $p < 0,001$; Pseudo R2: 23,48%; Log likelihood = -164,47 (nº observaciones: 320).

Por último, el modelo 6D, que incluyó las mismas variables del modelo 3D excepto las variables “antecedentes personales”. Este modelo tuvo un LR $\chi^2(7) = 110,02$; $p < 0,001$; Pseudo R2: 25,25%; Log likelihood = -162,88 (nº observaciones: 325).

La tabla 12 muestra los parámetros estadísticos de las regresiones logísticas múltiples para los factores desencadenantes asociados a la fibromialgia.

Tabla 12. Parámetros estadísticos de las regresiones logísticas múltiples para los factores desencadenantes relacionados con el riesgo de padecer fibromialgia ($p < 0,20$)

Variables	Odds Ratio	IC 95% Inf	IC 95% Sup	EE	P>z
Modelo 1D - Factores desencadenantes					
Grado de exposición a agentes químicos previo al diagnóstico	1,56	0,79	3,07	0,54	0,199
Grado de exposición al estrés previo al diagnóstico	3,25	1,35	7,80	1,45	0,008
Antecedente de estrés emocional agudo post traumático previo al diagnóstico	5,62	3,22	9,80	1,60	<0,001
Grupo CIE-10: Enfermedades del sistema nervioso 24m previos al diagnóstico	1,85	1,05	3,27	0,54	0,034
Antecedente personal previo al diagnóstico de enfermedad de origen laboral	3,87	0,90	16,58	2,87	0,068
Antecedente personal previo al diagnóstico de infecciones graves (fiebre reumatológica, meningitis, ...)	2,05	0,81	5,18	0,97	0,128
Antecedente personal previo al diagnóstico de alergias	1,59	0,86	2,91	0,49	0,137
Constante	0,12	0,05	0,29	0,05	<0,001

Variables	Odds Ratio	IC 95% Inf	IC 95% Sup	EE	P>z
Modelo 2D - Factores desencadenantes					
Grado de exposición a agentes químicos previo al diagnóstico	1,68	0,84	3,36	0,59	0,142
Grado de exposición al estrés previo al diagnóstico	3,79	1,56	9,22	1,72	0,003
Antecedente de estrés emocional agudo post traumático previo al diagnóstico	5,11	2,89	9,01	1,48	<0,001
Grupo CIE-10: Trastornos mentales y del comportamiento 12m previos al diagnóstico	1,51	1,02	2,23	0,30	0,039
Grupo CIE-10: Enfermedades del sistema nervioso 12m previos al diagnóstico	2,27	1,25	4,15	0,70	0,007
Grupo CIE-10: Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte 12m previos al diagnóstico	0,63	0,44	0,90	0,11	0,011
Grupo CIE-10: Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud 12m previos al diagnóstico	1,85	1,06	3,23	0,53	0,031
Antecedente personal previo al diagnóstico de enfermedad de origen laboral	2,73	0,62	12,04	2,07	0,186
Antecedente personal previo al diagnóstico de infecciones graves (fiebre reumatológica, meningitis, ...)	2,11	0,82	5,43	1,02	0,122
Antecedente personal previo al diagnóstico de abortos	1,55	0,80	3,03	0,53	0,194
Constante	0,04	0,01	0,16	0,03	<0,001
Modelo 3D - Factores desencadenantes					
Antecedente de estrés emocional agudo post traumático previo al diagnóstico	5,63	3,18	9,99	1,65	<0,001
Grado de exposición al estrés previo al diagnóstico	3,79	1,57	9,16	1,71	0,003
Grupo CIE-10: Enfermedades del sistema nervioso durante el año de confirmación diagnóstica	2,58	1,48	4,50	0,73	0,001
Grupo CIE-10: Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo durante el año de confirmación diagnóstica	2,00	0,97	4,13	0,74	0,062
Grupo CIE-10: Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte durante el año de confirmación diagnóstica	0,70	0,50	0,98	0,12	0,038
Grupo CIE-10: Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud durante el año de confirmación diagnóstica	1,86	1,19	2,90	0,42	0,006
Antecedente personal previo al diagnóstico de enfermedad de origen laboral	2,91	0,64	13,31	2,26	0,168

Variables	Odds Ratio	IC 95% Inf	IC 95% Sup	EE	P>z
Antecedente personal previo al diagnóstico de infecciones graves (fiebre reumatológica, meningitis, ...)	1,95	0,77	4,96	0,93	0,162
Antecedente personal previo al diagnóstico de alergias	1,56	0,84	2,89	0,49	0,162
Constante	0,01	0,00	0,08	0,01	<0,001
Modelo 4D - Factores desencadenantes					
Grado de exposición a agentes químicos previo al diagnóstico	1,86	0,96	3,62	0,63	0,067
Grado de exposición al estrés previo al diagnóstico	3,30	1,40	7,80	1,45	0,007
Antecedente de estrés emocional agudo post traumático previo al diagnóstico	5,60	3,24	9,69	1,57	<0,001
Grupo CIE-10: Enfermedades del sistema nervioso 24m previos al diagnóstico	1,86	1,06	3,23	0,53	0,029
Grupo CIE-10: Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud 24m previos al diagnóstico	1,61	0,86	3,03	0,52	0,140
Constante	0,06	0,01	0,27	0,05	<0,001
Modelo 5D - Factores desencadenantes					
Grado de exposición a agentes químicos previo al diagnóstico	1,74	0,88	3,45	0,61	0,113
Grado de exposición al estrés previo al diagnóstico	3,69	1,55	8,79	1,63	0,003
Antecedente de estrés emocional agudo post traumático previo al diagnóstico	5,28	3,01	9,26	1,51	<0,001
Grupo CIE-10: Trastornos mentales y del comportamiento 12m previos al diagnóstico	1,55	1,05	2,29	0,31	0,027
Grupo CIE-10: Enfermedades del sistema nervioso 12m previos al diagnóstico	2,22	1,22	4,05	0,68	0,009
Grupo CIE-10: Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte 12m previos al diagnóstico	0,64	0,45	0,91	0,11	0,012
Grupo CIE-10: Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud 12m previos al diagnóstico	1,88	1,07	3,33	0,55	0,029
Constante	0,05	0,01	0,18	0,03	0,000
Modelo 6D - Factores desencadenantes					
Antecedente de estrés emocional agudo post traumático previo al diagnóstico	5,71	3,24	10,05	1,65	<0,001
Grado de exposición al estrés previo al diagnóstico	3,82	1,60	9,15	1,70	0,003

Variables	Odds Ratio	IC 95% Inf	IC 95% Sup	EE	P>z
Grupo CIE-10: Enfermedades del sistema nervioso durante el año de confirmación diagnóstica	2,55	1,47	4,40	0,71	0,001
Grupo CIE-10: Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo durante el año de confirmación diagnóstica	2,07	1,01	4,26	0,76	0,047
Grupo CIE-10: Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte durante el año de confirmación diagnóstica	0,71	0,51	0,99	0,12	0,042
Grupo CIE-10: Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud durante el año de confirmación diagnóstica	1,92	1,23	2,99	0,43	0,004
Grado de exposición a agentes químicos previo al diagnóstico	1,66	0,83	3,34	0,59	0,153
Constante	0,01	0,00	0,08	0,01	0,000

IC 95% Inf: Intervalo de confianza inferior; IC 95% Sup: Intervalo de confianza superior; EE: Error estándar

Fuente: *elaboración propia*

6.2.3. Regresión logística de otras variables de interés relacionadas con el riesgo de padecer fibromialgia

Las variables de prescripción farmacológica fueron medidas en tres tiempos distintos, por lo que se propusieron tres modelos. El primer modelo (modelo 1A) incluyó los grupos ATC 24 meses previos a la confirmación diagnóstica y las demás variables que en el análisis bivariado tuvieron una p valor <0,20 y mediante el método backward, se retuvieron en el modelo múltiple las variables con una p valor <0,20. Este modelo tuvo un LR $\chi^2(2) = 229,26$; $p < 0,001$; Pseudo R²: 52,71%; Log likelihood = -102,83 (n° observaciones: 325).

El segundo modelo (modelo 2A) incluyó los grupos ATC 12 meses previos a la confirmación diagnóstica y las demás variables que en el análisis bivariado tuvieron una

p valor <0,20 y mediante el método backward, se retuvieron en el modelo múltiple las variables con una p valor <0,20. Este modelo tuvo un LR $\chi^2(3) = 234,76$; $p < 0,001$; Pseudo R2: 53,98%; Log likelihood = -100.07 (nº observaciones: 325).

El tercer modelo (modelo 3A) incluyó los grupos ATC durante el año de la confirmación diagnóstica y las demás variables que en el análisis bivariado tuvieron una p valor <0,20 y mediante el método backward, se retuvieron en el modelo múltiple las variables con una p valor <0,20. Este modelo tuvo un LR $\chi^2(5) = 263,65$; $p < 0,001$; Pseudo R2: 60,62%; Log likelihood = -85,63 (nº observaciones: 325).

La tabla 13 muestra los parámetros estadísticos de las regresiones logísticas múltiples para otras variables de interés asociadas a la fibromialgia.

Tabla 13. Parámetros estadísticos de las regresiones logísticas múltiples para otras variables de interés relacionadas con el riesgo de padecer fibromialgia ($p < 0,20$)

Variables	Odds Ratio	IC 95% Inf	IC 95% Sup	EE	P>z
Modelo 1A - Otras variables de interés					
Tiempo estimado en años desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica	1,19	1,08	1,32	0,06	<0,001
Antecedente personal de dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración previo a la confirmación diagnóstica	90,73	34,76	236,79	44,41	<0,001
Constante	0,03	0,01	0,09	0,02	<0,001
Modelo 2A - Otras variables de interés					
Tiempo estimado en años desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica	1,19	1,08	1,32	0,06	0,001
Antecedente personal de dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración previo a la confirmación diagnóstica	102,31	37,15	281,76	52,88	<0,001
Grupo ATC antidepresivos 12 meses previos a la confirmación diagnóstica	2,93	1,06	8,09	1,52	0,038
Constante	0,03	0,01	0,08	0,01	<0,001

Variables	Odds Ratio	IC 95% Inf	IC 95% Sup	EE	P>z
Modelo 3A - Otras variables de interés					
Tiempo estimado en años desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica	1,17	1,06	1,30	0,06	0,003
Antecedente personal de dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración previo a la confirmación diagnóstica	157,31	48,68	508,31	94,14	<0,001
Grupo ATC antidepresivos durante el año de la confirmación diagnóstica	4,78	1,93	11,82	2,21	0,001
Grupo ATC antiinflamatorios durante el año de la confirmación diagnóstica	0,25	0,14	0,45	0,08	<0,001
Grupo ATC antiepilépticos durante el año de la confirmación diagnóstica	4,47	0,87	23,09	3,74	0,074
Constante	0,03	0,01	0,09	0,02	<0,001

Fuente: *elaboración propia*

6.2.4. Regresión logística multivariante final de los factores predisponentes, desencadenantes y otras variables de interés relacionadas con el riesgo de padecer fibromialgia

Teniendo en cuenta los modelos propuestos por cada factor de análisis, se construyeron 12 modelos predictivos de la fibromialgia.

La regresión logística multivariante final de cada modelo comenzó con todas las variables que en las regresiones logísticas de cada factor (predisponente, desencadenante, otras variables de interés asociadas a la fibromialgia) tuvieron una p valor <0,20 y mediante el método backward, se retuvieron las variables con una p valor <0,05.

La tabla 14 muestra la construcción de cada modelo y sus respectivos parámetros estadísticos resumen.

Tabla 14. Construcción de los modelos predictivos de la fibromialgia y parámetros estadísticos resumen

	RL Factores Predisponentes	RL Factores Desencadenantes	RL Otras variables de Interés	Parámetros estadísticos resumen de la RL multivariante (Modelo predictivo FM)
Modelo predictivo FM 1	Modelo 1P Todos AF	Modelo 1D <24m CIE-10	Modelo 1A <24m ATC	LR chi2(7) = 312,03; p <0,001; Pseudo R2: 73,07%; Log likelihood = -57,50 (nº observaciones: 318)
Modelo predictivo FM 2	Modelo 2P Menos AF2	Modelo 1D <24m CIE-10	Modelo 1A <24m ATC	LR chi2(7) = 312,03; p <0,001; Pseudo R2: 73,07%; Log likelihood = -57,50 (nº observaciones: 318)
Modelo predictivo FM 3	Modelo 1P Todos AF	Modelo 2D <12m CIE-10	Modelo 2A <12m ATC	LR chi2(10) = 327,93; p <0,001; Pseudo R2: 76,61%; Log likelihood = - 50,06 (nº observaciones: 319)
Modelo predictivo FM 4	Modelo 2P Menos AF2	Modelo 2D <12m CIE-10	Modelo 2A <12m ATC	LR chi2(10) = 327,93; p <0,001; Pseudo R2: 76,61%; Log likelihood = - 50,06 (nº observaciones: 319)
Modelo predictivo FM 5	Modelo 1P Todos AF	Modelo 3D cero CIE-10	Modelo 3A cero ATC	LR chi2(11) = 342,08; p <0,001; Pseudo R2: 78,84%; Log likelihood = -45,92 (nº observaciones: 324)
Modelo predictivo FM 6	Modelo 2P Menos AF2	Modelo 3D cero CIE-10	Modelo 3A cero ATC	LR chi2(11) = 342,08; p <0,001; Pseudo R2: 78,84%; Log likelihood = -45,92 (nº observaciones: 324)
Modelo predictivo FM 7	Modelo 1P Todos AF	Modelo 4D <24m, menos AP	Modelo 1A <24m ATC	LR chi2(6) = 305,09; p <0,001; Pseudo R2: 71,44%; Log likelihood = - 60,98 (nº observaciones: 318)
Modelo predictivo FM 8	Modelo 2P Menos AF2	Modelo 4D <24m, menos AP	Modelo 1A <24m ATC	LR chi2(6) = 305,09; p <0,001; Pseudo R2: 71,44%; Log likelihood = - 60,98 (nº observaciones: 318)
Modelo predictivo FM 9	Modelo 1P Todos AF	Modelo 5D <12m, menos AP	Modelo 2A <12m ATC	LR chi2(10) = 327,93; p <0,001; Pseudo R2: 76,61%; Log likelihood = - 50,06 (nº observaciones: 319)
Modelo predictivo FM 10	Modelo 2P Menos AF2	Modelo 5D <12m, menos AP	Modelo 2A <12m ATC	LR chi2(10) = 327,93; p <0,001; Pseudo R2: 76,61%; Log likelihood = - 50,06 (nº observaciones: 319)

	RL Factores Predisponentes	RL Factores Desencadenantes	RL Otras variables de Interés	Parámetros estadísticos resumen de la RL multivariante (Modelo predictivo FM)
Modelo predictivo FM 11	Modelo 1P Todos AF	Modelo 6D cero, menos AP	Modelo 3A cero ATC	LR chi2(10) = 336,73; p <0,001; Pseudo R2: 77,60%; Log likelihood = -48,59 (nº observaciones: 324)
Modelo predictivo FM 12	Modelo 2P Menos AF2	Modelo 6D cero, menos AP	Modelo 3A cero ATC	LR chi2(10) = 336,73; p <0,001; Pseudo R2: 77,60%; Log likelihood = -48,59 (nº observaciones: 324)

Fuente: *elaboración propia*

6.2.5. Diagnóstico de la regresión: Bondad de ajuste y características predictivas de los modelos 1-12

La prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow mostró que todos los modelos predictivos se ajustaron adecuadamente a la muestra, siendo los modelos predictivos 11 y 12 los mejores ajustados.

Por su parte, el Log-Lik Full Model o logaritmo de la verosimilitud en todos los modelos fue significativamente mayor que el Log-lik Intercept Only, lo que demostró que las variables independientes incluidas en los modelos tuvieron un efecto sobre la variable dependiente.

Esto se reafirmó al comparar las medidas de verosimilitud mediante el LR test (test de la razón de la verosimilitud) y su p valor (Prob >LR), que indicó que al menos uno de los coeficientes fue significativamente distinto de cero.

En cuanto al Pseudo R o McFadden's R2, los modelos mostraron una capacidad explicativa superior al 71,60%. Al ajustar el estadístico, todos los modelos presentaron

una reducción en la capacidad explicativa, aun así, sus valores fueron adecuados y se situaron por encima del 68,40%.

El estadístico AIC (Akaike Information Criteria) con menor valor lo obtuvo los modelos 5-6, seguido de los modelos 11-12.

El estadístico BIC' (Bayesian Information Criteria) con el valor más negativo lo obtuvo los modelos 1-2 seguidos de los modelos 11-12.

La comparación de los modelos permitió identificar a los modelos 11 y 12 como los mejores, siendo el modelo 12 el más parsimonioso.

Por su parte, el análisis de clasificación o características predictivas de los modelos con los puntos de corte 0,5 – 0,6 y 0,7, mostró que el punto de corte 0,5 tuvo un mejor poder de discriminación, identificando los pacientes que realmente tuvieron la enfermedad de los que no la tuvieron.

En la tabla 15 se muestra el resumen de los parámetros estadísticos de bondad de ajuste y las características predictivas de los modelos de regresión.

Tabla 15. Bondad de ajuste y características predictivas de los modelos 1-12

Parámetros estadísticos	Modelo 1 y 2	Modelo 3 y 4	Modelo 5 y 6	Modelo 7 y 8	Modelo 9 y 10	Modelo 11 y 12
Número de predictores	7	10	11	6	10	10
Bondad de ajuste						
Hosmer-Lemeshow	nº observaciones: 326; grupos: 10; chi2 (8) = 7,96; p=0,438	nº observaciones: 320; grupos: 10; chi2 (8) = 13,21; p=0,105	nº observaciones: 324; grupos: 10; chi2 (8) = 8,02; p=0,4315	nº observaciones: 326; grupos: 10; chi2 (8) = 9,79; p=0,2803	nº observaciones: 320; grupos: 10; chi2 (8) = 13,21; p=0,1047	nº observaciones: 324; grupos: 10; chi2 (8) = 6,50; p=0,5918
Log-Lik Intercept Only	-218,392	-214,952	-216,958	-218,392	-214,952	-216,958

Parámetros estadísticos	Modelo 1 y 2	Modelo 3 y 4	Modelo 5 y 6	Modelo 7 y 8	Modelo 9 y 10	Modelo 11 y 12
Log-Lik Full Model	-58,541	-50,075	-45,917	-62,083	-50,075	-48,593
LR (nº), Prob > LR	LR (7): 319,701; p <0,001	LR (10): 329,753; p <0,001	LR (11): 342,083; p <0,001	LR (6): 312,617; p <0,001	LR (10): 329,753; p <0,001	LR (10): 336,731; p <0,001
Pseudo R o McFadden's R2	0,732	0,767	0,788	0,716	0,767	0,776
McFadden's R2 ajustado	0,695	0,716	0,733	0,684	0,716	0,725
AIC (Akaike Information Criteria)	133,083	122,151	115,833	138,167	122,151	119,185
BIC' (Bayesian Information Criteria)	-279,192	-272,07	-278,494	-277,896	-272,07	-278,923

Características predictivas con punto de corte 0,5

Área bajo la curva ROC	0,9799	0,9844	0,987	0,9775	0,9844	0,9864
Sensibilidad	94,44%	94,82%	95,94%	95,45%	94,82%	95,94%
Especificidad	89,06%	91,34%	92,91%	88,28%	91,34%	91,34%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	93,03%	94,33%	95,45%	92,65%	94,33%	94,50%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	91,20%	92,06%	93,65%	92,62%	92,06%	93,55%
Falsos positivos para pacientes que verdaderamente no tuvieron FM	10,94%	8,66%	7,09%	11,72%	8,66%	8,66%
Falsos negativos para pacientes que verdaderamente tuvieron FM	5,56%	5,18%	4,06%	4,55%	5,18%	4,06%
Falsos positivos para pacientes clasificados como caso positivo	6,97%	5,67%	4,55%	7,35%	5,67%	5,50%

Parámetros estadísticos	Modelo 1 y 2	Modelo 3 y 4	Modelo 5 y 6	Modelo 7 y 8	Modelo 9 y 10	Modelo 11 y 12
Falsos negativos para pacientes clasificados como caso negativo	8,80%	7,94%	6,35%	7,38%	7,94%	6,45%
Correctamente clasificados	92,33%	93,44%	94,75%	92,64%	93,44%	94,14%

Características predictivas con punto de corte 0,6

Sensibilidad	93,94%	92,75%	94,42%	93,94%	92,75%	93,91%
Especificidad	92,97%	92,91%	94,49%	91,41%	92,91%	94,49%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	95,38%	95,21%	96,37%	94,42%	95,21%	96,35%
Valor Predictivo Negativo (VPN)	90,84%	89,39%	91,60%	90,70%	89,39%	90,91%
Falsos positivos para pacientes que verdaderamente no tuvieron FM	7,03%	7,09%	5,51%	8,59%	7,09%	5,51%
Falsos negativos para pacientes que verdaderamente tuvieron FM	6,06%	7,25%	5,58%	6,06%	7,25%	6,09%
Falsos positivos para pacientes clasificados como caso positivo	4,62%	4,79%	3,63%	5,58%	4,79%	3,65%
Falsos negativos para pacientes clasificados como caso negativo	9,16%	10,61%	8,40%	9,30%	10,61%	9,09%
Correctamente clasificados	93,56%	92,81%	94,44%	92,94%	92,81%	94,14%

Características predictivas con punto de corte 0,7

Sensibilidad	92,42%	92,23%	93,40%	92,93%	92,23%	92,89%
Especificidad	95,31%	96,06%	95,28%	93,75%	96,06%	94,49%
Valor Predictivo Positivo (VPP)	96,83%	97,27%	96,84%	95,83%	97,27%	96,32%

Parámetros estadísticos	Modelo 1 y 2	Modelo 3 y 4	Modelo 5 y 6	Modelo 7 y 8	Modelo 9 y 10	Modelo 11 y 12
Valor Predictivo Negativo (VPN)	89,05%	89,05%	90,30%	89,55%	89,05%	89,55%
Falsos positivos para pacientes que verdaderamente no tuvieron FM	4,69%	3,94%	4,72%	6,25%	3,94%	5,51%
Falsos negativos para pacientes que verdaderamente tuvieron FM	7,58%	7,77%	6,60%	7,07%	7,77%	7,11%
Falsos positivos para pacientes clasificados como caso positivo	3,17%	2,73%	3,16%	4,17%	2,73%	3,68%
Falsos negativos para pacientes clasificados como caso negativo	10,95%	10,95%	9,70%	10,45%	10,95%	10,45%
Correctamente clasificados	93,56%	93,75%	94,14%	93,25%	93,75%	93,52%

Fuente: *elaboración propia*

6.3. Objetivo 3: Validar el modelo y crear una fórmula predictiva (calculadora de riesgo) capaz de cuantificar el riesgo de padecer la fibromialgia.

6.3.1. Validación Bootstrap a partir de los modelos preespecificados 1-12

Se hizo la validación interna de todos los modelos predictivos y en cada uno de ellos, el modelo preespecificado incluyó todas las variables que integraron las regresiones logísticas múltiples de los factores predisponentes, desencadenantes y otras variables de interés.

Después de la regresión logística, se hizo la validación de los modelos preespecificados mediante el rendimiento aparente (apparent performance) y el rendimiento ajustado por muestras Bootstrap (Bootstrap performance -optimism adjusted).

El rendimiento global evaluado mediante el estadístico Brier Scaled fue superior a 79,90% en todos los modelos preespecificados, siendo superior el del modelo 5 (86,2%), seguido de los modelos 6 (86,1%), 11 (84,8%) y 12 (84,8%) respectivamente. Al ajustar por muestras Bootstrap, el estadístico Brier Scaled fue superior a 73,50% en todos los modelos preespecificados, siendo los modelos 6 y 12 quienes presentaron predicciones más cercanas a los resultados reales.

La discriminación medida mediante el estadístico C-statistic mostró que todos los modelos preespecificados tuvieron una gran capacidad de discriminación para diferenciar entre los pacientes con y sin fibromialgia, siendo mayor el poder de discriminación de los modelos 5 (0,991), 6 (0,991), 11 (0,990) y 12 (0,990). Al ajustar por muestras Bootstrap, el estadístico C-statistic fue superior a 0,971 en todos los modelos preespecificados, siendo los modelos 5, 6, 11 y 12 los que tuvieron una mejor capacidad de discriminación (0,977).

En cuanto a la calibración, considerando que los parámetros estadísticos E:O y Slope son ideales cuando su valor es igual a 1 y el CITL es ideal cuando su valor es igual a 0, todos los modelos preespecificados mostraron estimaciones adecuadas en el rendimiento aparente. Al ajustar por muestras Bootstrap, todos los parámetros estadísticos se redujeron respecto a los valores obtenidos en el rendimiento aparente, aun así, los valores del estadístico E:O cercanos a la unidad demostraron la adecuada calibración de los modelos.

Por último, la estimación del factor de ajuste o corrección (Shrinkage factors) medido a través del estadístico Heuristic Shrinkage, mostró un buen ajuste en las muestras

Bootstrap, siendo superior el ajuste del modelo 8 (0,956), seguido de los modelos 7, 10, 12 y 9 y el estadístico Bootstrap Shrinkage fue superior en el modelo 8 (0,812).

La tabla 16 muestra los parámetros estadísticos de validación de los modelos preespecificados 1-12.

Tabla 16. Parámetros estadísticos de validación Bootstrap de los modelos preespecificados 1-12

Estadístico	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6	Modelo 7	Modelo 8	Modelo 9	Modelo 10	Modelo 11	Modelo 12	
Modelos Preespecificados (50 Bootstrap sampling)			2 bootstrap samples not converged	1 bootstrap samples not converged	2 bootstrap samples not converged	2 bootstrap samples not converged			2 bootstrap samples not converged	1 bootstrap samples not converged	2 bootstrap samples not converged	3 bootstrap samples not converged	
Apparent performance													
Overall	Brier scaled	80,30%	80,20%	82,90%	82,80%	86,20%	86,10%	79,80%	79,70%	82,50%	82,30%	84,80%	84,60%
Discrimination	C-Statistic	0,982 (IC 95%: 0,971 - 0,994)	0,982 (IC 95%: 0,971 - 0,994)	0,987 (IC 95%: 0,978 - 0,996)	0,987 (IC 95%: 0,977 - 0,996)	0,991 (IC 95%: 0,984 - 0,999)	0,991 (IC 95%: 0,984 - 0,998)	0,982 (IC 95%: 0,970 - 0,993)	0,981 (IC 95%: 0,969 - 0,993)	0,986 (IC 95%: 0,977 - 0,996)	0,986 (IC 95%: 0,976 - 0,996)	0,990 (IC 95%: 0,982 - 0,998)	0,990 (IC 95%: 0,982 - 0,997)
Calibration	E:O ratio	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
	CITL	0,000 (IC 95%: -0,506 - 0,506)	0,000 (IC 95%: -0,505 - 0,505)	0,000 (IC 95%: -0,543 - 0,543)	-0,000 (IC 95%: -0,542 - 0,542)	0,000 (IC 95%: -0,585 - 0,585)	-0,000 (IC 95%: -0,582 - 0,582)	0,000 (IC 95%: -0,500 - 0,500)	0,000 (IC 95%: -0,499 - 0,499)	0,000 (IC 95%: -0,535 - 0,535)	-0,000 (IC 95%: -0,534 - 0,534)	-0,000 (IC 95%: -0,570 - 0,570)	-0,000 (IC 95%: -0,566 - 0,566)
	Slope	1,000 (CI95%: 0,767 - 1,233)	1,000 (CI95%: 0,768 - 1,232)	1,000 (CI95%: 0,749 - 1,251)	1,000 (CI95%: 0,750 - 1,250)	1,000 (CI95%: 0,711 - 1,289)	1,000 (CI95%: 0,712 - 1,288)	1,000 (CI95%: 0,772 - 1,228)	1,000 (CI95%: 0,772 - 1,228)	1,000 (CI95%: 0,745 - 1,255)	1,000 (CI95%: 0,748 - 1,252)	1,000 (CI95%: 0,731 - 1,269)	1,000 (CI95%: 0,731 - 1,269)

Estadístico		Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6	Modelo 7	Modelo 8	Modelo 9	Modelo 10	Modelo 11	Modelo 12
Bootstrap performance - Optimism adjusted													
Overall	Brier scaled	73,80%	73,80%	73,50%	73,80%	75,10%	75,20%	74,20%	74,30%	74,50%	74,70%	75,00%	75,20%
Discrimination	C-Statistic	0,971 (CI 95%: 0,954 - 0,985)	0,971 (CI 95%: 0,955 - 0,985)	0,974 (CI 95%: 0,947 - 0,991)	0,974 (CI 95%: 0,947 - 0,991)	0,977 (CI 95%: 0,956 - 0,987)	0,977 (CI 95%: 0,958 - 0,987)	0,972 (CI 95%: 0,958 - 0,987)	0,972 (CI 95%: 0,957 - 0,986)	0,975 (CI 95%: 0,959 - 0,991)	0,976 (CI 95%: 0,960 - 0,991)	0,977 (CI 95%: 0,963 - 0,987)	0,977 (CI 95%: 0,963 - 0,987)
Calibration	E:O ratio	0,990 (CI 95%: 0,916 - 1,044)	0,990 (CI 95%: 0,917 - 1,044)	0,982 (CI 95%: 0,888 - 1,066)	0,982 (CI 95%: 0,910 - 1,062)	0,983 (CI 95%: 0,905 - 1,039)	0,983 (CI 95%: 0,899 - 1,038)	0,992 (CI 95%: 0,907 - 1,043)	0,992 (CI 95%: 0,910 - 1,043)	0,981 (CI 95%: 0,889 - 1,064)	0,981 (CI 95%: 0,918 - 1,058)	0,987 (CI 95%: 0,900 - 1,041)	0,987 (CI 95%: 0,906 - 1,038)
	CITL	-0,022 (CI 95%: - 0,817 - 0,773)	-0,023 (CI 95%: - 0,823 - 0,765)	0,003 (CI 95%: - 1,789 - 0,930)	0,024 (CI 95%: - 1,697 - 0,892)	164,305 (CI 95%: -1,042 - -5590,313)	-0,102 (CI 95%: - 0,829 - 0,811)	-0,035 (CI 95%: - 0,832 - 0,921)	-0,029 (CI 95%: - 0,835 - 0,868)	0,077 (CI 95%: - 1,666 - 1,291)	0,089 (CI 95%: - 1,530 - 1,236)	-0,083 (CI 95%: - 1,050 - 0,885)	-0,061 (CI 95%: - 0,846 - 0,853)
	Slope	0,758 (CI 95%: 0,398 - 1,073)	0,763 (CI 95%: 0,411 - 1,071)	0,616 (CI 95%: 0,011 - 1,015)	0,628 (CI 95%: 0,005 - 1,019)	0,445 (CI 95%: 0,000 - 0,843)	0,453 (CI 95%: 0,001 - 0,843)	0,809 (CI 95%: 0,466 - 1,092)	0,812 (CI 95%: 0,460 - 1,089)	0,669 (CI 95%: 0,011 - 1,073)	0,684 (CI 95%: 0,051 - 1,072)	0,538 (CI 95%: 0,001 - 0,905)	0,544 (CI 95%: 0,002 - 0,889)
Shrinkage factors	Heuristic Shrinkage	0,947	0,950	0,938	0,941	0,938	0,941	0,953	0,956	0,946	0,949	0,943	0,946
	Bootstrap shrinkage	0,758	0,763	0,616	0,628	0,445	0,453	0,809	0,812	0,669	0,684	0,538	0,544

Fuente: elaboración propia

6.3.2. Validación Bootstrap de los modelos finales 1-12 usando el método backward

La regresión logística para cada modelo comenzó con todas las variables potencialmente predictoras para los factores predisponentes, desencadenantes y otras variables de interés relacionadas con el riesgo de tener fibromialgia y haciendo uso del método backward, se retuvieron las variables con una p valor $<0,05$.

Las variables excluidas por tener una p valor $>0,05$, fueron tenidas en cuenta para realizar el siguiente paso de la validación Bootstrap, que consistió en evaluar el rendimiento aparente (apparent performance) y el rendimiento ajustado por muestras Bootstrap (Bootstrap performance – optimism adjusted).

El rendimiento global evaluado mediante el estadístico Brier Scaled fue superior a 77,5% en todos los modelos finales, siendo superior el de los modelos 5 y 6 (83,5%), seguido de los modelos 11 y 12 (82%). Al ajustar por muestras Bootstrap, el estadístico Brier Scaled fue superior a 73% en todos los modelos finales, siendo el modelo 9 el que tuvo las predicciones más cercanas a los resultados reales.

La discriminación medida mediante el estadístico C-statistic mostró que todos los modelos finales tuvieron una gran capacidad de discriminación, siendo mayor el poder de discriminación de los modelos 5 (0,987), 6 (0,987), 11 (0,986) y 12 (0,986). Al ajustar por muestras Bootstrap, el estadístico C-statistic fue superior a 0,969 en todos los modelos finales, siendo el modelo 6 el que tuvo una mejor capacidad de discriminación (0,973).

En cuanto a la calibración, considerando que los parámetros estadísticos E:O, CITL y Slope de todos los modelos finales mostraron estimaciones adecuadas en el rendimiento aparente. Al ajustar por muestras Bootstrap, todos los parámetros estadísticos se redujeron respecto a los valores obtenidos en el rendimiento aparente, siendo el

estadístico CITL el más afectado al realizar el ajuste y demostrando problemas de calibración en las muestras Bootstrap para los modelos 3, 4, 5, 6, 9, 10 y 11.

Por último, para mejorar el ajuste de las variables predictoras, los coeficientes de los modelos se ajustaron mediante una contracción uniforme basada en la estimación bootstrapping para corregir el sobreajuste.

La estimación del factor de ajuste o corrección (Shrinkage factors) medido a través del estadístico Heuristic Shrinkage, estuvo por encima de 0,938 en todos los modelos, siendo superior el ajuste del modelo 8 (0,956). El estadístico Bootstrap Shrinkage tuvo valores superiores a 0,529 en todos los modelos y el más alto fue el de los modelos 7 y 8.

La tabla 17 muestra los parámetros estadísticos de validación de los modelos finales 1-12 (usando el método backward).

Tabla 17. Parámetros estadísticos de validación Bootstrap de los modelos finales 1-12 (usando el método backward)

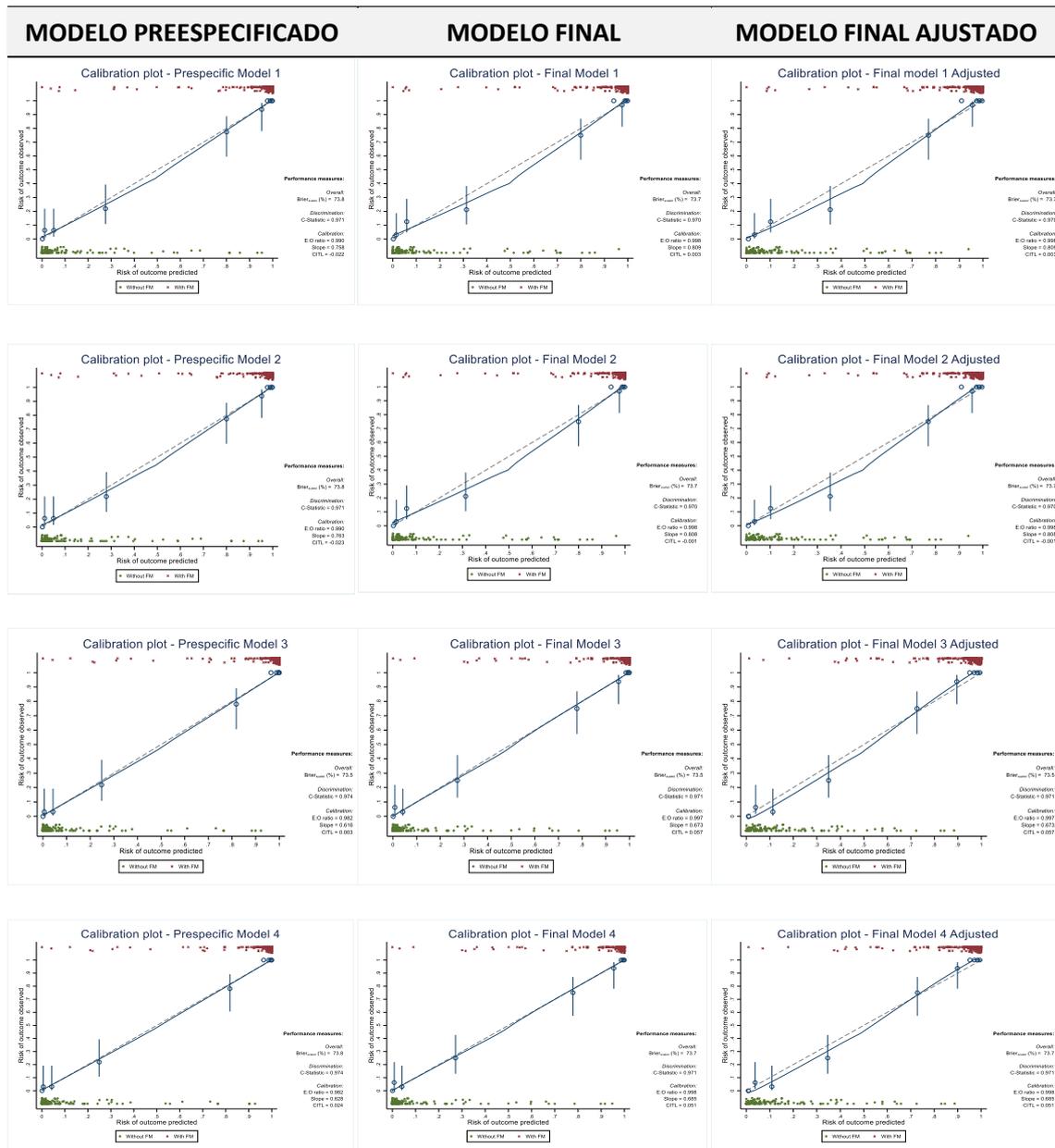
Estadístico	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6	Modelo 7	Modelo 8	Modelo 9	Modelo 10	Modelo 11	Modelo 12
Modelos Finales (100 Bootstrap sampling)	1 bootstrap samples not converged	1 bootstrap samples not converged	6 bootstrap samples not converged	4 bootstrap samples not converged	18 bootstrap samples not converged	17 bootstrap samples not converged			4 bootstrap samples not converged	3 bootstrap samples not converged	10 bootstrap samples not converged	9 bootstrap samples not converged
Apparent performance												
Overall Brier scaled	78,60%	78,60%	81,50%	81,50%	83,50%	83,50%	77,50%	77,50%	81,50%	81,50%	82,00%	82,00%
Discrimination C-Statistic	0,980 (CI 95%: 0,967 - 0,992)	0,980 (CI 95%: 0,967 - 0,992)	0,984 (CI 95%: 0,974 - 0,995)	0,984 (CI 95%: 0,974 - 0,995)	0,987 (CI 95%: 0,978 - 0,996)	0,987 (CI 95%: 0,978 - 0,996)	0,978 (CI 95%: 0,964 - 0,991)	0,978 (CI 95%: 0,964 - 0,991)	0,984 (CI 95%: 0,974 - 0,995)	0,984 (CI 95%: 0,974 - 0,995)	0,986 (CI 95%: 0,977 - 0,996)	0,986 (CI 95%: 0,977 - 0,996)
Calibration E:O ratio	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
CITL	0,000 (CI 95%: -0,480 - 0,480)	0,000 (CI 95%: -0,480 - 0,480)	-0,000 (CI 95%: -0,515 - 0,515)	-0,000 (CI 95%: -0,515 - 0,515)	0,000 (CI 95%: -0,534 - 0,534)	0,000 (CI 95%: -0,534 - 0,534)	0,000 (CI 95%: -0,468 - 0,468)	0,000 (CI 95%: -0,468 - 0,468)	-0,000 (CI 95%: -0,515 - 0,515)	-0,000 (CI 95%: -0,515 - 0,515)	0,000 (CI 95%: -0,521 - 0,521)	0,000 (CI 95%: -0,521 - 0,521)
Slope	1,000 (CI 95%: 0,776 - 1,224)	1,000 (CI 95%: 0,776 - 1,224)	1,000 (CI 95%: 0,754 - 1,246)	1,000 (CI 95%: 0,754 - 1,246)	1,000 (CI 95%: 0,734 - 1,266)	1,000 (CI 95%: 0,734 - 1,266)	1,000 (CI 95%: 0,783 - 1,217)	1,000 (CI 95%: 0,783 - 1,217)	1,000 (CI 95%: 0,754 - 1,246)	1,000 (CI 95%: 0,754 - 1,246)	1,000 (CI 95%: 0,744 - 1,256)	1,000 (CI 95%: 0,744 - 1,256)

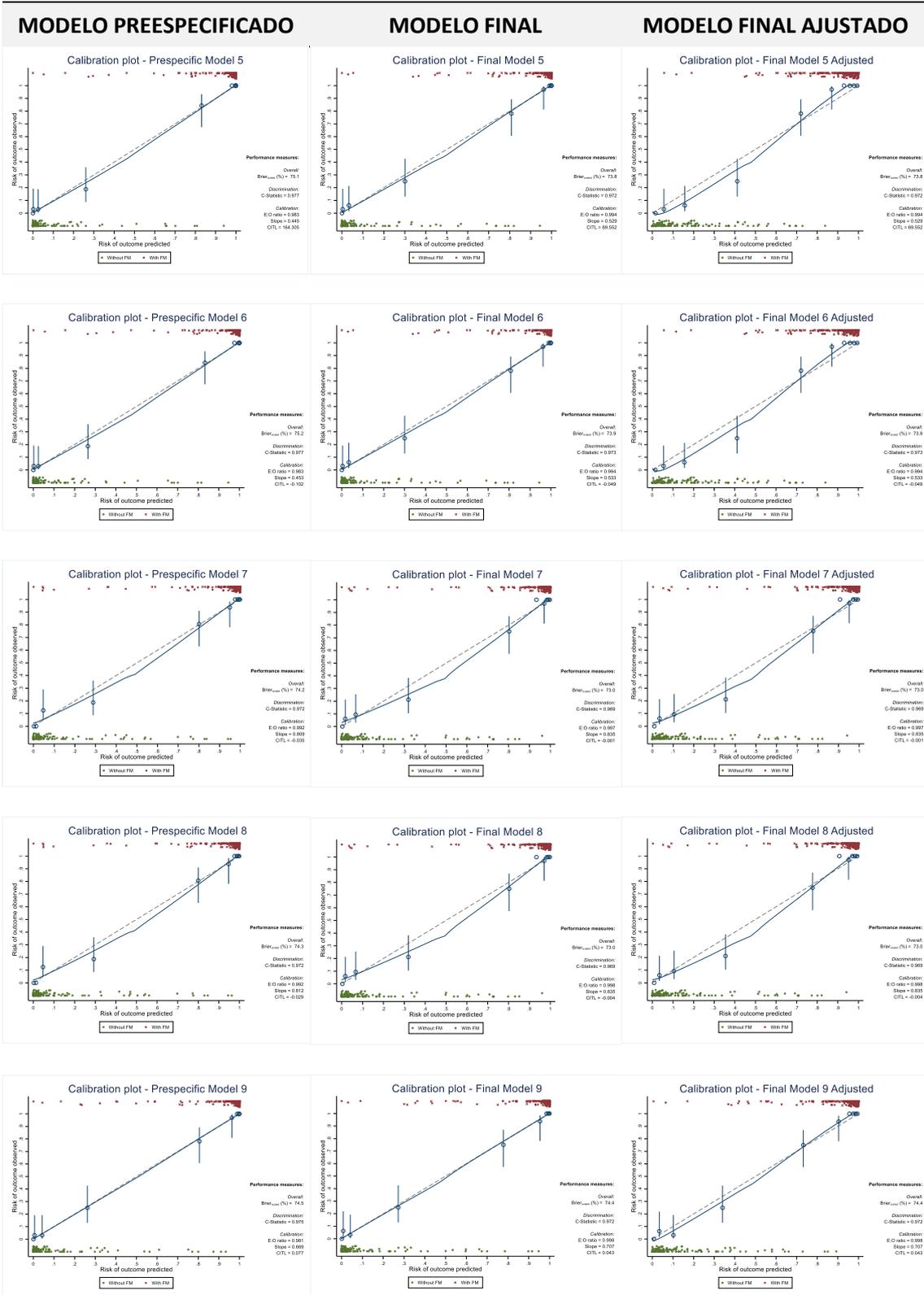
Estadístico	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6	Modelo 7	Modelo 8	Modelo 9	Modelo 10	Modelo 11	Modelo 12	
Bootstrap performance - Optimism adjusted													
Overall	Brier scaled	73,70%	73,70%	73,50%	73,70%	73,80%	73,90%	73,00%	73,00%	74,40%	74,30%	73,40%	73,50%
Discrimination	C-	0,970	0,970	0,971	0,971	0,972	0,973	0,969	0,969	0,972	0,972	0,972	0,972
	Statistic	(CI 95%: 0,955 - 0,985)	(CI 95%: 0,955 - 0,985)	(CI 95%: 0,950 - 0,987)	(CI 95%: 0,953 - 0,987)	(CI 95%: 0,951 - 0,986)	(CI 95%: 0,953 - 0,986)	(CI 95%: 0,954 - 0,983)	(CI 95%: 0,954 - 0,983)	(CI 95%: 0,950 - 0,987)	(CI 95%: 0,953 - 0,987)	(CI 95%: 0,955 - 0,986)	(CI 95%: 0,955 - 0,986)
Calibration	E:O ratio	0,998	0,998	0,997	0,998	0,994	0,994	0,997	0,998	0,998	0,998	0,997	0,998
		(CI 95%: 0,948 - 1,046)	(CI 95%: 0,941 - 1,046)	(CI 95%: 0,949 - 1,049)	(CI 95%: 0,949 - 1,049)	(CI 95%: 0,924 - 1,035)	(CI 95%: 0,919 - 1,035)	(CI 95%: 0,948 - 1,038)	(CI 95%: 0,948 - 1,038)	(CI 95%: 0,951 - 1,050)	(CI 95%: 0,962 - 1,049)	(CI 95%: 0,925 - 1,039)	(CI 95%: 0,933 - 1,041)
	CITL	0,003	-0,001	0,057	0,051	69,552	-0,049	-0,001	-0,004	0,043	0,107	-0,251	0,003
		(CI 95%: -0,646 - 0,724)	(CI 95%: -0,646 - 0,724)	(CI 95%: -0,665 - 0,828)	(CI 95%: -0,662 - 0,754)	(CI 95%: -0,737 - 21,910)	(CI 95%: -1,093 - 1,150)	(CI 95%: -0,477 - 0,686)	(CI 95%: -0,477 - 0,686)	(CI 95%: -0,729 - 0,816)	(CI 95%: -0,711 - 0,864)	(CI 95%: -0,808 - 1,091)	(CI 95%: -0,758 - 1,092)
	Slope	0,809	0,808	0,673	0,685	0,529	0,533	0,835	0,835	0,707	0,711	0,592	0,596
		(CI 95%: 0,489 - 1,060)	(CI 95%: 0,489 - 1,060)	(CI 95%: 0,011 - 0,997)	(CI 95%: 0,006 - 1,027)	(CI 95%: 0,001 - 0,950)	(CI 95%: 0,000 - 0,950)	(CI 95%: 0,546 - 1,069)	(CI 95%: 0,546 - 1,069)	(CI 95%: 0,013 - 1,013)	(CI 95%: 0,009 - 1,013)	(CI 95%: 0,001 - 0,923)	(CI 95%: 0,004 - 0,923)
Shrinkage factors	Heuristic Shrinkage	0,947	0,950	0,938	0,941	0,938	0,941	0,953	0,956	0,946	0,949	0,943	0,946
	Bootstrap shrinkage	0,809	0,808	0,673	0,685	0,529	0,533	0,835	0,835	0,707	0,711	0,592	0,596

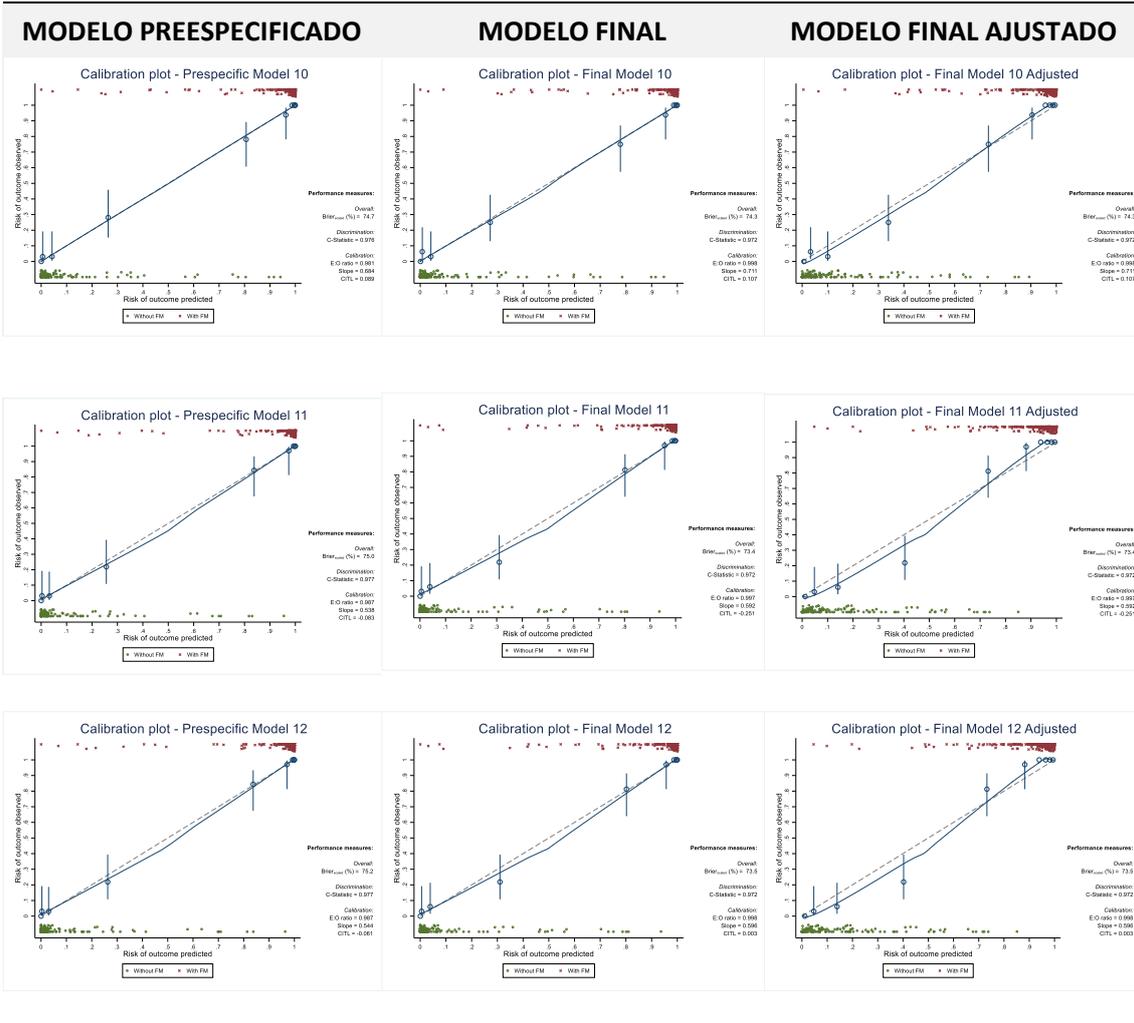
Fuente: *elaboración propia*

La figura 8 muestra las gráficas de calibración de los modelos 1-12. En ellas se reflejan los casos reales de fibromialgia frente a los casos esperados de fibromialgia en grupos definidos por deciles de riesgo predicho, junto con una línea ajustada suave. También se visualiza el diagrama de dispersión con la distribución de pacientes a lo largo del eje x.

Figura 8. Gráficas de calibración de los modelos 1-12







Fuente: elaboración propia.

6.3.3. Fiabilidad de los predictores incluidos en los modelos 1-12 (usando el método backward)

El siguiente paso en el proceso de la validación, fue determinar la fiabilidad o capacidad predictiva de las variables seleccionadas en los modelos 1-12. En este punto, se evaluó el número de inclusión de cada predictor en las muestras Bootstrap y se identificaron los predictores con una frecuencia de aparición superior al 50%, siendo los modelos 3, 5, 6, 11 y 12 los que tuvieron todos sus predictores con una fiabilidad superior al 50%. Adicionalmente, en los modelos 5 y 6 hubo 3 predictores excluidos de los modelos que

tuvieron una fiabilidad superior al 50% (edad al momento del diagnóstico, Grupo CIE-10: Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud durante el año de diagnóstico, Grupo ATC: Antidepresivos durante el año de la confirmación diagnóstica) y en los modelos 11 y 12 hubo 2 predictores excluidos de los modelos que tuvieron una fiabilidad superior al 50% (Grupo CIE-10: Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud durante el año de diagnóstico, Grupo ATC: Antidepresivos durante el año de la confirmación diagnóstica). La tabla 18 muestra la fiabilidad de los predictores incluidos en las muestras Bootstrap de los modelos 1-12 (usando el método backward).

Tabla 18. Fiabilidad de los predictores: frecuencia de aparición de las variables en las muestras Bootstrap de los modelos 1-12 (usando el método backward)

Variables	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6	Modelo 7	Modelo 8	Modelo 9	Modelo 10	Modelo 11	Modelo 12
Antecedente familiar de primera línea de depresión, n (%)	26 (26,3%)	26 (26,3%)	40 (42,6%)	40 (41,7%)	36 (43,9%)	35 (42,2%)	44 (44%)	44 (44%)	41 (42,7%)	41 (42,3%)	34 (37,8%)	33 (36,3%)
Antecedente familiar de primera línea de enfermedades neurológicas, n (%)	65 (65,7%)	65 (65,7%)	61 (64,9%)	60 (62,5%)	82 (100%)	81(97,6%)	56 (56%)	55 (55%)	58 (60,4%)	57 (58,8%)	77 (85,6%)	77 (84,6%)
Antecedente familiar de primera línea de síndrome de fatiga crónica, n (%)	3 (3%)	3 (3%)	7 (7,4%)	7 (7,3%)	24 (29,3%)	24 (28,9%)	3 (3%)	3 (3%)	6 (6,3%)	6 (6,2%)	21 (23,3%)	22 (24,2%)
Antecedente familiar de segunda línea de ansiedad, n (%)	2 (2%)		8 (8,5%)		20 (24,4%)		1 (1%)		5 (5,2%)		15 (16,7%)	
Antecedente de dolor recurrente previo al diagnóstico, n (%)	34 (34,3%)	34 (34,3%)	40 (42,6%)	39 (40,6%)	40 (48,8%)	39 (47%)	33 (33%)	33 (33%)	38 (39,6%)	38 (39,2%)	33 (36,7%)	32 (35,2%)
Antecedente personal previo al diagnóstico de aborto, n (%)			11 (11,7%)	10 (10,4%)								
Antecedente personal previo al diagnóstico de alergias [alimentarias, polen, sustancias químicas...], n (%)	23 (23,2%)	23 (23,2%)			34 (41,5%)	33 (39,8%)						
Antecedente personal previo al diagnóstico de infecciones graves [fiebre reumatológica, meningitis...], n (%)	7 (7,1%)	7 (7,1%)	19 (20,2%)	15 (15,6%)	32 (39%)	32 (38,6%)						

Variables	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6	Modelo 7	Modelo 8	Modelo 9	Modelo 10	Modelo 11	Modelo 12
Antecedente personal previo al diagnóstico de enfermedad laboral, n (%)	55 (55,6%)	55 (55,6%)	21 (22,3%)	19 (19,8%)	44 (53,7%)	44 (53%)						
Antecedente de dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración previo al diagnóstico, n (%)	100 (101%)	100 (101%)	100 (106,4%)	100 (104,2%)	100 (122%)	100 (120,5%)	100 (100%)	100 (100%)	100 (104,2%)	100 (103,1%)	100 (111,1%)	100 (109,9%)
Grupo CIE-10: Enfermedades del sistema nervioso 24 meses previos al diagnóstico, n (%)	49 (49,5%)	49 (49,5%)					42 (42%)	42 (42%)				
Grupo CIE-10: Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud 24 meses previos al diagnóstico, n (%)							53 (53%)	51 (51%)				
Grupo CIE-10: Trastornos mentales y del comportamiento 12 meses previos al diagnóstico, n (%)			78 (83%)	78 (81,3%)					82 (85,4%)	82 (84,5%)		
Grupo CIE-10: Enfermedades del sistema nervioso 12 meses previos al diagnóstico, n (%)			56 (59,6%)	55 (57,3%)					59 (61,5%)	59 (60,8%)		

Variables	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6	Modelo 7	Modelo 8	Modelo 9	Modelo 10	Modelo 11	Modelo 12
Grupo CIE-10: Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte 12 meses previos al diagnóstico, n (%)			80 (85,1%)	80 (83,3%)					82 (85,4%)	82 (84,5%)		
Grupo CIE-10: Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud 12 meses previos al diagnóstico, n (%)			51 (54,3%)	49 (51%)					51 (53,1%)	51 (52,6%)		
Grupo CIE-10: Enfermedades del sistema nervioso durante el año de diagnóstico, n (%)					59 (72%)	60 (72,3%)					62 (68,9%)	64 (70,3%)
Grupo CIE-10: Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo durante el año de diagnóstico, n (%)					83 (101,2%)	83 (100%)					89 (98,9%)	87 (95,6%)
Grupo CIE-10: Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte durante el año de diagnóstico, n (%)					61 (74,4%)	59 (71,1%)					63 (70%)	62 (68,1%)

Variables	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6	Modelo 7	Modelo 8	Modelo 9	Modelo 10	Modelo 11	Modelo 12
Grupo CIE-10: Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud durante el año de diagnóstico, n (%)					57 (69,5%)	57 (68,7%)					64 (71,1%)	64 (70,3%)
Edad al momento del diagnóstico, n (%)	73 (73,7%)	73 (73,7%)	64 (68,1%)	62 (64,6%)	55 (67,1%)	55 (66,3%)	64 (64%)	62 (62%)	68 (70,8%)	66 (68%)	36 (40%)	36 (39,6%)
Edad al inicio de los síntomas (referido por el paciente), n (%)	28 (28,3%)	28 (28,3%)	44 (46,8%)	46 (47,9%)	75 (91,5%)	74 (89,2%)	37 (37%)	39 (39%)	39 (40,6%)	40 (41,2%)	81 (90%)	80 (87,9%)
Antecedente de embarazo de la progenitora sometido a situaciones de estrés intenso, n (%)	9 (9,1%)	9 (9,1%)	23 (24,5%)	20 (20,8%)	39 (47,6%)	38 (45,8%)	8 (8%)	8 (8%)	17 (17,7%)	16 (16,5%)	31 (34,4%)	30 (33%)
Estrés emocional agudo post traumático previo al diagnóstico, n (%)	92 (92,9%)	92 (92,9%)	89 (94,7%)	89 (92,7%)	70 (85,4%)	73 (88%)	88 (88%)	88 (88%)	88 (91,7%)	89 (91,8%)	63 (70%)	65 (71,4%)
Exposición a niveles de estrés antes del diagnóstico, n (%)	72 (72,7%)	72 (72,7%)	70 (74,5%)	69 (71,9%)	87 (106,1%)	87 (104,8%)	69 (69%)	69 (69%)	79 (82,3%)	77 (79,4%)	92 (102,2%)	91 (100%)
Exposición a agentes químicos antes del diagnóstico, n (%)	10 (10,1%)	10 (10,1%)	13 (13,8%)	13 (13,5%)			28 (28%)	28 (28%)	14 (14,6%)	14 (14,4%)	29 (32,2%)	28 (30,8%)
Grupo ATC: Antidepresivos 12 meses previos al diagnóstico, n (%)			14 (14,9%)	12 (12,5%)					10 (10,4%)	9 (9,3%)		

Variables	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4	Modelo 5	Modelo 6	Modelo 7	Modelo 8	Modelo 9	Modelo 10	Modelo 11	Modelo 12
Grupo ATC: Antiinflamatorios durante el año de diagnóstico, n (%)					83 (101,2%)	83 (100%)					84 (93,3%)	82 (90,1%)
Grupo ATC: Antiepilepticos durante el año de la confirmación diagnóstica, n (%)					71 (86,6%)	69 (83,1%)					70 (77,8%)	69 (75,8%)
Grupo ATC: Antidepresivos durante el año de la confirmación diagnóstica, n (%)					48 (58,5%)	48 (57,8%)					46 (51,1%)	46 (50,5%)
Tiempo estimado en años desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica, n (%)	33 (33,3%)	34 (34,3%)	49 (52,1%)	46 (47,9%)	35 (42,7%)	35 (42,2%)	27 (27%)	26 (26%)	44 (45,8%)	43 (44,3%)	24 (26,7%)	25 (27,5%)

Fuente: *elaboración propia*

6.3.4. Selección del modelo predictivo final

Teniendo en cuenta la bondad de ajuste, características predictivas y fiabilidad de los predictores (frecuencia de aparición en las muestras Bootstrap), el modelo más parsimonioso y con mejor ajuste fue el modelo 12 con un punto de corte de 0,5 para la correcta clasificación de sujetos con y sin fibromialgia.

La construcción del modelo 12 tuvo en cuenta las siguientes variables:

Factores predisponentes: Edad al momento del diagnóstico, edad al inicio de los síntomas, antecedente de dolor recurrente previo al diagnóstico, antecedente de embarazo de la progenitora sometido a situaciones de estrés intenso, antecedentes familiares de primera línea de: depresión, síndrome de fatiga crónica, enfermedades neurológicas.

Factores desencadenantes: Exposición a agentes químicos antes del diagnóstico, exposición a niveles de estrés antes del diagnóstico, estrés emocional agudo postraumático previo al diagnóstico, comorbilidad durante el año de diagnóstico (grupo CIE-10): enfermedades del sistema nervioso; enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo; síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte; factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud.

Otras variables de interés: Tiempo estimado en años desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica, antecedente de dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración previo al diagnóstico, prescripción farmacológica durante el año de confirmación diagnóstica (grupos ATC): antidepresivos, antiepiléptico, antiinflamatorio. Después de la RL, las variables con una p valor <0,05 y que, por lo tanto, hicieron parte de la fórmula predictiva (calculadora de riesgo), se encuentran en la figura 9.

Figura 9. Fórmula predictiva (calculadora de riesgo) para cuantificar el riesgo de padecer la fibromialgia.

A	B	C	D	E	F	G	H	I
5								
6		Variables						
7	1-	Edad al inicio de los síntomas (referido por el paciente) → Años	Beta	EE	95%CI I	95%CI S		
8	2-	Antecedente familiar de primera línea de Enfermedades Neurológicas → (0) No / (1) Si	-0,065	0,013	-0,09	-0,04		
9	3-	Exposición a niveles de estrés → (0) No / (1) Si	1,434	0,528	0,40	2,47		
10	4-	Antecedente de estrés emocional agudo post traumático → (0) No / (1) Si	1,449	0,464	0,54	2,36		
11	5-	Comorbilidad durante el año del grupo CIE-10 enfermedades del sistema nervioso → (0) Cero diagnóstico / (1) Un diagnóstico / (2) Dos o más diagnósticos	1,056	0,366	0,34	1,77		
12	6-	Comorbilidad durante el año del grupo CIE-10 enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo → (0) Cero diagnósticos / (1) Un diagnóstico / (2) Dos o más diagnósticos	0,642	0,276	0,10	1,18		
13	7-	Comorbilidad durante el año del grupo CIE-10 síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte → (0) Cero diagnósticos / (1) Un diagnóstico / (2) Dos o más diagnósticos	1,279	0,494	0,31	2,25		
14	8-	Antecedente de dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración → (0) No / (1) Yes	-0,579	0,245	-1,06	-0,10		
15	9-	Prescripción farmacológica durante el año del grupo ATC antiinflamatorios → (0) Cero fármacos / (1) Un fármaco / (2) Dos o más fármacos	3,819	0,562	2,72	4,92		
16	10-	Prescripción farmacológica durante el año del grupo ATC antiepilépticos → (0) Cero fármacos / (1) Un fármaco / (2) Dos o más fármacos	-0,682	0,258	-1,19	-0,18		
17		Constante del modelo	1,552	0,661	0,26	2,85		
18		Betas	-2,998	0,196	-3,382	-2,614		
			6,9070					

Fuente: elaboración propia

6.3.5. Fórmula predictiva (calculadora de riesgo) para cuantificar el riesgo de padecer la fibromialgia.

Las fórmulas empleadas para determinar el porcentaje de predicción del riesgo de padecer fibromialgia, con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, fueron:

- **Probabilidad de padecer fibromialgia** = $100 * (1 / (1 + \text{EXP} (-(E17 + E7 * E30 + E8 * E31 + E9 * E32 + E10 * E33 + E11 * E34 + E12 * E35 + E13 * E36 + E14 * E37 + E15 * E38 + E16 * E39))))$
- **Probabilidad de padecer fibromialgia IC 95% inferior:** = $100 * (1 / (1 + \text{EXP} (-(G17 + G7 * E30 + G8 * E31 + G9 * E32 + G10 * E33 + G11 * E34 + G12 * E35 + G13 * E36 + G14 * E37 + G15 * E38 + G16 * E39))))$
- **Probabilidad de padecer fibromialgia IC 95% superior:** = $100 * (1 / (1 + \text{EXP} (-(H17 + H7 * E30 + H8 * E31 + H9 * E32 + H10 * E33 + H11 * E34 + H12 * E35 + H13 * E36 + H14 * E37 + H15 * E38 + H16 * E39))))$

La fórmula predictiva se puso a prueba en dos pacientes con antecedentes de dolor crónico sin diagnóstico de fibromialgia y en un paciente con diagnóstico previo de FM de acuerdo con los criterios ACR 1990.

En los pacientes que no tenían el diagnóstico de FM, se administró el cuestionario ACR 2010 y su puntuación fue positiva para la enfermedad. Al utilizar la fórmula predictiva para determinar la probabilidad de riesgo de tener la FM, en uno de ellos la puntuación fue inferior al punto de corte, lo que descartó la probabilidad de tener la enfermedad y en el otro paciente su puntuación fue superior al punto de corte, sugiriendo la probabilidad de tener la FM. Para confirmar los resultados, los pacientes fueron valorados por un

reumatólogo mediante los criterios ACR 1990, coincidiendo sus resultados con los obtenidos por la fórmula predictiva.

En el caso del paciente con diagnóstico previo de FM de acuerdo con los criterios ACR 1990, la fórmula predictiva mostró un 95,5% de probabilidad de tener la enfermedad. El resultado se muestra en la figura 10.

Figura 10. Resultados de la aplicación de la fórmula predictiva (calculadora de riesgo) en el sujeto CA001

Fórmula predictiva (calculadora de riesgo) para cuantificar el riesgo de padecer fibromialgia		Datos del paciente
1-. Edad al inicio de los síntomas (referido por el paciente) → Años		19
2-. Antecedente familiar de primera línea de Enfermedades Neurológicas → (0) No / (1) Si		0
3-. Exposición a niveles de estrés → (0) No / (1) Si		1
4-. Antecedente de estrés emocional agudo post traumático → (0) No / (1) Si		1
5-. Comorbilidad durante el año del grupo CIE-10 enfermedades del sistema nervioso → (0) Cero diagnósticos / (1) Un diagnóstico / (2) Dos o más diagnósticos		1
6-. Comorbilidad durante el año del grupo CIE-10 enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo → (0) Cero diagnósticos / (1) Un diagnóstico / (2) Dos o más diagnósticos		2
7-. Comorbilidad durante el año del grupo CIE-10 síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte → (0) Cero diagnósticos / (1) Un diagnóstico / (2) Dos o más diagnósticos		0
8-. Antecedente de dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración → (0) No / (1) Si		1
9-. Prescripción farmacológica durante el año del grupo ATC antiinflamatorios → (0) Cero fármacos / (1) Un fármaco / (2) Dos o más fármacos		0
10-. Prescripción farmacológica durante el año del grupo ATC antiepilépticos → (0) Cero fármacos / (1) Un fármaco / (2) Dos o más fármacos		0
Probabilidad de padecer fibromialgia: 99,50%		
Probabilidad de padecer fibromialgia (IC 95% Inf): 31,37%		
Probabilidad de padecer fibromialgia (IC 95% Sup): 100%		
<i>Interpretación: Porcentajes >50% muestran probabilidad (+) de padecer fibromialgia.</i>		
<i>Porcentajes <50% muestran probabilidad (-) de padecer fibromialgia</i>		
<i>Importante: Confirmar diagnóstico con criterios ACR 1990</i>		

Fuente: *elaboración propia*

6.3.6. Interpretación del modelo 12 mediante el análisis de los efectos marginales

El análisis de los efectos marginales permitió identificar las variables más relevantes en el modelo al comparar el peso de los coeficientes entre variables, que para el caso del modelo final 12, el predictor con mayor peso fue el antecedente de dolor crónico y el predictor con menor peso fue la edad al inicio de los síntomas (referido por el paciente). Finalmente, el efecto promedio de las variables independientes sobre la probabilidad de que sucediera la categoría de contraste de la variable dependiente ($y=1$), fue del 75,65%. La tabla 19 muestra los efectos marginales después de la regresión logística para el modelo final 12.

Tabla 19. Efectos Marginales después de la RL del modelo final 12

Variable	dy/dx	EE.	z	P>z	[95% C.I.]	X
Grupo ATC Antiinflamatorios durante el año de diagnóstico	-0,21	0,08	-2,73	0,006	-0,36 -0,06	0,41
Edad al inicio de los síntomas (referido por el paciente)	-0,02	0,00	-4,43	0,000	-0,03 -0,01	45,38
Grupo ATC antiepilépticos durante el año de la confirmación diagnóstica	0,48	0,20	2,36	0,018	0,08 0,88	0,10
Antecedente de dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración previo al diagnóstico*	0,92	0,04	26,20	0,000	0,85 0,99	0,68
Grupo CIE-10 Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo durante el año de diagnóstico	0,40	0,15	2,62	0,009	0,10 0,69	1,82
Grupo CIE-10 Enfermedades del sistema nervioso durante el año de diagnóstico	0,20	0,09	2,17	0,030	0,02 0,38	0,33
Antecedente familiar de primera línea de otras enfermedades neurológicas *	0,34	0,09	3,84	0,000	0,16 0,51	0,29
Grupo CIE-10 Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de	-0,18	0,07	-2,40	0,017	-0,33 -0,03	0,98

Variable	dy/dx	EE.	z	P>z	[95%	C.I.]	X
laboratorio, no clasificados en otra parte durante el año de diagnóstico							
Exposición a niveles de estrés previo al diagnóstico*	0,54	0,15	3,61	0,000	0,25	0,83	0,86
Estrés emocional agudo post traumático previo al diagnóstico*	0,35	0,12	2,89	0,004	0,11	0,58	0,61

(*) *dy/dx is for discrete change of dummy variable from 0 to 1*

Fuente: *elaboración propia*

7. Discusión

7. DISCUSIÓN

Las **características de la población** de estudio fueron similares a las descritas por otros autores, encontrando una mayor prevalencia del dolor crónico en mujeres (124–127), con predominio del estado civil casado (128) y sobrepeso/obesidad (84,129). Respecto a los factores que podrían mediar el riesgo excesivo de dolor en las mujeres mayores de 63 en comparación con los hombres, Garcia-Esquinas, concluyó que el tener una mayor frecuencia de enfermedades crónicas, peor estado de salud funcional, algún trastorno psicológico, y una menor actividad física, podrían ser algunas de las variables explicativas del evento (130). Sobre la mediana de años de evolución diagnóstica, el resultado obtenido en el estudio fue superior a lo encontrado por autores como Gendelman et al.(34).

Por otra parte, al valorar el tipo de intervención recibida para el control del dolor, se observó una tendencia marcada al uso del tratamiento farmacológico y escaso o nulo uso del tratamiento no farmacológico. En el caso del tratamiento farmacológico, los antiinflamatorios y analgésicos fueron los medicamentos con mayor prescripción médica y del tratamiento no farmacológico, la fisioterapia y otros tipos de terapias complementarias (actividad física, rehabilitación, aquagym...) fueron las más frecuentes, siendo la asistencia a estas actividades una iniciativa directa del paciente más que por la prescripción o derivación del propio profesional de salud. En contraste, Mur Martí et al., encontró que los fármacos más frecuentes fueron los ansiolíticos, seguidos de los antiinflamatorios y el tratamiento no farmacológico más habitual fue la fisioterapia (131). Estos resultados mostraron una realidad que difiere completamente de las guías de manejo para el control del dolor crónico, las cuales, fundamentadas en investigaciones previas

(114,132–134) han descrito el uso combinado del tratamiento farmacológico y no farmacológico como una estrategia efectiva para mejorar los resultados en cuanto a la reducción del dolor, aumento del bienestar y mejora de la percepción de la calidad de vida de los pacientes (135–139).

Respecto al **perfil del paciente con fibromialgia**, hubo menos tendencia a realizar actividad física, percibieron estar bastante estresados en la actualidad y tener una mala calidad del sueño. Así mismo, manifestaron cierto grado de dificultad para realizar las actividades de la vida diaria y tuvieron más tendencia a ser fumadores o exfumadores. La incapacidad permanente absoluta fue la más usual entre los que tuvieron alguna incapacidad reconocida y en ningún caso fue atribuible a la fibromialgia, sino como consecuencia de otras comorbilidades con evidencia clínica objetiva.

La percepción del dolor, calidad de vida, estado de ánimo y evolución de la enfermedad fue peor y presentaron con mayor frecuencia ansiedad y depresión (19,140–145). Sobre la comorbilidad, el tener dos o más diagnósticos relacionados con cualquiera de los grupos CIE-10 evaluados, fue característico de los pacientes con fibromialgia. En consonancia con nuestros resultados, el estudio realizado por Yeung et al., encontró que los pacientes con artrosis y fibromialgia presentaron trastornos del sueño relacionados con el dolor, siendo peor la percepción en los pacientes con fibromialgia y también reportaron mayor ansiedad y síntomas depresivos (146). En esta línea, Gao et al., reportaron que los pacientes con artritis reumatoide y fibromialgia tuvieron mayor actividad de la enfermedad, peor estado funcional y psicológico y peor calidad de vida en comparación con el grupo sin fibromialgia. Cuando los pacientes con artritis reumatoide no alcanzaron la remisión del dolor, consideraron a la fibromialgia como la causante de la situación (147).

El **perfil del paciente sin fibromialgia** se caracterizó por realizar más actividad física, estar poco estresados en la actualidad, con una buena calidad del sueño, poco grado de dificultad para realizar las actividades de la vida diaria y menor tendencia a ser fumadores o exfumadores. La incapacidad permanente parcial fue la más usual entre los que tuvieron alguna incapacidad y su reconocimiento fue atribuible en gran medida a la enfermedad osteoarticular diagnosticada. No refirieron mayores cambios respecto a la evolución de la enfermedad. La percepción del dolor, calidad de vida y estado de ánimo fue mejor y presentaron con menor frecuencia ansiedad y depresión. En este sentido, el estudio liderado por Salaffi et al., concluyó que los pacientes con artritis reumatoide y la población general percibieron mejor su estado de salud, especialmente en términos de salud mental, respecto a la población con fibromialgia (148).

Al evaluar los **potenciales factores predisponentes**, se encontró que la mediana de edad que tuvieron los pacientes al momento de la confirmación diagnóstica fue menor en el grupo de pacientes con fibromialgia en comparación con el grupo de pacientes sin fibromialgia. De igual forma, la mediana de edad de la aparición de los síntomas fue inferior en el grupo de pacientes con fibromialgia ($p < 0,001$).

Por otra parte, el tener antecedentes personales de dolor recurrente previos al diagnóstico, reportar embarazo de la progenitora sometido a situaciones de estrés intenso, tener antecedentes familiares de primera línea de: fatiga crónica, ansiedad, depresión, otros trastornos psicológicos, enfermedades neurológicas y antecedentes familiares de segunda línea de enfermedades reumatológicas, ansiedad y depresión, fue más común en el grupo de pacientes con fibromialgia que en el grupo de pacientes sin fibromialgia ($p < 0,05$).

En contraposición, la raza, la actividad física antes de la confirmación diagnóstica, los antecedentes familiares de primera línea de: fibromialgia, enfermedades reumatológicas y sensibilidad química múltiple, al igual que los antecedentes familiares de segunda línea de: fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, sensibilidad química múltiple, otros trastornos psicológicos y enfermedades neurológicas, no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Otros autores han determinado el antecedente familiar de fibromialgia y otras enfermedades que hacen parte del Síndrome de Sensibilización Central, como un elemento predisponente de la enfermedad, sin embargo, los resultados de este estudio mostraron lo contrario, probablemente por el infra diagnóstico o el estigma al que se enfrentaron los pacientes que la padecen, haciendo que muchos de ellos oculten a sus familiares o personas cercanas que han sido diagnosticadas de fibromialgia. Aun así, tal como concluyó Moukaddem et al., los antecedentes familiares apuntan hacia posibles exposiciones comunes, como condiciones de vida, comportamientos o factores ambientales comunes que podrían explicar la predisposición a desarrollar determinadas enfermedades en la línea familiar (149).

En cuanto a la raza, si bien es cierto que otros autores han reportado una asociación entre esta variable y la fibromialgia (150), en nuestro estudio no se encontró esta asociación, seguramente por la poca representatividad de razas distintas a la caucásica (151).

Con relación a los **potenciales factores desencadenantes**, coincidiendo con otros autores (152–154) se encontró que el grado de exposición a agentes químicos, grado de exposición al estrés, antecedente de estrés emocional agudo post traumático y los antecedentes personales de: cirugías previas, alergias, trauma físico de localización osteomuscular ocasionado por accidente u otra causas y abortos, fueron más frecuentes

en el grupo de pacientes con fibromialgia ($p < 0,05$). Por el contrario, los antecedentes personales de enfermedad de origen laboral, infecciones graves (fiebre reumatológica, meningitis, ...), hepatitis C y parto de riesgo, no tuvieron diferencias entre los grupos de estudio.

Respecto a la variable comorbilidad diagnóstica evaluada en 3 tiempos diferentes (24 meses y 12 meses previos a la confirmación diagnóstica y durante el año de la confirmación diagnóstica), no se observaron diferencias entre grupos en ninguno de los grupos CIE-10 a los 24 meses previos a la confirmación diagnóstica.

Por otra parte, 12 meses previos a la confirmación diagnóstica, el grupo CIE-10 enfermedades del sistema nervioso, grupo CIE-10 síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte y grupo CIE-10 factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud, fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con fibromialgia que en el grupo de pacientes sin fibromialgia ($p < 0,05$). Lo mismo ocurrió durante el año de la confirmación diagnóstica, donde el grupo CIE-10 enfermedades del sistema nervioso, el grupo CIE-10 enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo y el grupo CIE-10 factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud, fueron más frecuentes en el grupo de pacientes con fibromialgia ($p < 0,05$).

Aunque en nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos al evaluar las comorbilidades relacionadas con los trastornos mentales y del comportamiento, si se observó una tendencia a tener más diagnósticos relacionados con este CIE-10 en el grupo de pacientes con fibromialgia, coincidiendo con lo publicado por otros autores (129,155,156).

Al evaluar las **otras variables de interés**, se encontró que la mediana del tiempo (años) transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica fue superior en el grupo de pacientes con fibromialgia. En consonancia con estos resultados, Gendelman et al., estimaron que la media del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue superior en el grupo de pacientes con fibromialgia en comparación con el grupo control y grupo de pacientes con artrosis y mencionaron que esto podría deberse a que los pacientes con fibromialgia tendieron a cambiar de profesional de salud con bastante frecuencia, motivados seguramente por la frustración resultante del retraso en el diagnóstico y el proceso por el que pasaron (34).

De igual forma, el tener dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración previo a la confirmación diagnóstica fue más frecuente en el grupo de pacientes con fibromialgia. Con relación a la variable prescripción farmacológica evaluada en 3 tiempos diferentes (24 meses y 12 meses previos a la confirmación diagnóstica y durante el año de la confirmación diagnóstica), no se observaron diferencias entre grupos en ninguno de los grupos ATC a los 24 meses previos a la confirmación diagnóstica. Por su parte, la prescripción farmacológica 12 meses previos a la confirmación diagnóstica del grupo ATC analgésicos, mostró que en el grupo de pacientes sin fibromialgia fue más frecuente la prescripción de 1 fármaco de este grupo ATC y en el grupo con fibromialgia fue más frecuente la prescripción de 2 o más fármacos. Sobre los fármacos prescritos durante el año de la confirmación diagnóstica, fue más frecuente la prescripción de 2 o más fármacos del grupo ATC analgésicos en el grupo de pacientes con fibromialgia ($p < 0,05$). Contrario a los antiinflamatorios que fueron más frecuentes en el grupo de pacientes sin fibromialgia ($p < 0,05$) y los grupos ATC antiepilépticos y antidepresivos fueron más frecuentes en el

grupo de pacientes con fibromialgia ($p < 0,05$), siendo estos hallazgos similares a los encontrados por otros autores (157–160).

En cuanto a la etnia, los resultados mostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos y este hallazgo podría estar condicionado a la escasa representatividad de la etnia hispánico/latina, situación similar a lo ocurrido con la variable raza en nuestro estudio.

Finalmente, en la construcción del **modelo predictivo más parsimonioso** y con los mejores parámetros estadísticos en la bondad de ajuste y correctamente clasificados como pacientes con o sin fibromialgia, se pusieron a prueba 12 modelos diferentes y aunque la comparación de los parámetros estadísticos mostraron al modelo 12 como el más parsimonioso y mejor ajustado, para efectos académicos, todos los modelos fueron validados por muestras bootstrapping para comparar los parámetros estadísticos de validación y reconfirmar una vez más, que el modelo 12 fue el más parsimonioso y adecuado para predecir el riesgo de tener fibromialgia.

Este modelo, con una excelente capacidad predictiva, estuvo integrado por las variables: edad al inicio de los síntomas (referido por el paciente), antecedente familiar de primera línea de enfermedades neurológicas, exposición a niveles de estrés previo al diagnóstico, antecedente de estrés emocional agudo post traumático previo al diagnóstico, comorbilidad durante el año de la confirmación diagnóstica (grupo CIE-10 enfermedades del sistema nervioso, grupo CIE-10 enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo, grupo CIE-10 síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte), antecedente personal de dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración previo al diagnóstico y prescripción farmacológica durante el año

de la confirmación diagnóstica (grupo ATC antiinflamatorios, grupo ATC antiepilépticos).

Sobre los factores predisponentes incluidos en el modelo predictivo, la edad al inicio de los síntomas (referido por el paciente) se comportó como un factor protector frente al riesgo de tener fibromialgia (OR:0,90; IC 95%:0,86-0,94; $p<0,001$), lo que podría indicar que los síntomas de la fibromialgia tienden a presentarse a edades más tempranas respecto a la aparición de los síntomas asociados a otras enfermedades reumatológicas como la artrosis, artritis reumatoide u otros tipos de artritis (161). El antecedente familiar de primera línea de enfermedades neurológicas (enfermedades que afectan al sistema nervioso central y al sistema nervioso periférico, por ejemplo: demencia, accidente cerebrovascular, epilepsia, Parkinson, esclerosis múltiple, migraña) se comportó como un factor de riesgo (OR:11,08; IC 95%:1,95-62,8; $p=0,007$), consistente con lo expuesto por Moukaddem et al., (149).

Con relación a los factores desencadenantes, los siguientes predictores se comportaron como factor de riesgo de la fibromialgia: exposición a niveles de estrés previo al diagnóstico (OR:11,37; IC 95%:2,48-52,23; $p=0,002$), antecedente de estrés emocional agudo post traumático previo al diagnóstico (OR:5,88; IC 95%:1,76-19,61; $p=0,004$), comorbilidad durante el año de la confirmación diagnóstica del grupo CIE-10 enfermedades del sistema nervioso (OR:2,94; IC 95%:1,19-7,27; $p=0,020$) y grupo CIE-10 enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo (OR:8,55; IC 95%:1,68-43,44; $p=0,010$). La comorbilidad durante el año de la confirmación diagnóstica del grupo CIE-10 síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio no clasificados en otra parte (OR:0,38; IC 95%:0,17-0,85; $p=0,018$) se comportó como un factor protector frente al riesgo de tener fibromialgia.

De manera similar al presente estudio, otros autores han encontrado una asociación entre la fibromialgia y la exposición a niveles de estrés y antecedentes de estrés emocional agudo post traumático (152). Este es el caso de Alciati et al., que encontraron que las personas con fibromialgia tenían más probabilidades de presentar al menos un trastorno mental a lo largo de la vida (odds ratio ajustado [aOR]=2,32), principalmente trastornos del estado de ánimo (aOR=2,27) (153) y Martínez-Lavín, quien expuso que en las mujeres el trauma físico y otros tipos de factores estresantes podrían provocar un dolor neuropático relacionado con la fibromialgia (154). Todo ello, consistente con lo expuesto por algunos investigadores que sugieren que la fibromialgia es un trastorno causado por problemas relacionados con el estrés en el sistema nervioso autónomo y proponen que el estrés psicológico, el trauma físico, los diferentes tipos de infecciones u otros factores estresantes conducen a una hiperactividad simpática desinhibida en individuos susceptibles con un sistema nervioso autónomo desadaptativo, por lo que la exposición a los niveles de estrés debe considerarse como una variable de interés involucrada en el proceso de activación de la enfermedad (136,154).

Sobre la comorbilidad, aunque el estudio desarrollado por Lichtenstein et al., no contempló la asociación entre las comorbilidades y la presencia de fibromialgia, sí describieron las comorbilidades más frecuentes en un grupo de pacientes que recibieron tratamiento hospitalario interdisciplinario por formas graves de fibromialgia con exacerbación aguda del dolor. En este estudio encontraron que el grupo CIE-10 “enfermedades del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo” y las “enfermedades del sistema nervioso” hicieron parte de las enfermedades que se presentaron con mayor frecuencia en la población de estudio (155).

Respecto a las otras variables de interés, la prescripción farmacológica durante el año de la confirmación diagnóstica del grupo ATC antiinflamatorios (OR:0,32; IC 95%:0,14-0,74; $p=0,008$) se comportó como un factor protector, contrario a lo hallado por Gendelman et al. donde el uso de antiinflamatorios no esteroideos fue significativamente mayor entre los pacientes con fibromialgia en comparación con los controles (OR: 2,56; IC 95% 2,47- 2,66). Esta diferencia podría ser atribuida al grupo comparación, que para nuestro estudio fueron pacientes con otro tipo de enfermedades osteoarticulares como la artrosis, artritis reumatoide u otros tipos de artritis y en el estudio de Gendelman fue población general (162). En contraposición, la prescripción farmacológica durante el año de la confirmación diagnóstica del grupo ATC antiepilépticos (OR:13,52; IC 95%:1,54-118,76; $p=0,019$) y el antecedente personal de dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración previo al diagnóstico (OR:606,98; IC 95%:95,60-3.853,67; $p<0,001$), se comportaron como factores de riesgo, siendo este último el predictor más fuertemente asociado al riesgo de tener fibromialgia, lo que reafirma la relevancia de este predictor como uno de los determinantes clave en el diagnóstico de la enfermedad (26,153,163).

Así pues, el presente estudio fue posiblemente el primero en diseñar y validar una fórmula predictiva (calculadora de riesgo) basada en el análisis de predictores epidemiológicos objetivos y cuantificables (164), mostrando no solo la fuerte influencia de la variable predictora "antecedente de dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración previo al diagnóstico", sino que también incluyó ítems objetivos relacionados con diagnósticos de los grupos CIE-10: 1) Enfermedades del sistema nervioso durante el año de diagnóstico, 2) enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo durante el año de diagnóstico, 3) síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte durante el año de diagnóstico; y prescripción farmacológica

de los grupos ATC: 1) antiinflamatorios durante el año de diagnóstico, 2) antiepilépticos durante el año de la confirmación diagnóstica. Esto podría explicar la mayor sensibilidad y especificidad del modelo predictivo respecto a cuestionarios previamente desarrollados, como el FiRTS, FibroDetect o SIFIS (104,107,108,165).

Las **limitaciones del estudio** estuvieron relacionadas con la medición de variables que pudieron verse afectadas por la posible inexactitud en el recuerdo de hechos o experiencias previas. Para controlarlo, se midió en ambos grupos la variable “años de evolución diagnóstica”, comprobando que el comportamiento de esta variable no vario entre grupos. De igual forma, antes de iniciar la entrevista se dieron unas explicaciones previas a los pacientes sobre los objetivos de los cuestionarios y se contextualizaron cronológicamente las preguntas con la ocurrencia de los eventos a evaluar. Por otro lado, para controlar la presencia de posibles sesgos de información o del entrevistador, se diseñó un Plan Normalizado de Trabajo (PNT) para tener un mayor control sobre los procesos de la investigación.

Aunque el análisis exploratorio mostró que no hubo diferencias en la media de edad entre los grupos, en el estudio no se hizo emparejamiento por edad.

Otra limitación estuvo relacionada con la similitud de la sintomatología de las enfermedades de estudio (fibromialgia, artrosis, artritis reumatoide, otros tipos de artritis) y la presencia de dos o más de ellas en un mismo paciente, haciendo que en ocasiones el paciente tuviese dificultad para contextualizar cronológicamente el grado de exposición a algunos potenciales factores predictivos. Para solventar esta limitación y recoger la información de una forma clara y precisa, el investigador le indicó al paciente antes de iniciar la entrevista que las preguntas debían ser contestadas teniendo como punto de

referencia la fecha de la confirmación diagnóstica de la fibromialgia y en el caso de los pacientes sin fibromialgia, se les pidió responder las preguntas a partir de la confirmación diagnóstica del tipo de artritis (artrosis, artritis reumatoide, otros tipos de artritis) con más años de evolución diagnóstica o de la que generó mayor impacto en la percepción de su estado de salud.

Por último, aunque la validación interna Bootstrap fue una herramienta confiable para validar el modelo predictivo, **se recomienda a futuro** poner a prueba la fórmula predictiva (calculadora de riesgo) en una cohorte prospectiva de pacientes con antecedente de dolor crónico en los que aún no se haya diagnosticado la causa del dolor.

8. Conclusiones

8. CONCLUSIONES

- 1) El establecimiento de las variables que diferenciaron el perfil de pacientes con y sin fibromialgia, brindó información a los investigadores para identificar los potenciales predictores del riesgo de tener fibromialgia.
- 2) Los análisis de regresión logística multivariante en busca de un modelo predictivo parsimonioso y con buenos parámetros estadísticos de bondad de ajuste y capacidad predictiva, permitieron identificar los factores predisponentes, desencadenantes y otras variables de interés relacionadas con la fibromialgia.
- 3) El modelo final mostró una fuerte influencia de la variable predictora “antecedente de dolor crónico generalizado de más de 3 meses de duración previo al diagnóstico” y destacó el valor predictivo de otras variables epidemiológicas como potenciales predictores de la enfermedad.
- 4) Se presentaron como nuevas variables objetivas, indicadoras del riesgo de tener fibromialgia, los grupos diagnósticos: a) Enfermedades del sistema nervioso durante el año de diagnóstico, b) enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo durante el año de diagnóstico, c) síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte durante el año de diagnóstico y los grupos de prescripción farmacológica: a) antiinflamatorios durante el año de diagnóstico, b) antiepilépticos durante el año de la confirmación diagnóstica.

- 5) La fórmula predictiva (calculadora de riesgo) se presenta como una herramienta de detección fácil de administrar, con una excelente capacidad predictiva, para identificar a los pacientes con riesgo de tener la enfermedad.

- 6) Su uso regular en la atención primaria podría reducir el tiempo promedio hasta la confirmación diagnóstica a través de los criterios ACR 1990 del Colegio Americano de Reumatología.

9. Bibliografía

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Nishishinya Aquino B, Requeijo Lorenzo C, Roqué Fíguls M, Salas Gama K, Urrútia Cuchí G. *Evaluación y abordaje de la Fibromialgia. Actualización de las Evidencias Científicas.*; 2017.
2. Alegre J, Cantero JX, Collado A, et al. *Síndromes de Sensibilització Central: Fibromialgia, Síndrome de Fatiga Crònica, Síndrome de Sensibilitat Química Múltiple.*; 2015.
3. Lawson, MD E, Wallace, MD MS, eds. *Fibromyalgia*. Springer International Publishing; 2015. doi:10.1007/978-3-319-15820-4
4. Rivera Redondo J, Díaz del Campo Fontecha P, Alegre de Miquel C, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the management of patients with Fibromyalgia. Part II. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2022;18(5):260-265. doi:10.1016/J.REUMAE.2021.01.005
5. Rivera Redondo J, Díaz del Campo Fontecha P, Alegre de Miquel C, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Fibromyalgia. Part 1: Diagnosis and treatment. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2022;18(3):131-140. doi:10.1016/J.REUMAE.2021.02.002
6. Moyano S, Kilstein JG, Alegre de Miguel C. Nuevos criterios diagnósticos de Fibromialgia: ¿vinieron para quedarse? *Reumatol Clin*. 2015;11(4):210-214. doi:10.1016/j.reuma.2014.07.008
7. Casanueva B, García-Fructuoso F, Belenguer R, et al. The Spanish version of the 2010 American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for

- Fibromyalgia: Reliability and validity assessment. *Clin Exp Rheumatol*. 34(2 Suppl 96):S55-8.
8. 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 (Hoboken)*. 2014;66(9):1364-1373. doi:10.1002/acr.22301
 9. Häuser W, Wolfe F. Diagnosis and diagnostic tests for Fibromyalgia (syndrome). *Reumatismo*. 2012;64(4). doi:10.4081/reumatismo.2012.194
 10. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1990;33(2):160-172. doi:10.1002/ART.1780330203
 11. Fernández.Sola J. Valoració funcional en Síndrome de Fatiga Crònica i Fibromialgia. *Bioritmes*. 2009;23:6-9.
 12. Arnold LM, Gebke KB, Choy EHS. Fibromyalgia: Management strategies for primary care providers. *Int J Clin Pract*. 2016;70(2):99. doi:10.1111/IJCP.12757
 13. Hasselroth R, Björling G, Faag C, Bose CN. “Can someone as young as you really feel that much pain?” – A survey on how people with Fibromyalgia experience healthcare in Sweden. *SAGE Open Nurs*. 2021;7. doi:10.1177/23779608211026145
 14. Torres X, Ojeda B, Collado A, et al. Characterization of burnout among Spanish family physicians treating Fibromyalgia patients: The EPIFFAC Study. doi:10.3122/jabfm.2020.03.190201
 15. Pla operatiu d’atenció a les persones afectades per les Síndromes de Sensibilització Central: Fibromiàlgia, Síndrome de Fatiga Crònica i Síndrome de Sensibilitat

- Química Múltiple. *Scientia*. Published online 2017. Accessed december 8, 2022.
<http://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/5634>
16. Pang HYM, Farrer C, Wu W, Gakhal NK. Quality of rheumatology care for patients with Fibromyalgia and chronic pain syndromes. *BMJ Open Qual*. 2021;10(1). doi:10.1136/BMJOQ-2020-001061
 17. Park DJ, Kang JH, Yim YR, et al. Exploring genetic susceptibility to Fibromyalgia. *Chonnam Med J*. 2015;51(2):58. doi:10.4068/CMJ.2015.51.2.58
 18. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of Fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*. 2016;338:114. doi:10.1016/J.NEUROSCIENCE.2016.06.006
 19. Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess E V. Comorbidity of Fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(08):1219-1225. doi:10.4088/JCP.v67n0807
 20. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: An update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(11):645-660. doi:10.1038/S41584-020-00506-W
 21. Khamisy-Farah R, Fund E, Raibman-Spector S, Adawi M. Inflammatory markers in the diagnosis of Fibromyalgia. *Isr Med Assoc J*. 2021;23(12):801-804.
 22. Wolfe F, Rasker JJ. The evolution of Fibromyalgia, its concepts, and criteria. *Cureus*. 2021;13(11):e20010. doi:10.7759/cureus.20010
 23. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary Fibromyalgia (Fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum*. 1981;XI(1).
 24. Pearce JMS. Myofascial pain, Fibromyalgia or Fibrositis? *Eur Neurol*. 2004;52(2):67-72. doi:10.1159/000079748

25. Gyorfí M, Rupp A, Abd-Elsayed A. Fibromyalgia pathophysiology. *Biomedicines*. 2022;10(12). doi:10.3390/BIOMEDICINES10123070
26. Qureshi AG, Jha SK, Iskander J, et al. Diagnostic challenges and management of Fibromyalgia. *Cureus*. 2021;13(10). doi:10.7759/CUREUS.18692
27. Wolfe F. The history of the idea of widespread pain and its relation to Fibromyalgia. *Scand J Pain*. 2020;20(4):647-650. doi:10.1515/SJPAIN-2020-0072/MACHINEREADABLECITATION/RIS
28. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: The unifying concept of Central Sensitivity Syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36(6):339-356. doi:10.1016/j.semarthrit.2006.12.009
29. Guler MA, Celik OF, Ayhan FF. The important role of Central Sensitization in chronic musculoskeletal pain seen in different rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2020;39(1):269-274. doi:10.1007/s10067-019-04749-1
30. Fernández Solà J. Síndromes de Sensibilización Central: Hacia la estructuración de un concepto multidisciplinar. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(2):68-70. doi:10.1016/j.medcli.2017.12.006
31. Yunus M. Editorial review: An update on Central Sensitivity Syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11(2):70-85. doi:10.2174/157339711102150702112236
32. Yunus MB. Role of Central Sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(3):481-497. doi:10.1016/J.BERH.2007.03.006
33. Carrillo-de-la-Peña MT, Triñanes Y, González-Villar A, et al. Convergence between the 1990 and 2010 ACR diagnostic criteria and validation of the Spanish

- version of the Fibromyalgia Survey Questionnaire (FSQ). *Rheumatol Int.* 2015;35(1):141-151. doi:10.1007/S00296-014-3074-3/TABLES/5
34. Gendelman O, Amital H, Bar-On Y, et al. Time to diagnosis of Fibromyalgia and factors associated with delayed diagnosis in primary care. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(4):489-499. doi:10.1016/J.BERH.2019.01.019
35. Choi HJ, Han JY, Seo MR, Ryu HJ, Baek HJ. Fibromyalgia with chronic rheumatic diseases in South Korea: A comparison of clinical and American College of Rheumatology criteria. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(12):1922-1926. doi:10.1111/1756-185X.12678
36. Wolfe F, Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Ann Med.* 2011;43(7):495-502. doi:10.3109/07853890.2011.595734
37. 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 (Hoboken).* 2010;62(5):600-610. doi:10.1002/ACR.20140
38. 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(6):1113-1122. doi:10.3899/JRHEUM.100594
39. Fitzcharles MA, Shir Y, Ablin JN, et al. Classification and clinical diagnosis of Fibromyalgia Syndrome: Recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2013;2013:1-9. doi:10.1155/2013/528952

40. Wolfe F. New American College of Rheumatology criteria for Fibromyalgia: A twenty-year journey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):583-584. doi:10.1002/ACR.20156
41. de Sanctis V, Abbasciano V, Soliman AT, et al. The juvenile Fibromyalgia Syndrome (JFMS): A poorly defined disorder. *Acta Biomed*. 2019;90(1):134-148. doi:10.23750/ABM.V90I1.8141
42. Ahmed S, Aggarwal A, Lawrence A. Performance of the American College of Rheumatology 2016 criteria for Fibromyalgia in a referral care setting. *Rheumatol Int*. 2019;39(8):1397-1403. doi:10.1007/s00296-019-04323-7
43. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 Fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-329. doi:10.1016/J.SEMARTHTRIT.2016.08.012
44. Salaffi F, DI Carlo M, Farah S, et al. Diagnosis of Fibromyalgia: Comparison of the 2011/2016 ACR and AAPT criteria and validation of the modified Fibromyalgia assessment status. *Rheumatology*. 2020;59(10):3042-3049. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEAA061
45. Fors EA, Wensaas KA, Eide H, et al. Fibromyalgia 2016 criteria and assessments: Comprehensive validation in a Norwegian population. *Scand J Pain*. 2020;20(4):663-672. doi:10.1515/SJPAIN-2020-0002/DOWNLOADASSET/SUPPL/SJPAIN-2020-0002_SUPPL.ZIP
46. Dworkin RH, Bruehl S, Fillingim RB, Loeser JD, Terman GW, Turk DC. Multidimensional diagnostic criteria for chronic pain: Introduction to the ACTION–American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT). *Journal of Pain*. 2016;17(9):T1-T9. doi:10.1016/j.jpain.2016.02.010

47. Fillingim RB, Bruehl S, Dworkin RH, et al. The ACTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT): An evidence-based and multi-dimensional approach to classifying chronic pain conditions. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2014;15(3):241. doi:10.1016/J.JPAIN.2014.01.004
48. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, et al. AAPT Diagnostic criteria for Fibromyalgia. *Journal of Pain*. 2019;20(6):611-628. doi:10.1016/J.JPAIN.2018.10.008/ATTACHMENT/1E03E83E-3F26-4FF3-BBF1-E79D3AD7CCCB/MMC1.DOCX
49. Siracusa R, Di Paola R, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8). doi:10.3390/IJMS22083891
50. Lawson, MD E, Wallace, MD MS, eds. *Fibromyalgia. Clinical guidelines and treatments*. Springer International Publishing; 2015. doi:10.1007/978-3-319-15820-4
51. Galvez-Sánchez CM, Duschek S, Del Paso GAR. Psychological impact of Fibromyalgia: Current perspectives. *Psychol Res Behav Manag*. 2019;12:117. doi:10.2147/PRBM.S178240
52. Klaus K, Fischer S, Doerr JM, Nater UM, Mewes R. Classifying Fibromyalgia Syndrome as a mental disorder? An ambulatory assessment study. *Int J Behav Med*. 2017;24(2):230-238. doi:10.1007/S12529-016-9603-6/TABLES/3
53. Durmaz Y, Ilhanli I. Rheumatoid Arthritis activity scores in patients with and without Fibromyalgia Syndrome. *Ann Saudi Med*. 2021;41(4):246. doi:10.5144/0256-4947.2021.246

54. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Atzeni F, et al. Diagnostic and therapeutic care pathway for Fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3).
55. Kumbhare D, Hassan S, Diep D, et al. Potential role of blood biomarkers in patients with Fibromyalgia. *Pain*. Published online October 12, 2021. doi:10.1097/j.pain.0000000000002510
56. Creed F. The risk factors for self-reported Fibromyalgia with and without multiple somatic symptoms: The lifelines cohort study. *J Psychosom Res*. 2022;155:110745. doi:10.1016/j.jpsychores.2022.110745
57. Duchesne A, Einstein G, Benlidayi IC, et al. Immune system sex differences may bridge the gap between sex and gender in Fibromyalgia. *HYPOTHESIS AND THEORY*. Published online 2020:17. doi:10.3389/fnins.2019.01414
58. Maresca T, Covini E, Mato AML. Conditions, controversies and contradictions between Central Sensitivity Syndrome and depressive disorders. *Vertex*. 2013;24(111):373-391.
59. Coles ML, Weissmann R, Uziel Y. Juvenile primary Fibromyalgia Syndrome: epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1). doi:10.1186/S12969-021-00493-6
60. Barke A, Korwisi B, Rief W. Chronic pain in the ICD-11: New diagnoses that clinical psychologists should know about. *Clinical Psychology in Europe*. 2022;4(Special Issue). doi:10.32872/cpe.9933
61. D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, et al. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain*. 2019;15. doi:10.1177/1744806918819944

62. Jung YH, Kim H, Seo S, et al. Central metabolites and peripheral parameters associated neuroinflammation in Fibromyalgia patients: A preliminary study. *Medicine*. 2023;102(13):e33305. doi:10.1097/MD.00000000000033305
63. Ricci M, Cimini A, Grivet Fojaja MR, et al. Novel approaches in molecular imaging and neuroimaging of Fibromyalgia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24). doi:10.3390/IJMS232415519
64. Cabo-Meseguer A, Cerdá-Olmedo G, Trillo-Mata JL. Epidemiología y caracterización sociodemográfica de la Fibromialgia en la Comunidad Valenciana. *Rev Esp Salud Pública*. 2019;93.
65. Gayà TF, Ferrer CB, Mas AJ, et al. Prevalence of Fibromyalgia and associated factors in Spain. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1):S47-S52.
66. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh · Mahmood. Prevalence of Fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017;3:1527-1539. doi:10.1007/s00296-017-3725-2
67. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, et al. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). Objetivos y metodología. *Reumatol Clin*. 2019;15(2):90-96. doi:10.1016/j.reuma.2017.06.009
68. Carmona L. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a National Survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):1040-1045. doi:10.1136/ard.60.11.1040
69. Sociedad Española de Reumatología. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study). Published online 2019. Accessed March

- 1, 2022. <https://www.ser.es/se-ha-presentado-el-estudio-episer-2016-en-la-sede-del-ministerio-de-sanidad-consumo-y-bienestar-social/>
70. Seoane-Mato D, Martínez Dubois C, Moreno Martínez MJ, Sánchez-Piedra C, Bustabad-Reyes S. Frecuencia de consulta médica por problemas osteoarticulares en población general adulta en España. Estudio EPISER2016. *Gac Sanit.* 2020;34(5):514-517. doi:10.1016/J.GACETA.2019.05.006
71. Al-Allaf AW. Work disability and health system utilization in patients with Fibromyalgia Syndrome. *Journal of Clinical Rheumatology.* 2007;13(4):199-201. doi:10.1097/RHU.0B013E31812E6B0C
72. Romeyke¹ T, Noehammer E, Scheuer HC, Stummer H. Severe forms of Fibromyalgia with acute exacerbation of pain: Costs, comorbidities, and length of stay in inpatient care. *ClinicoEconomics and Outcomes Research.* 2017;2017:9-317. doi:10.2147/CEOR.S132153
73. Wagner JS, Chandran A, DiBonaventura M, Cappelleri JC. The costs associated with sleep symptoms among patients with Fibromyalgia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2013;13(1):131-139. doi:10.1586/erp.12.82
74. Guymer EK, Littlejohn GO, Brand CK, Kwiatek RA. Fibromyalgia onset has a high impact on work ability in Australians. *Intern Med J.* 2016;46(9):1069-1074. doi:10.1111/IMJ.13135
75. Ruschak I, Toussaint L, Rosselló L, Martín CA, Fernández-Sáez J, Montesó-Curto P. Symptomatology of Fibromyalgia Syndrome in men: A mixed-method pilot study. *Public Health.* 2022;19:1724. doi:10.3390/ijerph19031724

76. Atzeni F, Alciati A, Bazzichi L, et al. Sociodemographic factors in Fibromyalgia: results from the Italian Fibromyalgia Registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(6):1183-1188. doi:10.55563/clinexprheumatol/64963d
77. Kleykamp BA, Ferguson MC, McNicol E, et al. The Prevalence of psychiatric and chronic pain comorbidities in Fibromyalgia: An ACTION systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(1):166-174. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.10.006
78. Dobkin PL, Civita M De, Abrahamowicz M, Baron M, Bernatsky S. Predictors of health status in women with Fibromyalgia: A prospective study. *Int J Behav Med.* 2006;13(2):101-108. doi:10.1207/s15327558ijbm1302_1
79. Collado A, Gomez E, Coscolla R, et al. Work, family and social environment in patients with Fibromyalgia in Spain: An epidemiological study: EPIFFAC study. *BMC Health Serv Res.* 2014;14(1):1-10. doi:10.1186/S12913-014-0513-5
80. Fan A, Pereira B, Tournadre A, et al. Frequency of concomitant Fibromyalgia in rheumatic diseases: Monocentric study of 691 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):129-132. doi:10.1016/J.SEMARTHTRIT.2017.01.005
81. Fitzcharles MA, Yunus MB. The clinical concept of Fibromyalgia as a changing paradigm in the past 20 years. *Pain Res Treat.* 2012;2012:1-8. doi:10.1155/2012/184835
82. Galvez-Sánchez CM, del Paso GAR. Diagnostic criteria for Fibromyalgia: Critical review and future perspectives. *J Clin Med.* 2020;9(4). doi:10.3390/JCM9041219
83. Albrecht PJ, Rice FL. Fibromyalgia Syndrome pathology and environmental influences on afflictions with medically unexplained symptoms. *Rev Environ*

- Health.* 2016;31(2):281-294. doi:10.1515/REVEH-2015-0040/ASSET/GRAPHIC/J_REVEH-2015-0040_FIG_003.JPG
84. Markkula RA, Kalso EA, Kaprio JA. Predictors of Fibromyalgia: A population-based twin cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):29. doi:10.1186/s12891-016-0873-6
85. Regal Ramos RJ. Características epidemiológicas de los pacientes evaluados por Fibromialgia en la Unidad Médica de Valoración de Incapacidades de Madrid. *SEMERGEN - Medicina de Familia.* 2017;43(1):28-33. doi:10.1016/j.semerg.2015.12.015
86. Gelonch O, Garolera M, Valls J, Rosselló L, Pifarré J. Executive function in Fibromyalgia: Comparing subjective and objective measures. *Compr Psychiatry.* 2016;66:113-122. doi:10.1016/j.comppsy.2016.01.002
87. Bağcier F, İnal Yorulmaz E, Çağlar Yağci H. Top 100 cited articles on Fibromyalgia Syndrome: A bibliometric and altmetric analyses study. *Agri.* 2021;33(2):53-63. doi:10.14744/AGRI.2021.53189
88. Häuser W, Sarzi-Puttini P, Fitzcharles MA. Fibromyalgia Syndrome: Under-, over- and misdiagnosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(1):S90-S97.
89. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in Fibromyalgia Syndrome with focus on pharmacology. *Biomedicines.* 2017;5(2). doi:10.3390/BIOMEDICINES5020020
90. Torres Belmonte S, Benachi Sandoval N. Impact of a socio-educational intervention to improve the quality of life of patients with Fibromyalgia: A quasi-experimental design. *Enfermería clínica (English Edition).* 2018;28(3):179-185. doi:10.1016/J.ENFCLI.2017.08.008

91. Tzadok R, Ablin JN. Current and emerging pharmacotherapy for Fibromyalgia. *Pain Res Manag.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/6541798
92. El-Rabbat M. S, Mahmoud NK, Gheita TA. Clinical significance of Fibromyalgia Syndrome in different rheumatic diseases: Relation to disease activity and quality of life. *Reumatol Clin.* 2018;14(5):285-289. doi:10.1016/j.reuma.2017.02.008
93. Farin E, Ullrich A, Hauer J. Participation and social functioning in patients with Fibromyalgia: Development and testing of a new questionnaire. *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11(1):135. doi:10.1186/1477-7525-11-135
94. López-Pousa S, Garre-Olmo J, de Gracia M, Ribot J, Calvó-Perxas L, Vilalta-Franch J. Development of a multidimensional measure of Fibromyalgia symptomatology: The comprehensive rating scale for Fibromyalgia symptomatology. *J Psychosom Res.* 2013;74(5):384-392. doi:10.1016/j.jpsychores.2012.12.018
95. Lacasse A, Bourgault P, Tousignant-Laflamme Y, Courtemanche-Harel R, Choinière M. Development and validation of the French-Canadian chronic pain self-efficacy scale. *Pain Res Manag.* 2015;20(2):75-83. doi:10.1155/2015/832875
96. Luciano J v., Aguado J, Serrano-Blanco A, Calandre EP, Rodriguez-Lopez CM. Dimensionality, reliability and validity of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR) in two Spanish samples. *Arthritis Care Res (Hoboken).* Published online 2013:n/a-n/a. doi:10.1002/acr.22034
97. Rampakakis E, Ste-Marie PA, Sampalis JS, Karellis A, Shir Y, Fitzcharles MA. Real-life assessment of the validity of patient global impression of change in Fibromyalgia. *RMD Open.* 2015;1(1):e000146. doi:10.1136/rmdopen-2015-000146

98. Rivera J, González T. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: A validated Spanish version to assess the health status in women with Fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(5):554-560.
99. Monterde S, Salvat I, Montull S, Fernández-Ballart J. Validation of the Spanish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Revista Española de Reumatología*. 2004;31(9):507-513.
100. Chang KV, Hung CH, Sun WZ, et al. Evaluating soreness symptoms of Fibromyalgia: Establishment and validation of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire with Integration of Soreness Assessment. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2020;119(7):1211-1218. doi:10.1016/J.JFMA.2019.10.018
101. Salgueiro M, García-Leiva JM, Ballesteros J, Hidalgo J, Molina R, Calandre EP. Validation of a Spanish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR). *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11(1):132. doi:10.1186/1477-7525-11-132
102. Omair MA, Alobud S, Al-Bogami MH, et al. Prevalence of Fibromyalgia in physicians in training: A cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2019;38(1):165-172. doi:10.1007/S10067-018-4313-X/TABLES/4
103. Bannwarth B, Blotman F, Roué-Le Lay K, Caubère JP, André E, Taïeb C. Fibromyalgia Syndrome in the general population of France: A prevalence study. *Joint Bone Spine*. 2009;76(2):184-187. doi:10.1016/J.JBSPIN.2008.06.002
104. Collado A, Torres X, Messina OD, et al. The discriminatory ability of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST): An International Study in Spain and four Latin American countries. *Pain Medicine*. Published online December 26, 2015:pnv065. doi:10.1093/pm/pnv065

105. Torres X, Collado A, Gómez E, et al. The Spanish version of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool: Translation, validity and reliability. *Rheumatology*. 2013;52(12):2283-2291. doi:10.1093/rheumatology/ket308
106. Fan A, Tournadre A, Pereira B, et al. Performance of Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) to detect Fibromyalgia Syndrome in rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2016;55(10):1746-1750. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEW244
107. 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®) Screening Tool. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12(1). doi:10.1186/S12955-014-0128-X
108. Salaffi F, Farah S, Beci G, Schettino M, Carotti M, di Carlo M. Development and validation of the Simple Fibromyalgia Screening questionnaire for improving the recognition of fibromyalgia in daily practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1):S9-S16.
109. Uclés-Juárez R, Fernández-Carreño D, Fernández-Miranda López S, Cangas-Díaz AJ. Conceptuación de la Fibromialgia: ¿Consenso o discrepancia entre profesionales clínicos de España? *Rev Esp Salud Publica*. 2020;94:202001006. doi:10.4321/S1135-57272020000100018
110. Brunotto M, Zarate AM. Predictive models for complex diseases. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2012;69(1):33-41.
111. Balaguer F, Balmaña J, Castellví-Bel S, et al. Validation and extension of the PREMM1,2 model in a population-based cohort of Colorectal Cancer patients. *Gastroenterology*. 2008;134(1):39-46. doi:10.1053/j.gastro.2007.10.042

112. Balmaña J, Stockwell DH, Steyerberg EW, et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch Syndrome. *JAMA*. 2006;296(12):1469. doi:10.1001/jama.296.12.1469
113. Rubio-Álvarez A, Molina-Alarcón M, Arias-Arias Á, Hernández-Martínez A. Development and validation of a predictive model for excessive postpartum blood loss: A retrospective, cohort study. *Int J Nurs Stud*. 2018;79:114-121. doi:10.1016/J.IJNURSTU.2017.11.009
114. Giorgi V, Sirotti S, Romano ME, et al. Fibromyalgia: One year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(6):1065-1072. doi:10.55563/clinexprheumatol/if9gk2
115. Ortega Calvo M, Cayuela Domínguez A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: Una revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Publica*. 2002;76(2):85-93. Accessed December 8, 2022. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272002000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=
116. Higgins-Biddle JC, Babor TF. A review of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), AUDIT-C, and USAUDIT for screening in the United States: Past issues and future directions. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2018;44(6):578-586. doi:10.1080/00952990.2018.1456545
117. Cabrera V, Martín-Aragón M, Terol M del C, Núñez R, Pastor M de los Á. La Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) en Fibromialgia: Análisis de sensibilidad y especificidad. *Terapia psicológica*. 2015;33(3):181-193. doi:10.4067/S0718-48082015000300003

118. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: Una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005;19(2):135-150. doi:10.1157/13074369
119. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied logistic regression: Third Edition. *Applied Logistic Regression: Third Edition*. Published online August 29, 2013:1-510. doi:10.1002/9781118548387
120. Kleinbaum DG, Klein M. Logistic regression a self-learning text Third Edition. Accessed October 29, 2022. <http://www.springer.com/series/2848>
121. Obuchowski NA, Bullen JA. Receiver operating characteristic (ROC) curves: Review of methods with applications in diagnostic medicine. *Phys Med Biol.* 2018;63(7):07TR01. doi:10.1088/1361-6560/AAB4B1
122. Brunelli A. A synopsis of resampling techniques. *J Thorac Dis.* 2014;6(12):1879. doi:10.3978/J.ISSN.2072-1439.2014.09.09
123. Szklo M (Moyses). *Epidemiology : Beyond the basics*. 3rd ed. (Nieto FJ (Francisco J, ed.). Jones & Bartlett Learning; 2014.
124. Uejima K, Hayasaka M, Kato J, et al. Hospital–pharmacy cooperative training and drug-taking compliance in outpatients with chronic pain: A case–control study. *Integr Pharm Res Pract.* 2019;8:63. doi:10.2147/IPRP.S197135
125. Clauw DJ, Essex MN, Pitman V, Jones KD. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: Rationale and implications for pain management. <https://doi.org/101080/0032548120191574403>. 2019;131(3):185-198. doi:10.1080/00325481.2019.1574403
126. Pérez-Aranda A, Andrés-Rodríguez L, Feliu-Soler A, et al. Clustering a large Spanish sample of patients with Fibromyalgia using the Fibromyalgia Impact

- Questionnaire-Revised: Differences in clinical outcomes, economic costs, inflammatory markers, and gray matter volumes. *Pain*. 2019;160(4):908-921. doi:10.1097/J.PAIN.0000000000001468
127. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya, C, et al. Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults — United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018;67(36):1001. doi:10.15585/MMWR.MM6736A2
128. Gutierrez L, Velasco L, Blanco S, Catala P, Pastor-Mira MÁ, Peñacoba C. Perfectionism, maladaptive beliefs and anxiety in women with Fibromyalgia. An explanatory model from the conflict of goals. *Pers Individ Dif*. 2022;184. doi:10.1016/J.PAID.2021.111165
129. Kauffman BY, Rogers AH, Garey L, Zvolensky MJ. Anxiety and depressive symptoms among adults with obesity and chronic pain: The role of anxiety sensitivity. *Cogn Behav Ther*. 2022;51(4):295-308. doi:10.1080/16506073.2021.2011396
130. García-Esquinas E, Rodríguez-Sánchez I, Ortolá R, et al. Gender differences in pain risk in old age: Magnitude and Contributors. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(9):1707-1717. doi:10.1016/j.mayocp.2019.03.034
131. Mur Martí T, Llordés Llordés M, Custal Jordà M, López Juan G, Martínez Pardo S. Profile of patients with Fibromyalgia being treated in primary care centers in Terrassa, a city in northeastern Spain. *Reumatol Clin*. 2017;13(5):252-257. doi:10.1016/J.REUMA.2016.05.008
132. Garrido-Ardila EM, González-López-Arza MV, Jiménez-Palomares M, García-Nogales A, Rodríguez-Mansilla J. Effects of physiotherapy vs. acupuncture in quality of life, pain, stiffness, difficulty to work and depression of women with

- Fibromyalgia: A randomized controlled trial. *J Clin Med.* 2021;10(17):3765.
doi:10.3390/jcm10173765
133. Pasini I, Perlini C, Donisi V, et al. “INTEGRO INTEGRated psychotherapeutic interventiOn” on the management of chronic pain in patients with Fibromyalgia: The role of the therapeutic relationship. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(5):3973. doi:10.3390/IJERPH20053973
134. Moreno-Ligero M, Moral-Munoz JA, Salazar A, Failde I. mHealth intervention for improving pain, quality of life, and functional disability in patients with chronic pain: Systematic Review. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2023;11. doi:10.2196/40844
135. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of Fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(2):318-328. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2016-209724
136. Conversano C, Poli A, Ciacchini R, Hitchcott P, Bazzichi L, Gemignani A. A psychoeducational intervention is a treatment for Fibromyalgia Syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(1):S98-S104.
137. Temeloğlu Şen E, Hocaoğlu A, Sertel Berk Ö. Group psychotherapy with Fibromyalgia patients: A systematic review. *Arch Rheumatol.* 2019;34(4):476. doi:10.5606/ARCHRHEUMATOL.2019.6801
138. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Atzeni F, et al. Fibromyalgia position paper. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(3).
139. Takahashi N, Takatsuki K, Kasahara S, Yabuki S. Multidisciplinary pain management program for patients with chronic musculoskeletal pain in Japan: A cohort study. *J Pain Res.* 2019;12:2563-2576. doi:10.2147/JPR.S212205

140. Palomo-López P, Becerro-de-Bengoa-Vallejo R, Elena-Losa-Iglesias M, et al. Relationship of depression scores and ranges in women who suffer from Fibromyalgia by age distribution: A case-control study. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2019;16(3):211-220. doi:10.1111/wvn.12358
141. del Pozo-Cruz J, Alfonso-Rosa RM, Castillo-Cuerva A, Sañudo B, Nolan P, del Pozo-Cruz B. Depression symptoms are associated with key health outcomes in women with Fibromyalgia: A cross-sectional study. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(7):798-808. doi:10.1111/1756-185X.12564
142. Sener U, Uçok K, Ulasli AM, et al. Evaluation of health-related physical fitness parameters and association analysis with depression, anxiety, and quality of life in patients with Fibromyalgia. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(8):763-772. doi:10.1111/1756-185X.12237
143. González E, Elorza J, Failde I. Fibromyalgia and psychiatric comorbidity: Their effect on the quality of life patients. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010;38(5):295-300.
144. Campos RP, Vázquez MIR. Health-related quality of life in women with Fibromyalgia: Clinical and psychological factors associated. *Clin Rheumatol.* 2012;31(2):347-355. doi:10.1007/s10067-011-1870-7
145. Hadlandsmyth K, Dailey DL, Rakel BA, et al. Somatic symptom presentations in women with Fibromyalgia are differentially associated with elevated depression and anxiety. *J Health Psychol.* 2020;25(6):819-829. doi:10.1177/1359105317736577
146. Yeung WK, Morgan K, Mckenna F. Comparison of sleep structure and psychometric profiles in patients with Fibromyalgia, osteoarthritis and healthy controls. *J Sleep Res.* 2018;27(2):290-298. doi:10.1111/JSR.12588

147. Gao C, Zhong H, Chen L, et al. Clinical and psychological assessment of patients with rheumatoid arthritis and Fibromyalgia: A real-world study. *Clin Rheumatol.* 2022;41(4):1235-1240. doi:10.1007/S10067-021-06026-6/TABLES/5
148. Salaffi F, Puttini PS, Girolimetti R, Atzeni F, Gasparini S, Grassi W. Health-related quality of life in Fibromyalgia patients: A comparison with rheumatoid arthritis patients and the general population using the SF-36 health survey. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(5 SUPPL. 56).
149. Moukaddem A, Chaaya M, Slim ZFN, Jaffa M, Sibai AM, Uthman I. Fibromyalgia: Epidemiology and risk factors, a population-based case-control study in Lebanon. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(2):169-176. doi:10.1111/1756-185X.12701
150. Emir B, Masters ET, Mardekian J, Clair A, Kuhn M, Silverman SL. Identification of a potential Fibromyalgia diagnosis using random forest modeling applied to electronic medical records. *J Pain Res.* 2015;8:277. doi:10.2147/JPR.S8256
151. Hulse ST, Stahlman S, Fedgo A, Beason Serafica TS, Clausen SS. Fibromyalgia: Prevalence and burden of disease among active component service members, U.S. Armed Forces, 2018. *MSMR.* 2020;27(11):8-14.
152. Conversano C, Carmassi C, Bertelloni CA, et al. Potentially traumatic events, post-traumatic stress disorder and post-traumatic stress spectrum in patients with Fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(1):S39-S43.
153. Alciati A, Nucera V, Masala IF, et al. One year in review 2021: Fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(3):S3-S12.
154. Martínez-Lavín M. Fibromyalgia in women: Somatisation or stress-evoked, sex-dimorphic neuropathic pain? *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(2):422-425.

155. Lichtenstein A, Tiosano S, Amital H. The complexities of Fibromyalgia and its comorbidities. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(1):94-100. doi:10.1097/BOR.0000000000000464
156. Ansari AH, Pal A, Ramamurthy A, Kabat M, Jain S, Kumar S. Fibromyalgia pain and depression: An update on the role of repetitive transcranial magnetic stimulation. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12(2):256-270. doi:10.1021/ACSCHEMNEURO.0C00785/ASSET/IMAGES/ACSCHEMNEURO.0C00785.SOCIAL.JPEG_V03
157. Karamanlioglu DS, Kulcu DG, Ozturk G, Akpinar P, Ozkan FU, Aktas I. Effectiveness of pregabalin treatment for trigger points in patients with comorbid myofascial pain syndrome and Fibromyalgia Syndrome: A randomized controlled trial. <https://doi-org.sire.ub.edu/101080/0899022020211977265>. Published online September 20, 2021:1-6. doi:10.1080/08990220.2021.1977265
158. Ariani A, Bazzichi L, Sarzi-Puttini P, et al. The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of Fibromyalgia. Best practices based on current scientific evidence. *Reumatismo.* 2021;73(2):89-105. doi:10.4081/reumatismo.2021.1362
159. Bidari A, Moazen-Zadeh E, Ghavidel-Parsa B, Rahmani S, Hosseini S, Hassankhani A. Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with Fibromyalgia: An open-label randomized clinical trial. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2019;27(1):149. doi:10.1007/S40199-019-00257-4

160. Ferreira GE, Abdel-Shaheed C, Underwood M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for pain in adults: Overview of systematic reviews. *The BMJ*. 2023;380. doi:10.1136/BMJ-2022-072415
161. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39 Suppl 2(SUPPL. 2):3-12. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/39.SUPPL_2.3
162. Gendelman O, Shapira R, Tiosano S, et al. Utilisation of healthcare services and drug consumption in Fibromyalgia: A cross-sectional analysis of the Clalit Health Service database. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11). doi:10.1111/IJCP.14729
163. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Masala IF, Salaffi F, Chapman J, Choy E. Are the ACR 2010 diagnostic criteria for Fibromyalgia better than the 1990 criteria? *Autoimmun Rev*. 2018;17(1):33-35. doi:10.1016/j.autrev.2017.11.007
164. Ballesta-Castillejos A, Gómez-Salgado J, Rodríguez-Almagro J, Hernández-Martínez A. Development and validation of a predictive model of exclusive breastfeeding at hospital discharge: Retrospective cohort study. *Int J Nurs Stud*. 2021;117:103898. doi:10.1016/J.IJNURSTU.2021.103898
165. Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J. Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST). *Pain*. 2010;150(2):250-256. doi:10.1016/J.PAIN.2010.03.034

10. Anexo

Design and validation of a predictive model for determining the risk of developing fibromyalgia

N. Benachi Sandoval¹, J. Fernández Solà², A. Guaita Mateo³, M.P. Navarrete Durán⁴, L.A. Meneses Urrea⁵, S. Torres Belmonte⁶, E. Mañes López⁷, M. López Poyato⁸

¹Dept. of Public Health, Mental Health and Maternal and Child Health Nursing, University of Barcelona, Spain; Research Group "Health Care (recognised by Colciencias)", Universidad Santiago de Cali, Colombia; Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra, Barcelona, Spain; Working group of the Central Sensitivity Syndrome Unit, Àrea Integral de Salut Barcelona Esquerra (AISBE), Barcelona, Spain; ²Dept. of Medicine, University of Barcelona, Spain; Central Sensitisation Syndromes Unit, Hospital Clínic of Barcelona; Spanish Society of Central Sensitivity Syndrome (SESSC); Working group of the Central Sensitivity Syndrome Unit, Àrea Integral de Salut Barcelona Esquerra (AISBE), Spain; Expert Committee for Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome, Catalan Health Service (CATSALUT), Barcelona, Spain; ³Family and Community Nursing, Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain; ⁴Dept. of Medicine, University of Barcelona; Family and Community Medicine, Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra, Barcelona, Spain; ⁵Research Group "Health Care (recognised by Colciencias)", Universidad Santiago de Cali; Dept. of Nursing, Universidad Santiago de Cali, Colombia; ⁶Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra, Barcelona, Spain; ⁷Dept. of Nursing, Universitat Autònoma de Barcelona Family and Community Nursing, Institut Català de la Salut, Barcelona; Hospital Clínic of Barcelona, Spain; ⁸Dept. of Public Health, Mental Health and Maternal and Child Health Nursing, University of Barcelona; Family and Community Nursing, Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra, Barcelona; Association of Family and Community Nursing of Catalonia (AIFICC), Barcelona, Spain.

Abstract

Objective

Fibromyalgia is a prevalent disease of unknown aetiology and is difficult to diagnose. Despite the availability of the American College of Rheumatology criteria for diagnosis, it continues to be a challenge in the field of primary health care in terms of identifying individuals with susceptibility to developing the disease. The aim of this study is to design and validate a predictive model of fibromyalgia in subjects with a history of chronic pain.

Methods

This multicentre observational retrospective cohort study was performed on patients aged >18 years, who visited four primary health centres between 2017 and 2020, with a diagnosis of fibromyalgia or arthritis. The Bootstrapping resampling method was used for the validation of the model.

Results

A total of 198 subjects with fibromyalgia (93 with osteoarthritis, 20 with other types of arthritis, 4 with rheumatoid arthritis) and 120 without fibromyalgia (116 with osteoarthritis, 23 with other types of arthritis, 7 with rheumatoid arthritis) participated in the study. The predictive factors of the final model were self-reported age at onset of symptoms, first-line family history of neurological diseases, exposure to levels of stress, history of post-traumatic acute emotional stress, and personal history of chronic widespread pain prior to diagnosis, comorbidity, and pharmacological prescription during the year of diagnostic confirmation. The predictive capacity adjusted by Bootstrapping was 0.972 (95% CI: 0.955–0.986).

Conclusions

The proposed model showed an excellent predictive capacity. The risk calculator designed from the predictive model allows health professionals to have a useful tool to identify subjects at risk of developing fibromyalgia.

Key words

chronic pain, fibromyalgia, predictive model, primary care, validation

Narly Benachi Sandoval, MSc, RN, BSN
Joaquim Fernández Solà, MD, PhD, MSc
Àndrea Guaita Mateo, CFNP, RN, BSN
M. Pilar Navarrete Durán, MD, PhD
Luz A. Meneses Urrea, MSc, RN, BSN
Susanna Torres Belmonte, BSc
Elena Mañes López, MSc, CFNP, RN, BSN
Mireia López Poyato, PhD, MSc, CFNP,
RN, BSN

Please address correspondence to:

Narly Benachi Sandoval,
University of Barcelona, Casanova,
143 Facultat de Medicina i
Ciències de la Salut, 8a planta,
08036 Barcelona, Spain.

E-mail:

nbenachi@clinic.cat / nbenachi@ub.edu

Received on June 21, 2022, accepted in
revised form on November 29, 2022.

© Copyright CLINICAL AND
EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2022.

Funding: the research reported in this publication was supported by the General Directorate of Research of Universidad Santiago de Cali under Award number 01-2022. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the General Directorate of Research of Universidad Santiago de Cali.

Competing interests: none declared.

Introduction

Fibromyalgia is a disease of unknown aetiology, based on the presence of chronic generalised pain lasting for more than 3 months, with chronic fatigue, sleep disorders, and other functional symptoms, that is included within the central sensitisation syndrome (1-3).

In the absence of biological markers to diagnose the disease, the American College of Rheumatology (ACR) proposed a number of diagnostic criteria in 1990 (ACR 1990). The pain is experienced in the four quadrants of the body, on both sides, above and below the waist, and in the axial skeleton, with pain upon palpation in 11 of the 18 tender points when exerting a pressure of 4 kg/cm (4-6).

Years later, the ACR would propose new diagnostic criteria for fibromyalgia. This is how ACR 2010, ACR 2010 modified, ACR 2011, and ACR 2016 were incorporated (7, 8).

Fibromyalgia has a worldwide prevalence of 2.7% (9), was recognised by the World Health Organization in 1992 (10), and is currently included in the ICD-11 in the group "Chronic widespread pain". Nevertheless, a large percentage of health professionals, especially in primary health care, continue to attribute the symptoms to problems of a mental nature and not as a disease caused by an alteration of the neurotransmitters of the nervous system that causes the symptomatology.

This position causes serious problems for the patient and the health care system, by slowing down diagnostic confirmation, increasing the consumption of health care resources by patients, leading to non-recognition of the degree of disability, and increasing the potential biopsychosocial deterioration caused by this disease (11-15).

Being aware of this scenario and of the great controversies surrounding fibromyalgia (2, 16, 17), several investigations have been performed to find new information that provides a greater understanding of the disease (18-22).

In this context, validation studies have focused on the creation of tools that facilitate the identification of patients with fibromyalgia (23-26) from pri-

mary care consultations. Even so, its percentages of sensitivity, specificity, and correct classification, added to the comorbidities of osteoarticular diseases that share similar symptoms and its low use in daily practice, continue to make it difficult to identify patients at risk of suffering from the disease (27). On the other hand, other authors have demonstrated the effectiveness of predictive models as an alternative tool to identify populations at risk (28, 29). In the case of fibromyalgia, a validation study of a predictive model to be used as a screening tool to identify the population at risk of having fibromyalgia has not yet been developed. Considering the above, the purpose of our study was to design and validate a predictive formula (risk calculator), easy to use from the primary care consultation to quantify the risk of suffering from the disease and thereby reduce the average time of diagnosis confirmation. The proposed tool does not complicate the diagnosis, on the contrary, it better approximates its suspicion.

Materials and methods

Design, setting, study population and inclusion and exclusion criteria

This is a multicentre observational retrospective cohort study in patients >18 years of age, who visited four primary health centres in Barcelona, between 2017-2020, and considering that fibromyalgia is one of the most common causes of chronic widespread pain, the sample was selected from the population with a history of chronic pain equal to or greater than three months duration, with a confirmed diagnosis of fibromyalgia according to the criteria of the ACR 1990 and diagnosis arthritis (chronic disease that occurs with a process of inflammation of the joints, for example: rheumatic arthritis, osteoarthritis, or other types of arthritis such as psoriatic arthritis). A Rheumatologist specialist made the both the diagnoses of fibromyalgia and of arthritis. We excluded patients with severe cognitive impairment, a serious mental illness, or in the form of an acute process that, in the investigator's opinion, could interfere with the reliability of the information. Patients not previously

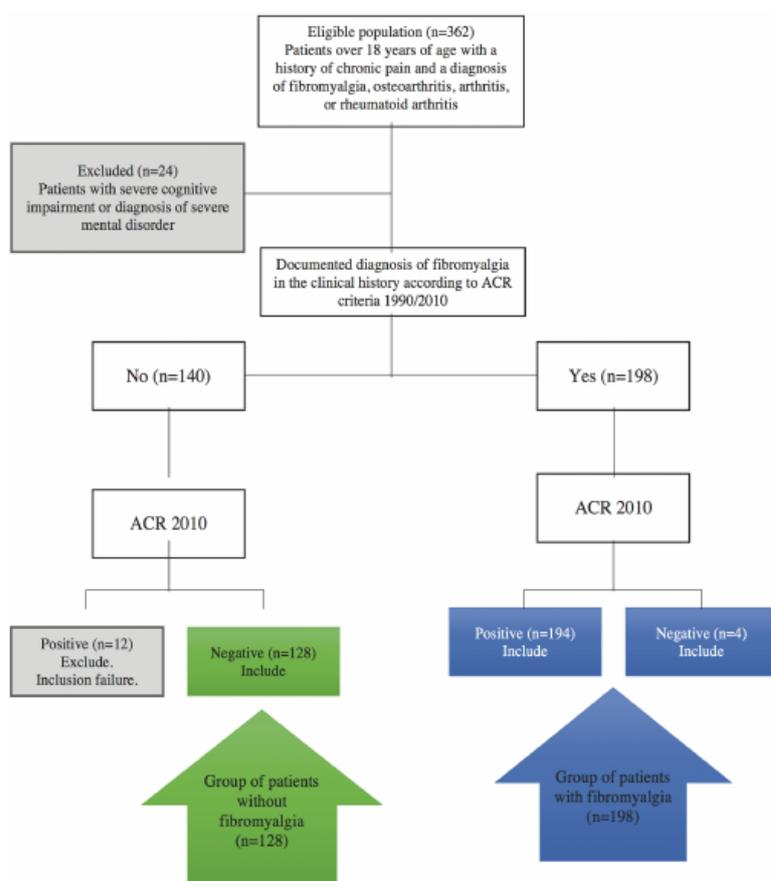


Fig. 1. Inclusion of study participants.

ACR: American College of Rheumatology. Source: ceated by author.

diagnosed with fibromyalgia and who obtained a positive score for fibromyalgia during the interview according to the ACR 2010 criteria were considered inclusion failures.

Sample

Assuming the classic Freeman formula (30): $[n = 10 * (k + 1)]$, where k represented the number of variables included in the multiple model and, considering for study purposes the maximum inclusion of 19 variables in the predictive model, in addition to an adjustment of 20% for losses, the minimum sample necessary to fulfill the purpose of the study was 297 subjects. Among the 362 included initially, 24 were excluded for not meeting the selection criteria and 12 were inclusion failures; thus, leaving a final sample of 326. Figure 1 shows the inclusion of the participants.

Development of the patient questionnaire

The research team conducted a review of the literature in the databases: PubMed, BioMed Central, Cochrane Library, Science Direct, Scopus and LILACS to collect information on the epidemiological characteristics that characterise patients with fibromyalgia. The research team used the results of the literature review to develop the patient questionnaire. Two fibromyalgia experts reviewed the questionnaire and evaluated the items for clarity, coherence, and relevance of the items in the established groupings.

Subsequently, the research team conducted a cognitive interview with two people with similar characteristics to the sample, to assess the comprehension of the items.

In those items that presented difficulty

in understanding the question or selecting the answer options, the research team conducted a deeper investigation to facilitate the process of analysis and adjustment of the items.

Based on the comments of the patients, the research team developed a second version of the questionnaire. The experts evaluated the second version and after approving it, the research team conducted a pilot test to verify the content validity of the definitive version. Figure 2 shows the conceptual model for the development of the patient questionnaire.

Variables and data collection questionnaires

Sociodemographic variables to characterise the study population were sex, current age, years since diagnosis, and personal history of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and other types of arthritis.

The dependent variable was fibromyalgia. Patients with fibromyalgia were considered those who had a documented diagnosis in clinical history according to the ACR 1990 criteria and patients without fibromyalgia who reported a negative ACR 2010 during the interview. In the group with fibromyalgia, some cases had the presence of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, or other types of arthritis. In the group without fibromyalgia, all patients had the presence of osteoarthritis, rheumatoid arthritis, or other types of arthritis as comorbidity.

The independent variables to establish the predictive model were grouped into predisposing factors, triggers, and other variables of interest.

The questionnaires used for data collection were: 1) ACR 2010 questionnaire, validated by the American College of Rheumatology for the diagnosis of fibromyalgia, administered to identify cases of fibromyalgia not diagnosed at the time of inclusion in the study; 2) The patient questionnaire was prepared by the research team to collect information related to the study variables; 3) The clinical records audit questionnaire was prepared by the research team to collect data related to comorbidity (ICD-10 diagnoses: Internation-

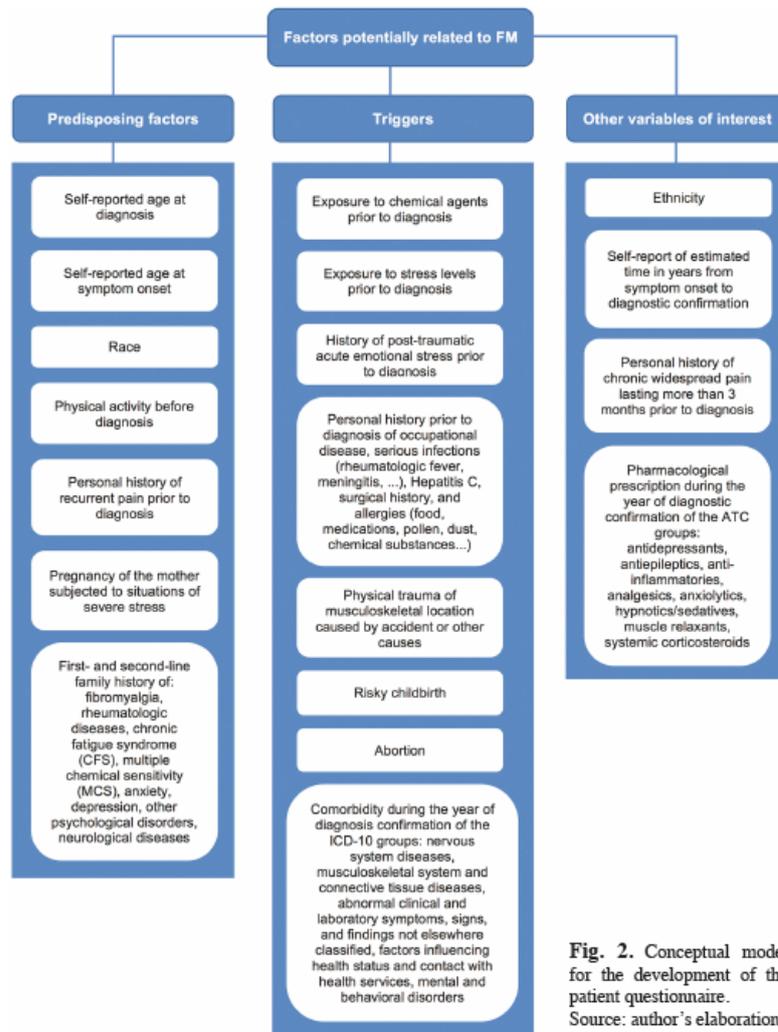


Fig. 2. Conceptual model for the development of the patient questionnaire. Source: author's elaboration.

al Classification of Diseases, 10th edition) and pharmacological prescription (ATC groups: Anatomical Therapeutic Chemical Classification Code).

Selection of items included in the predictive model

The patient questionnaire allowed the research team to collect information on the preselected variables. Afterward, the research team conducted an exploratory analysis, and the variables with a $p < 0.20$ in the bivariate analysis were included in the multiple regression for each factor (predisposing, triggering, other variables of interest) (31).

Statistical analysis

Univariate analysis was performed using absolute and relative frequencies for categorical variables and the median and interquartile range (IQR) for continuous variables.

Bivariate analysis of potential predictive factors was conducted using Chi-squared or Fisher's exact test for categorical variables and Mann-Whitney U for quantitative variables.

Multivariate logistic regression was performed using the backward elimination method and variables with a p -value < 0.05 were included.

The goodness of fit and predictive characteristics of the model were evaluated. The analysis of the ROC curve (receiver operating characteristic curve) was

Table I. Validation statistics of the prespecified and final models.

		Prespecified model						Final model using the backward model					
		Apparent performance			Bootstrap performance (Optimism adjusted) *			Apparent performance			Bootstrap performance (Optimism adjusted) **		
		95% CI			95% CI			95% CI			95% CI		
		Statistical	Inf	Sup	Statistical	Inf	Sup	Statistical	Inf	Sup	Statistical	Inf	Sup
Overall	<i>Brier scaled</i>	84.60%			75.20%			82.00%			73.50%		
Discrimination	<i>C-Statistic</i>	0.990	0.982	0.997	0.977	0.963	0.987	0.986	0.977	0.996	0.972	0.955	0.986
Calibration	<i>E:O ratio</i>	1.000			0.987	0.906	1.038	1.000			0.998	0.933	1.041
	<i>Calibration-in-the-large (CITL)</i>	-0.000	-0.566	0.566	-0.061	-0.846	0.853	0.000	-0.521	0.521	0.003	-0.758	1.092
	<i>Slope</i>	1.000	0.731	1.269	0.544	0.002	0.889	1.000	0.744	1.256	0.596	0.004	0.923
Shrinkage factors	<i>Heuristic Shrinkage</i>				0.946						0.946		
	<i>Bootstrap shrinkage</i>				0.544						0.596		

*50 Bootstrap samples of which 3 did not converge; **100 Bootstrap samples of which 9 did not converge. Source: created by author.

the statistical method used to identify the optimal cut-off point to classify patients, guaranteeing a greater probability of being correctly classified, that is, differentiating the patient with fibromyalgia from the one who does not have it, considering "positive or at risk of having fibromyalgia" those values greater than or equal to the cut-off point and "negative or without risk of having fibromyalgia" those values below the cut-off point (32).

Scale validation

The Bootstrapping resampling method (33) was then performed in the model. Initially, a regression was performed with all the potential predictors. Subsequently, 50 Bootstrap samples were generated with replacements from the original sample and of the same size to perform the Bootstrap validation of the prespecified model.

Then, a multiple logistic regression was performed using the backward method for the selection of variables ($p < 0.05$). With the variables not included in the model, 100 Bootstrap samples were generated with replacements from the original sample and of the same size as the latter to perform the Bootstrap validation of the final model.

The validation included measures of global performance measured through the Brier Scaled statistic, discrimination measured through the C-Statistic concordance statistic or area under the curve (AUC), and calibration measured through the ratio of E and O (E:O), calibration-in-the-large (CITL) and slope statistics.

Reliability of the predictors was measured through analysis of the frequency of inclusion of the variables in the model, with those that presented a percentage of appearance of $>50\%$ in the Bootstrap samples being significant.

The estimation of the adjustment factor or correction Shrinkage Factor was determined through Shrinkage Heuristic statistics and Bootstrap shrinkage.

The results of the final model adjusted by Bootstrap shrinkage were used to design the fibromyalgia risk calculator to provide health professionals with an easy-to-apply tool for clinical purposes (Supplementary Table S1).

For data collection, forms were created in the ACCESS version 15 programme and statistical analysis was carried out using STATA v. 16 and SPSS® v. 16.

Ethical approval

The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Clínic (registration: HCB/2016/0469) and the Ethics Committee of the Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAP Jordi Gol) (registration: 19/023-P). All patients gave their informed consent to participate before performing any study procedure.

Results

Sociodemographic characteristics of the study population

Of the 100% ($n=326$) of patients included in the study, 96.32% were women (with fibromyalgia = 97.47% vs. without fibromyalgia = 94.53%, $p=0.229$), with a median age of 65 years [IQR=57–71] (with fibromyalgia=61 years [IQR=55–67] vs. without fibromyalgia = 71 years [IQR=64.5–75], $p<0.001$) and median diagnostic progress of 10 years (IQR=5–15) (with fibromyalgia = 10 years [IQR=6–14] vs. without fibromyalgia = 9.5 years [IQR=4–15], $p=0.682$).

Regarding the personal history of osteoarticular diseases, 64.11% reported having osteoarthritis (with fibromyalgia = 46.97% vs. without fibromyalgia = 90.63%, $p<0.001$), 13.19% other types of arthritis (with fibromyalgia = 10, 10% vs. without fibromyalgia = 17.97%, $p=0.040$) and 3.37% rheumatoid arthritis (with fibromyalgia = 2.02% vs. without fibromyalgia = 5.47%, $p=0.087$).

Predisposing factors, triggers and other variables of interest related to fibromyalgia

Supplementary Table S2 shows the bivariate analysis of the potential predictors of fibromyalgia, which made up the prespecified model ($p < 0.20$).

In the logistic regression of the prespecified model, the 19 variables potentially predictive of the risk of having fibromyalgia were included. This model provided an 80.89% explanation

for the event (no. of observations = 324; LR χ^2 (19) = 350.98; Prob $>\chi^2$ = <0.001 ; Log likelihood = -41.47).

In the logistic regression of the final model, variables with a p -value <0.05 were retained. This model was made up of 10 variables, providing a 77.60% explanation for the event (no. of observations = 324; LR χ^2 (10) = 336.73; Prob $>\chi^2$ = <0.001 ; Log likelihood = -48.59).

Supplementary Table S3 shows the logistic regression statistics of the prespecified model and final model using the backward method.

Goodness of fit and predictive characteristics of the models

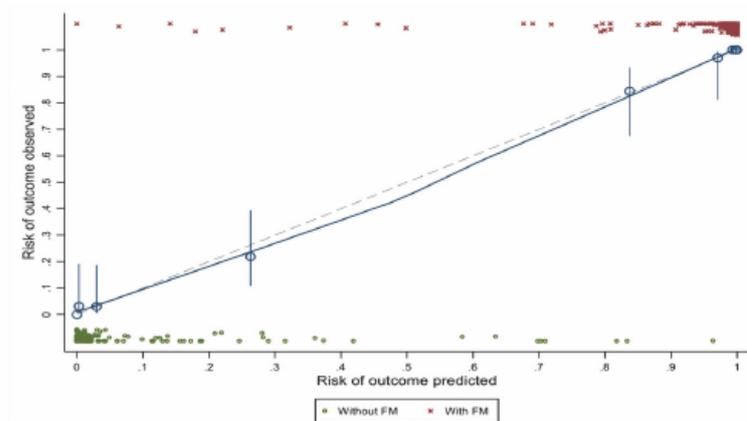
When comparing the goodness-of-fit statistics of the prespecified model versus the final model, the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed that both models fit the sample adequately.

For its part, the Log-Lik Full Model or logarithm of the likelihood was significantly higher than the Log-Lik Intercept Only, which only included the constant, and showed that the independent variables included in the models influenced the dependent variable. This was reaffirmed when comparing the measures of likelihood using the LR test (test of the likelihood ratio) and its p -value (Prob $>LR$), which indicated that at least one of the coefficients was significantly different from zero.

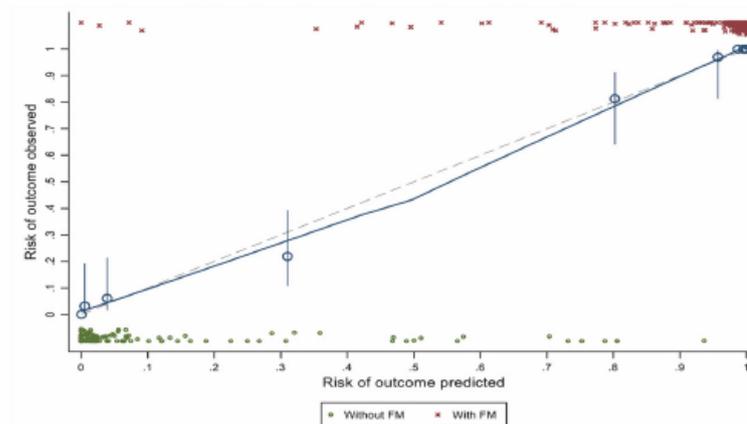
The Pseudo R or McFadden's R² was 81% for the prespecified model and 78% for the final model. When adjusting the statistic, the explanatory percentage decreased to 72 and 73%, respectively. The AIC of 119.19 and the BIC of -278.92 confirmed the final model as the best fit.

The proposed predictive formula showed a probability of occurrence of the event on a continuous scale of 0 to 1 (equivalent to 0% to 100%), and through the analysis of the area under the curve, the results showed that the cut-off point of 0.5 (50%) had better discrimination (AUC=0.986; CI 95%: 0.977-0.996), so values equal to or greater than 0.5 (50%) corresponded to patients with a probability of having fibromyalgia and values less than 0.5 ($<50\%$) to patients without the prob-

Prespecified model



Final model



Final model adjusted by Bootstrap Shrinkage

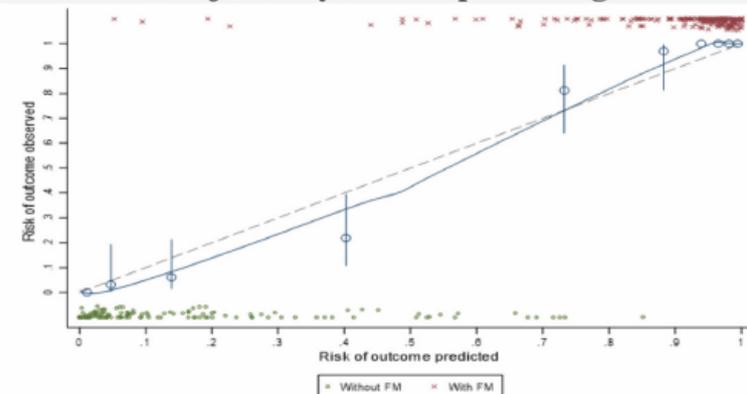


Fig. 3. Calibration plots for Bootstrap samples. Source: author's elaboration.

Bootstrap validation

Bootstrap validation of the prespecified model and the final model was performed after the regression analysis, which was the analysis best adjusted to the Bootstrap samples.

The unadjusted area under the curve for the prespecified model was 0.990 (95% CI=0.982–0.997) and for the final model, it was 0.986 (95% CI=0.977–0.996). When adjusting for Bootstrap samples, the predictive capacity decreased for the prespecified model to 0.977 (95% CI=0.963–0.987) and for the final model to 0.972 (95% CI=0.955–0.986).

Table I shows the validation statistics and Figure 3 shows the calibration plots for the prespecified and final models.

The reliability of the predictors is shown in Table II.

The final model coefficients were adjusted using a uniform shrinkage based on Bootstrapping estimation to correct for overfitting (Bootstrap shrinkage=0.596).

Table III shows the final model adjusted by Bootstrap shrinkage, which is information necessary to calculate the predictions of the risk of having fibromyalgia.

The predictive formula was evaluated in two patients with a history of chronic pain without a diagnosis of fibromyalgia. They were first given the 2010 ACR criteria and obtained a positive score for the disease. When evaluated by the rheumatologist using the ACR 1990 (Gold Standard), one patient was diagnosed with fibromyalgia and in the other, the disease was ruled out. The rheumatologist's criteria in both cases coincided with the result obtained through the predictive formula, demonstrating the effectiveness of this new screening tool.

Discussion

Some authors have designed and validated risk calculators to predict the appearance of an event (34). In the case of fibromyalgia, our study was possibly the first one to design and validate a risk calculator based on the analysis of objective and quantifiable epidemiological predictors (see Supplementary Table S1).

Table II. Reliability of the predictors. Frequency of appearance of the variables in the Bootstrap samples using the backward method.

Variables	Frequency	Percentage
Predisposing factors		
Self-reported age at symptom onset	80	87.90%
Self-reported age at diagnosis	36	39.60%
Pregnancy of the mother subjected to situations of severe stress	30	33.00%
Personal history of recurrent pain prior to diagnosis	32	35.20%
First-line family history of neurological diseases	77	84.60%
First-line family history of depression	33	36.30%
First-line family history of chronic fatigue	22	24.20%
Triggers		
Exposure to chemical agents prior to diagnosis	28	30.80%
Exposure to levels of stress prior to diagnosis	91	100.00%
History of post-traumatic acute emotional stress prior to diagnosis	65	71.40%
Comorbidity during the year of diagnostic confirmation: ICD-10 group diseases of the nervous system	64	70.30%
Comorbidity during the year of diagnostic confirmation: ICD-10 group diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	87	95.60%
Comorbidity during the year of diagnostic confirmation: ICD-10 group symptoms, signs, and abnormal clinical and laboratory findings not elsewhere classified	62	68.10%
Comorbidity during the year of diagnostic confirmation: ICD-10 group factors influencing health status and contact with health services	64	70.30%
Other variables of interest		
Personal history of chronic widespread pain lasting more than 3 months prior to diagnosis	100	109.90%
Self-report of the estimated time in years from the onset of symptoms to diagnostic confirmation	25	27.50%
Pharmacological prescription during the year of diagnostic confirmation: anti-inflammatory ATC group	82	90.10%
Pharmacological prescription during the year of diagnostic confirmation: antiepileptic ATC group	69	75.80%
Pharmacological prescription during the year of diagnostic confirmation: antidepressants ATC group	46	50.50%

Source: created by author.

Table III. Final model adjusted via Bootstrap shrinkage.

VARIABLES	Coef.	95% CI		Std. Err.	z	p>z
		Inf	Sup			
Predisposing factors						
Self-reported age at symptom onset	-0.065	-0.09	-0.04	0.013	-4.93	<0.001
First-line family history of neurological diseases	1.434	0.40	2.47	0.528	2.72	0.007
Triggers						
Exposure to levels of stress prior to diagnosis	1.449	0.54	2.36	0.464	3.13	0.002
History of post-traumatic acute emotional stress prior to diagnosis	1.056	0.34	1.77	0.366	2.88	0.004
Comorbidity during the year of diagnostic confirmation: ICD-10 group diseases of the nervous system	0.642	0.10	1.18	0.276	2.33	0.020
Comorbidity during the year of diagnostic confirmation: ICD-10 group diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	1.279	0.31	2.25	0.494	2.59	0.010
Comorbidity during the year of diagnostic confirmation: ICD-10 group symptoms, signs, and abnormal clinical and laboratory findings not elsewhere classified	-0.579	-1.06	-0.10	0.245	-2.37	0.018
Other variables of interest						
Personal history of chronic widespread pain lasting more than 3 months prior to diagnosis	3.819	2.72	4.92	0.562	6.8	<0.001
Pharmacological prescription during the year of diagnostic confirmation: anti-inflammatory ATC group	-0.682	-1.19	-0.18	0.258	-2.64	0.008
Pharmacological prescription during the year of diagnostic confirmation: antiepileptic ATC group	1.552	0.26	2.85	0.661	2.35	0.019
_cons	-2.998	-3.38	-2.61	0.196	-15.33	<0.001

Source: created by author.

This is how the fibromyalgia risk calculator has been created to facilitate primary care professionals the rapid identification of patients likely to have the disease. Which, in other words, translates into a screening test and in no case is intended to replace the ACR 1990 criteria.

The fibromyalgia risk calculator showed a strong influence of the predictor variable "history of chronic widespread pain"; it also highlighted the predictive value of other epidemiological variables as potential predictors of the disease. It is not limited to subjective items such as the presence

and intensity of symptoms, but also includes objective items related to diagnoses of ICD-10 groups (1. diseases of the nervous system, 2. diseases of the musculoskeletal system and connective tissue, 3. symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings not elsewhere classified) and pharmaco-

logical prescription of the ATC groups (anti-inflammatory and antiepileptics) recorded in the patient's medical history in the last year. This may explain the greater sensitivity and specificity of the predictive model with respect to previously developed questionnaires, such as the FiRTS, FibroDetect or SI-FIS (24-26, 35).

In relation to the predisposing factors included in the predictive model, the self-reported age at onset of symptoms behaved as a protective factor against the risk of having fibromyalgia (OR=0.90; CI 95%=0.86-0.94; $p<0.001$). That could indicate that the symptoms of fibromyalgia tend to appear at younger ages compared to the appearance of symptoms associated with other rheumatological diseases such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis or other types of arthritis (36). First-line family history of neurological diseases (diseases affecting the central nervous system and peripheral nervous system, for example: dementia, stroke, epilepsy, Parkinson's, multiple sclerosis, migraine) acts as a risk factor (OR=11.08; CI 95%=1.95-62.8; $p=0.007$), consistent with the findings of Moukaddem *et al.* (37).

About the triggering factors, the following predictors behaved as a risk factor for fibromyalgia: exposure to levels of stress prior to diagnosis (OR=11.37; CI 95%=2.48-52.23; $p=0.002$), history of post-traumatic acute emotional stress prior to diagnosis (OR=5.88; 95% CI=1.76-19.61; $p=0.004$), comorbidities during the year of diagnostic confirmation of the ICD-10 diseases group of the nervous system (OR=2.94; CI 95%=1.19-7.27; $p=0.020$), and group ICD-10 diseases of the musculoskeletal system and connective tissue (OR=8.55; CI 95%=1.68-43.44, $p=0.010$).

Comorbidity during the year of diagnostic confirmation of the ICD-10 group symptoms, signs, and abnormal clinical and laboratory findings not elsewhere classified (OR=0.38; 95% CI=0.17-0.85; $p=0.018$) act as a protective factor against the risk of having fibromyalgia.

Similar to the present study, some researchers consider fibromyalgia to

be a disorder caused by stress-related problems in the autonomic nervous system and propose that psychological stress, physical trauma, different types of infections or other stressors lead to uninhibited sympathetic hyperactivity in susceptible individuals with a maladaptive autonomic nervous system (13), so exposure to stress levels should be considered as a variable of interest involved in the process of triggering the disease (38, 39).

Regarding the other variables of interest, the pharmacological prescription during the year of diagnostic confirmation of the anti-inflammatory ATC group (OR=0.32; 95% CI=0.14-0.74; $p=0.008$) behaved as a protective factor. Contrary to what was found by Gendelman *et al.*, difference probably attributed to the comparison group which, in Gendelman's study, was the general population (40).

However, the pharmacological prescription during the year of the diagnostic confirmation of the antiepileptic ATC group (OR=13.52; CI 95%=1.54-118.76; $p=0.019$) and the personal history of chronic widespread pain lasting more than 3 months prior to diagnosis (OR=606.98; 95% CI=95.60-3853.67; $p<0.001$), behaved as risk factors (4, 13, 18).

The limitations of the study were related to the measurement of variables that could be affected by the possible inaccuracy in the recall of previous events or experiences. To control it, the variable "years of diagnostic progress" was measured in both groups, verifying that the behavior of this variable did not vary between groups. Similarly, before starting the interview, patients were given some prior explanations about the objectives of the questionnaires, and the questions were contextualized chronologically with the occurrence of the events to be evaluated.

A standard operating procedure was designed to have greater control over the research processes, in order to control the presence of possible information or interviewer bias.

Although exploratory analysis showed that there were no differences in mean age between groups, in our study we did not match by age.

Another limitation was related to the similarity of the symptoms of the diseases under study (fibromyalgia, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, other types of arthritis) and the presence of two or more of them in the same patient. This favoured that sometimes the patient had difficulty chronologically contextualising the degree of exposure to some potential predictive factors. To overcome this limitation and collect the information in a clear and precise way, the researcher told the patient before starting the interview that the questions had to be answered using the date of the diagnostic confirmation of fibromyalgia as a point of reference. Accordingly, patients without fibromyalgia were asked to answer the questions based on the diagnostic confirmation of the oldest disease or the one that generated the greatest impact on the perception of their health status (osteoarthritis, rheumatoid arthritis, other types of arthritis).

Finally, despite the reliability of the internal Bootstrap validation for predictive model validation, it is recommended that the risk calculator be tested in the future in a prospective cohort of patients with a history of chronic pain in whom the cause of pain has not yet been diagnosed.

Conclusions

The fibromyalgia risk calculator is presented as an easy-to-apply detection tool, with a high predictive capacity (AUC adjusted by Bootstrap samples = 0.972): a sensitivity of 95.94%, specificity of 91.34%, and 94.14% correctly classified. Using the risk calculator, prediction percentages >50% identified the population at risk of having the disease. Its regular use in health care could reduce the average time to diagnostic confirmation through the ACR 1990 criteria.

Acknowledgements

The authors thank Mr Josep Ventura Emanuel, health administrative assistant of the Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra for his help as coordinator of the fieldwork, facilitating the recruitment tasks and the interviews of the participants.

We also thank the patients for their participation, the Santiago de Cali University, the University of Barcelona, the Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra, and the Institut Català de la Salut for providing us with the facilities and resources necessary to achieve our goals.

References

1. DAHLHAMER J, LUCAS J, ZELAYA C *et al.*: Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67(36): 1001. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM6736A2>
2. GALVEZ-SÁNCHEZ CM, DEL PASO GAR: Diagnostic criteria for fibromyalgia: critical review and future perspectives. *J Clin Med* 2020; 9(4): 1219. <https://doi.org/10.3390/JCM9041219>
3. LAWSON E, WALLACE MS (Eds.): *Fibromyalgia*. Springer International Publishing, 2015. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-15820-4>
4. SARZI-PUTTINI P, ATZENI F, MASALA IF, SALAFFI F, CHAPMAN J, CHOY E: Are the ACR 2010 diagnostic criteria for fibromyalgia better than the 1990 criteria? *Autoimmun Rev* 2018; 17(1): 33-5. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.007>
5. SIRACUSA R, DI PAOLA R, CUZZOCREA S, IMPELLIZZERI D: Fibromyalgia: pathogenesis, mechanisms, diagnosis and treatment options update. *Int J Mol Sci* 2021; 22(8). <https://doi.org/10.3390/IJMS22083891>
6. WOLFE F, SMYTHE HA, YUNUS MB *et al.*: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990; 33(2): 160-72. <https://doi.org/10.1002/ART.1780330203>
7. SARZI-PUTTINI P, GIORGI V, ATZENI F *et al.*: Diagnostic and therapeutic care pathway for fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 (Suppl. 130): S120-7. <https://doi.org/10.55563/clinexp/rheumatol/zcp5hz>
8. SALAFFI F, DI CARLO M, FARAH S *et al.*: Diagnosis of fibromyalgia: comparison of the 2011/2016 ACR and AAPT criteria and validation of the modified Fibromyalgia Assessment Status. *Rheumatology* 2020; 59(10): 3042-9. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEAA061>
9. COLES ML, WEISSMANN R, UZIEL Y: Juvenile primary Fibromyalgia Syndrome: epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2021; 19(1): 22. <https://doi.org/10.1186/S12969-021-00493-6>
10. LÓPEZ ESPINO M, MINGOTE ADÁN JC: Fibromyalgia. *Clin Salud* 2008; 19(3): 343-58.
11. AL-ALLAF AW: Work disability and health system utilization in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Rheumatol* 2007; 13(4): 199-201. <https://doi.org/10.1097/RHU.0B013E31812E6B0C>
12. HASSELROTH R, BJÖRLING G, FAAG C, BOSE CN: "Can someone as young as you really feel that much pain?" - a survey on how people with fibromyalgia experience health-care in Sweden. *SAGE Open Nurs* 2021; 7. <https://doi.org/10.1177/23779608211026145>
13. QURESHI AG, JHA SK, ISKANDER J *et al.*: Diagnostic challenges and management of fibromyalgia. *Cureus* 2021; 13(10). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.18692>
14. ROMEYKE T, NOEHAMMER E, SCHEUER HC, STUMMER H: Severe forms of fibromyalgia with acute exacerbation of pain: costs, comorbidities, and length of stay in inpatient care. *Clinicoecon Outcomes Res* 2017; 2017: 9-317. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S132153>
15. UCLÉS-JUÁREZ R, FERNÁNDEZ-CARREÑO D, FERNÁNDEZ-MIRANDA LÓPEZ S, CANGAS-DÍAZ AJ: Concepción de la fibromialgia: ¿consenso o discrepancia entre profesionales clínicos de España? *Rev Esp Salud Pública* 2020; 94: 202001006. <https://doi.org/10.4321/S1135-57272020000100018>
16. KHAMISY-FARAH R, FUND E, RAIBMAN-SPECTOR S, ADAWI M: Inflammatory markers in the diagnosis of fibromyalgia. *Isr Med Assoc J* 2021; 23(12): 801-4.
17. KUMBHARE D, HASSAN S, DIEP D *et al.*: Potential role of blood biomarkers in patients with fibromyalgia. *Pain* 2022; 163(7): 1232-53. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002510>
18. ALCIAI A, NUCERA V, MASALA IF *et al.*: One year in review 2021: Fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 (Suppl. 130): S3-S12. <https://doi.org/10.55563/clinexp/rheumatol/gz4i3i>
19. CREED F: The risk factors for self-reported fibromyalgia with and without multiple somatic symptoms: The Lifelines cohort study. *J Psychosom Res* 2022; 155: 110745. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHORES.2022.110745>
20. GARCÍA-ESQUINAS E, RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ I, ORTOLÁ R *et al.*: Gender differences in pain risk in old age: magnitude and contributors. *Mayo Clin Proc* 2019; 94(9): 1707-17. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.03.034>
21. PÉREZ-ARANDA A, ANDRÉS-RODRÍGUEZ L, FELIU-SOLER A *et al.*: Clustering a large Spanish sample of patients with fibromyalgia using the Fibromyalgia Impact Questionnaire-Revised: differences in clinical outcomes, economic costs, inflammatory markers, and gray matter volumes. *Pain* 2019; 160(4): 908-21. <https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000001468>
22. SARZI-PUTTINI P, GIORGI V, MAROTTO D, ATZENI F: Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16(11): 645-660. <https://doi.org/10.1038/S41584-020-00506-W>
23. FAN A, TOURNADRE A, PEREIRA B *et al.*: Performance of Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) to detect fibromyalgia syndrome in rheumatic diseases. *Rheumatology* 2016; 55(10): 1746-50. <https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEW244>
24. PERROT S, BOUHASSIRA D, FERMANIAN J: Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST). *Pain* 2010; 150(2): 250-6. <https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2010.03.034>
25. 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®) screening tool. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12(1): 128. <https://doi.org/10.1186/s12955-014-0128-x>
26. SALAFFI F, FARAH S, BECI G, SCETTINO M, CAROTTI M, DI CARLO M: Development and validation of the simple fibromyalgia screening questionnaire for improving the recognition of fibromyalgia in daily practice. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 (Suppl. 123): S9-S16.
27. LICHTENSTEIN A, TIOSANO S, AMITAL H: The complexities of fibromyalgia and its comorbidities. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30(1): 94-100. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000464>
28. BALAGUER F, BALMAÑA J, CASTELLVÍBEL S *et al.*: Validation and extension of the PREMM1.2 model in a population-based cohort of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 2008; 134(1): 39-46. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.10.042>
29. BALMAÑA J, STOCKWELL DH, STEYERBERG EW *et al.*: Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch Syndrome. *JAMA* 2006; 296(12): 1469. <https://doi.org/10.1001/jama.296.12.1469>
30. ORTEGA CALVO M, CAYUELA DOMÍNGUEZ A: Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Pública* 2002; 76(2): 85-93.
31. KLEINBAUM DG, KLEIN M: *Logistic Regression. A Self-Learning Text*. Third Edition, Springer, New York, 2010.
32. OBUCHOWSKI NA, BULLEN JA: Receiver operating characteristic (ROC) curves: review of methods with applications in diagnostic medicine. *Phys Med Biol* 2018; 63(7): 07TR01. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/AAB4B1>
33. BRUNELLI A: A synopsis of resampling techniques. *J Thorac Dis* 2014; 6(12): 1879. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2072-1439.2014.09.09>
34. BALLESTA-CASTILLEJOS A, GÓMEZ-SALGADO J, RODRÍGUEZ-ALMAGRO J, HERNÁNDEZ-MARTÍNEZ A: Development and validation of a predictive model of exclusive breastfeeding at hospital discharge: Retrospective cohort study. *Int J Nurs Stud* 2021; 117: 103898. <https://doi.org/10.1016/J.IJNURSTU.2021.103898>
35. COLLADO A, TORRES X, MESSINA OD *et al.*: The Discriminatory Ability of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST): An International Study in Spain and Four Latin American Countries. *Pain Med* 2016; 17(5): 931-9. <https://doi.org/10.1093/pm/pnv065>
36. SANGHA O: Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 (Suppl. 2): 3-12. https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/39.SUPPL_2_3
37. MOUKADDEM A, CHAAYA M, SLIM ZFN, JAFFA M, SIBAI AM, UTHMAN I: Fibromyalgia: epidemiology and risk factors, a population-based case-control study in Lebanon. *Int J Rheum Dis* 2017; 20(2): 169-76. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12701>

38. CONVERSANO C, POLI A, CIACCHINI R, HITCHCOTT P, BAZZICHI L, GEMIGNANI A: A psychoeducational intervention is a treatment for fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37 (Suppl. 116): S98-S104.
39. MARTINEZ-LAVIN M: Fibromyalgia in women: Somatisation or stress-evoked, sex-dimorphic neuropathic pain? *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39(2): 422-5. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/0c7d6v>
40. GENDELMAN O, SHAPIRA R, TIOSANO S et al.: Utilisation of healthcare services and drug consumption in fibromyalgia: A cross-sectional analysis of the Clalit Health Service database. *Int J Clin Pract* 2021; 75(11). <https://doi.org/10.1111/IJCP.14729>

Supplementary Table S1. Fibromyalgia Risk Calculator.

Probability of having FM = $100 * (1 / (1 + \text{EXP}(-(\text{E17} + \text{E7} * \text{E30} + \text{E8} * \text{E31} + \text{E9} * \text{E32} + \text{E10} * \text{E33} + \text{E11} * \text{E34} + \text{E12} * \text{E35} + \text{E13} * \text{E36} + \text{E14} * \text{E37} + \text{E15} * \text{E38} + \text{E16} * \text{E39))))$

A	B	C	D	E	F	G	H	I
5				Beta	EE	95%CI I	95%CI S	
6	Variables							
7	1-. Self-reported age at onset of symptoms → Years			-0.07	0.01	-0.09	-0.04	
8	2-. First-line family history of Neurological Diseases → (0) No / (1) Yes			1.43	0.53	0.40	2.47	
9	3-. Exposure to stress levels → (0) No / (1) Yes			1.45	0.46	0.54	2.36	
10	4-. History of post-traumatic acute emotional stress → (0) No / (1) Yes			1.06	0.37	0.3	1.77	
11	5-. Comorbidity during the year of the ICD-10 group diseases of the nervous system → (0) Zero diagnoses / (1) One diagnosis / (2) Two or more diagnoses			0.64	0.28	0.10	1.18	
12	6-. Comorbidity during the year of the ICD-10 group diseases of the musculoskeletal system and connective tissue → (0) Zero diagnoses / (1) One diagnosis / (2) Two or more diagnoses			1.28	0.49	0.31	2.25	
13	7-. Comorbidity during the year of the ICD-10 group symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings not classified elsewhere → (0) Zero diagnoses / (1) One diagnosis / (2) Two or more diagnoses			-0.58	0.25	-1.06	-0.10	
14	8-. History of chronic widespread pain lasting more than 3 months → (0) No / (1) Yes			3.82	0.56	2.72	4.92	
15	9-. Pharmacological prescription during the year of the anti-inflammatory ATC group → (0) Zero drugs / (1) One drug / (2) Two or more drugs			-0.68	0.26	-1.19	-0.18	
16	10-. Pharmacological prescription during the year of the antiepileptic ATC group → (0) Zero drugs / (1) One drug / (2) Two or more drugs			1.55	0.66	0.26	2.85	
17	_cons			-3.00	0.20	-3.38	-2.61	
18	Betas			6.91				

Fibromyalgia Risk Calculator		Person Data	Interpretation:
1-. Self-reported age at onset of symptoms → Years	55		Percentages ≥ 50% show probability (+) of having FM. Percentages < 50% show probability (-) of having FM.
2-. First-line family history of Neurological Diseases → (0) No / (1) Yes	1		
3-. Exposure to stress levels → (0) No / (1) Yes	1		Important: Confirm diagnosis with ACR 1990 criteria
4-. History of post-traumatic acute emotional stress → (0) No / (1) Yes	1		
5-. Comorbidity during the year of the ICD-10 group diseases of the nervous system → (0) Zero diagnoses / (1) One diagnosis / (2) Two or more diagnoses	1		
6-. Comorbidity during the year of the ICD-10 group diseases of the musculoskeletal system and connective tissue → (0) Zero diagnoses / (1) One diagnosis / (2) Two or more diagnoses	1		
7-. Comorbidity during the year of the ICD-10 group symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings not classified elsewhere → (0) Zero diagnoses / (1) One diagnosis / (2) Two or more diagnoses	0		
8-. History of chronic widespread pain lasting more than 3 months → (0) No / (1) Yes	1		Probability of having FM: 99.06 %
9-. Pharmacological prescription during the year of the anti-inflammatory ATC group → (0) Zero drugs / (1) One drug / (2) Two or more drugs	0		
10-. Pharmacological prescription during the year of the antiepileptic ATC group → (0) Zero drugs / (1) One drug / (2) Two or more drugs	1		

Supplementary Table S2. Bivariate analysis of the potential predictors of FM. Source: created by author.

VARIABLES	Patients with Fibromyalgia (n=198)	Patients without Fibromyalgia (n=128)	p-value
Predisposing factors			
Self-reported age at diagnosis, median (IQR)	46.5 (40 - 52)	57 (50 - 63)	<0.001**
Self-reported age at symptom onset, median (IQR)	40 (33 - 47)	54 (48 - 62.5)	<0.001**
Personal history of recurrent pain prior to diagnosis (n=246), %	89.39%	53.91%	<0.001
Pregnancy of the mother subjected to situations of severe stress (n=94), %	37.88%	14.84%	<0.001
First-line family history of depression (n=136), %	52.53%	25.00%	<0.001
First-line family history of chronic fatigue (n=21), %	10.10%	0.78%	0.001
First-line family history of neurological diseases [^] (n=93), %	36.36%	16.41%	<0.001
Triggers			
Exposure to chemical agents prior to diagnosis (n=74), %	27.78%	14.84%	0.006
Exposure to stress levels prior to diagnosis (n=282), %	95.45%	72.66%	<0.001
History of post-traumatic acute emotional stress prior to diagnosis (n=200)	79.29%	33.59%	<0.001
Comorbidity during the year of diagnosis confirmation: ICD-10 group nervous system diseases	n=197	n= 128	0.001
One diagnosis (n=74), %	28.93%	13.28%	
Two or more diagnoses (n=17), %	6.60%	3.13%	
Comorbidity during the year of diagnosis confirmation: ICD-10 group musculoskeletal system and connective tissue diseases	n=197	n= 128	0.004
One diagnosis (n=59), %	13.18%	25.78%	
Two or more diagnoses (n=266), %	86.80%	74.22%	
Comorbidity during the year of diagnosis confirmation: ICD-10 group abnormal clinical and laboratory symptoms, signs, and findings not elsewhere classified	n=197	n= 128	0.140
One diagnosis (n=81), %	21.32%	30.47%	
Two or more diagnoses (n=119), %	37.06%	35.94%	
Comorbidity during the year of diagnosis confirmation: ICD-10 group factors influencing health status and contact with health services	n=197	n= 128	0.018
One diagnosis (n=16), %	4.06%	6.25%	
Two or more diagnoses (n=278), %	89.85%	78.91%	
Other variables of interest			
Self-report of estimated time in years from symptom onset to diagnostic confirmation, median (IQR)	4(2-8)	1 (0-2)	<0.001**
Personal history of chronic widespread pain lasting more than 3 months prior to diagnosis (n=222), %	96.97%	23.44%	<0.001
Pharmacological prescription during the year of diagnostic confirmation: antidepressants ATC group	n=198	n=127	<0.001
One drug (n=43), %	18.18%	5.51%	
Two or more drugs (n=27), %	11.11%	3.94%	
Pharmacological prescription during the year of diagnostic confirmation: antiepileptic ATC group	n=198	n=127	0.026*
One drug (n=26), %	10.61%	3.94%	
Two or more drugs (n=3), %	1.52%	0.00%	
Pharmacological prescription during the year of diagnostic confirmation: anti-inflammatory ATC group	n=198	n=127	0.014
One drug (n=64), %	16.16%	25.20%	
Two or more drugs (n=34), %	8.08%	14.17%	

[^] Family history of neurological disease: diseases affecting the central nervous system and peripheral nervous system, for example: dementia, stroke, epilepsy, Parkinson's, multiple sclerosis, migraine.

p-value: χ^2 , *Fisher's exact test, **Mann-Whitney U-test.

Supplementary Table S3. Logistic Regression for the prespecified and final models. Source: created by author.

VARIABLES	Coef.	95% CI Inf	95% CI Sup	Std. Err.	Odds ratio	95% CI Inf	95% CI Sup	p>z
PRESPECIFIED MODEL								
Predisposing factors								
Self-reported age at symptom onset	-0.34	-2.68	1.99	1.19	0.71	0.07	7.33	0.773
Self-reported age at diagnosis	0.25	-2.09	2.60	1.20	1.29	0.12	13.40	0.833
Pregnancy of the mother subjected to situations of severe stress	0.29	-1.31	1.89	0.82	1.33	0.27	6.59	0.724
Personal history of recurrent pain prior to diagnosis	0.90	-0.59	2.39	0.76	2.46	0.55	10.96	0.238
First-line family history of neurological diseases	2.88	0.66	5.11	1.14	17.90	1.93	166.03	0.011
First-line family history of depression	0.65	-0.68	1.99	0.68	1.92	0.51	7.32	0.338
First-line family history of chronic fatigue	3.01	-0.87	6.89	1.98	20.32	0.42	985.05	0.128
Triggers								
Exposure to chemical agents prior to diagnosis	0.85	-0.86	2.57	0.88	2.35	0.42	13.10	0.330
Exposure to levels of stress prior to diagnosis	2.50	0.79	4.21	0.87	12.17	2.20	67.22	0.004
History of post-traumatic acute emotional stress prior to diagnosis	1.08	-0.28	2.43	0.69	2.94	0.76	11.39	0.119
Comorbidity during the year of diagnostic confirmation: ICD-10 group diseases of the nervous system	1.25	0.16	2.33	0.55	3.48	1.18	10.30	0.024
Comorbidity during the year of diagnostic confirmation: ICD-10 group diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	2.51	0.64	4.37	0.95	12.25	1.90	79.08	0.008
Comorbidity during the year of diagnostic confirmation: ICD-10 group symptoms, signs, and abnormal clinical and laboratory findings not elsewhere classified	-0.93	-1.81	-0.05	0.45	0.39	0.16	0.95	0.038
Comorbidity during the year of diagnostic confirmation: ICD-10 group factors influencing health status and contact with health services	1.29	0.14	2.43	0.58	3.62	1.15	11.36	0.027
Other variables of interest								
Personal history of chronic widespread pain lasting more than 3 months prior to diagnosis	6.51	4.44	8.57	1.05	669.73	85.09	5.271,49	<0.001
Self-report of the estimated time in years from the onset of symptoms to diagnostic confirmation	-0.23	-2.59	2.13	1.20	0.80	0.08	8.44	0.851
Pharmacological prescription during the year of diagnostic confirmation: anti-inflammatory ATC group	-1.60	-2.81	-0.38	0.62	0.20	0.06	0.68	0.010
Pharmacological prescription during the year of diagnostic confirmation: antiepileptic ATC group	3.90	1.07	6.74	1.45	49.64	2.91	846.45	0.007
Pharmacological prescription during the year of diagnostic confirmation: antidepressants ATC group	0.66	-0.68	2.00	0.68	1.94	0.51	7.38	0.333
_cons	-10.32	-16.26	-4.39	3.03	0.00	0.00	0.01	0.001
FINAL MODEL (USING BACKWARD MODEL)								
Predisposing factors								
Self-reported age at symptom onset	-0.11	-0.15	-0.07	0.02	0.90	0.86	0.94	<0.001
First-line family history of Neurological Diseases	2.41	0.67	4.14	0.89	11.08	1.95	62.88	0.007
Triggers								
Exposure to levels of stress prior to diagnosis	2.43	0.91	3.96	0.78	11.37	2.48	52.23	0.002
History of post-traumatic acute emotional stress prior to diagnosis	1.77	0.57	2.98	0.61	5.88	1.76	19.61	0.004
Comorbidity during the year of diagnostic confirmation: group ICD-10 diseases of the nervous system	1.08	0.17	1.98	0.46	2.94	1.19	7.27	0.020
Comorbidity during the year of diagnostic confirmation: ICD-10 group diseases of the musculoskeletal system and connective tissue	2.15	0.52	3.77	0.83	8.55	1.68	43.44	0.010
Comorbidity during the year of diagnostic confirmation: ICD-10 group symptoms, signs, and abnormal clinical and laboratory findings not elsewhere classified	-0.97	-1.78	-0.17	0.41	0.38	0.17	0.85	0.018
Other variables of interest								
Personal history of chronic widespread pain lasting more than 3 months prior to diagnosis	6.41	4.56	8.26	0.94	606.98	95.60	3.853.67	<0.001
Pharmacological prescription during the year of diagnostic confirmation: anti-inflammatory ATC group	-1.14	-1.99	-0.30	0.43	0.32	0.14	0.74	0.008
Pharmacological prescription during the year of diagnostic confirmation: antiepileptic ATC group	2.60	0.43	4.78	1.11	13.52	1.54	118.76	0.019
_cons	-5.27	-8.91	-1.64	1.85	0.01	0.00	0.19	0.004

Supplementary Table S4. Goodness of fit and predictive characteristics of the prespecified and final models. Source: created by author.

	Prespecified model	Final model
Goodness of fit		
Hosmer-Lemeshow	Chi2(8): 8.35; $p > \chi^2$: 0.400	Chi2(8): 6.50; $p > \chi^2$: 0.592
Log-Lik intercept only:	-216.96	-216.96
Log-Lik full model:	-41.47	-48.59
Likelihood-ratio test:	350.99(19)	336.73(10)
Prob > LR:	<0.001	<0.001
McFadden's R2:	0.81	0.78
McFadden's Adj R2:	0.72	0.73
Akaike information criteria:	122.93	119.19
Bayesian information criteria:	-241.15	-278.92
Predictive characteristics		
Sensitivity	95.94%	95.94%
Specificity	93.70%	91.34%
Positive predictive value (PPV)	95.94%	94.50%
Negative predictive value (NPV)	93.70%	93.55%
False positives for patients who truly did not have FM	6.30%	8.66%
False negatives for patients who truly had FM	4.06%	4.06%
False positives for patients classified as a positive case	4.06%	5.50%
False negatives for patients classified as a negative case	6.30%	6.45%
Correctly classified	95.06%	94.14%

