

¿Existe asociación entre la fibromialgia, el aumento de la comorbilidad por enfermedad neoplásica, cardiovascular e infecciones, y el de la mortalidad?

E. Chamizo-Carmona

Unidad de Reumatología. Hospital General de Mérida. España.

Objetivo: Conocer si la fibromialgia (FM) se asocia a un aumento de comorbilidad del tipo infecciones y enfermedades neoplásicas y cardiovasculares, y a un aumento de la mortalidad.

Material y métodos: Revisión sistemática. Se seleccionaron, mediante una estrategia sensible, todos los estudios publicados en PubMed (desde 1961), Embase (desde 1991), Cochrane Library Plus y resúmenes de congresos de reumatología (ACR y EULAR, desde 1999) hasta mayo de 2005. Se incluyeron estudios de cohortes, descriptivos y comparativos. Se depuró el resultado de la búsqueda mediante revisión de los títulos y los resúmenes.

Resultados: De 562 referencias proporcionadas por la búsqueda, se seleccionaron 33 estudios potenciales. Los pacientes con FM refieren una mayor comorbilidad y utilización de recursos médicos que la población general y que los pacientes con otras enfermedades reumáticas. La FM es más frecuente en pacientes hospitalizados y en el seno de infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC). Algunos estudios encuentran un riesgo elevado de desarrollar cáncer en pacientes con FM. Diversos estudios han encontrado una tasa aumentada de mortalidad en FM, principalmente por cáncer y suicidios.

Conclusiones: A pesar de la elevada comorbilidad y utilización de los recursos médicos expresados por los pacientes con FM, no hay evidencia de que la FM se asocie a un aumento de comorbilidad por enfermedades cardiovasculares o infecciones. La asociación entre FM e infección por VHC o VIH indica la existencia de una posible relación entre FM e infección viral crónica. Los pacientes con dolor crónico generalizado pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar cáncer. Parece que la FM puede llevar asociado también un riesgo aumentado de muerte accidental y por cáncer.

Palabras clave: Fibromialgia. Pronóstico. Comorbilidad. Cáncer. Infecciones. Enfermedad cardiovascular. Mortalidad.

Is there an association between fibromyalgia and an increase in comorbidity: neoplastic and cardiovascular diseases, infections and mortality?

Objective: To determine whether fibromyalgia (FM) is associated with an increase in comorbidity (infections, neoplastic and cardiovascular disease) as well as with an increase in mortality.

Material and methods: We performed a systematic review. Using a sensitive search strategy, all studies published in PubMed (from 1961), Embase (from 1991), Cochrane Library Plus and abstracts of rheumatology congresses (ACR and EULAR, from 1999) until May 2005 were selected. Cohort, descriptive and comparative studies were selected. The results of the search were screened through a review of the titles and abstracts.

Results: Of the 562 references retrieved by the search, 33 potentially relevant studies were selected. Patients with FM showed greater comorbidity and medical resource use than did the general population and patients with other rheumatic diseases. FM was more frequent in hospitalized patients and in the context of HIV and hepatitis C infections. Some studies found a high risk of developing cancer in FM patients. Several studies found an increased mortality rate in FM, mainly due to cancer and suicide.

Conclusions: Despite the high comorbidity and medical resource use in FM, there is no evidence that this entity is associated with an increase in comorbidity due to cardiovascular disease or infections. The association between FM and HIV and hepatitis C virus infections suggests a possible relationship between FM and chronic viral infection. Patients with chronic generalized pain may have an increased risk of developing cancer. FM may also carry an increased risk of accidental death and death from cancer.

Key words: Fibromyalgia. Prognosis. Comorbidity. Cancer. Infections. Cardiovascular disease. Mortality.

Correspondencia: Dr. E. Chamizo-Carmona.
Polígono Nueva Ciudad, s/n. 06800 Mérida. España.
Correo electrónico: eugeniochamizo@arrakis.es

Manuscrito recibido el 22-8-2005 y aceptado el 20-9-2005.

Introducción

La fibromialgia (FM) se asocia con frecuencia a otras enfermedades reumáticas (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y artritis psoriásica), infecciones y síndromes somáticos funcionales¹. Como parte del pronóstico de FM, es importante conocer si la FM predispone a una mayor comorbilidad, en especial las de mayor mortalidad, como son las neoplasias, los episodios cardiovasculares y las infecciones. En el mismo sentido, es importante saber si los pacientes con FM tienen mayor riesgo de mortalidad que los que no tienen ese diagnóstico, y si fallecen por las mismas causas.

La relevancia de estas preguntas radica en conocer si estaría justificada o no una vigilancia de la salud más estrecha en estos pacientes, en los que el pronóstico funcional a largo plazo no parece ser tan desfavorable como en otras enfermedades osteomusculares crónicas.

Material y métodos

Se desarrolló una revisión sistemática sobre la siguiente pregunta de investigación: 1) población, pacientes con diagnóstico de FM; 2) comparador, la población general o, en ocasiones, individuos con similares características demográficas con una enfermedad diferente; y 3) resultados clínicos, serían 2, por un lado la frecuencia con que aparecen enfermedades neoplásicas y cardiovasculares e infecciones en pacientes con FM y, por otro, la tasa de mortalidad.

Los criterios de selección de estudios incluyeron, como tipo de estudio, a todos los que fueran de cohortes, descriptivos y comparativos. Como tipo de pacientes, a sujetos con FM de cualquier origen y duración de la enfermedad.

Debido a las características de las 2 preguntas (comorbilidad y mortalidad) se desarrolló una estrategia de búsqueda común, que puede verse en la tabla 1. La búsqueda se desarrolló en PubMed (de 1961 en adelante) y Embase (de 1991 en adelante) hasta mayo de 2005, así como en los resúmenes de congresos de reumatología, en concreto los del ACR y EULAR, desde el año 1999.

El resultado de la búsqueda se depuró primero por títulos y luego por resúmenes o por el artículo entero, en el caso de que no existiera resumen, hasta obtener los estudios que más se ajustaran al diseño que mejor respondiera a la pregunta. Todas las referencias se bajaron de internet y se introdujeron en el programa ProCite 5.1 para facilitar su gestión. Se desearon los artículos que no tuvieran al menos el resumen en inglés, español o francés.

La revisión se realizó en su totalidad por un solo revisor. Para la selección de estudios por títulos se establecieron sesiones de un máximo de 10 min. Una vez eliminados los artículos sin referencia al tema por el título, se revisaron sus resúmenes. Para la revisión de los resúmenes se

TABLA 1. Estrategia de búsqueda en PubMed y Embase

Número	Estrategia	Resultado
PubMed		
1	"fibromyalgia" [MeSH Terms] OR FIBROMYALGIA [Text Word] AND "humans" [MeSH Terms]	3.420
2	"mortality"[Subheading] OR "mortality" [MeSH Terms] OR mortality [Text Word] AND "humans" [MeSH Terms]	394.948
3	(#1) AND (#2) AND "humans" [MeSH Terms]	10
4	"Cohort Studies" [MeSH] OR "Longitudinal Studies" [MeSH] OR "Follow-Up Studies" [MeSH] OR "Prospective Studies" [MeSH] OR "Mortality" [MeSH] OR "Epidemiology" [MeSH] OR "Morbidity" [MeSH] OR "Morbidity" [MeSH] AND "humans" [MeSH]	761.841
5	(#1) AND (#4) AND "humans" [MeSH Terms]	434
	(#3) OR (#5) AND "humans" [MeSH Terms]	438
Embase		
1	exp FIBROMYALGIA	1.448
2	exp MORTALITY	58.853
3	exp Cohort Analysis	10.822
4	exp Longitudinal Study	3.095
5	exp Follow Up	64.217
6	exp Prospective Study	22.114
7	exp INCIDENCE	32.333
8	exp PREVALENCE	34.504
9	exp Survival	74.750
10	exp MORBIDITY	22.883
11	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	253.003
12	1 and 11	172

establecieron sesiones de un máximo de 20 min cada una. Se recuperaron todos los artículos de referencias con resúmenes relacionados con el tema y de las referencias con título en posible relación pero sin resumen. Se localizaron todos los estudios considerados relevantes.

Resultados

Se llevó a cabo la búsqueda diseñada según tabla 1, con el resultado que se muestra en la tabla. En total se encontraron 51 duplicados entre PubMed y Embase, lo que resultó en 559 referencias útiles. Por títulos se acotó la selección a 148 referencias, de las cuales se leyó en detalle el resumen o se extrajo directamente el artículo

TABLA 2. Estudios excluidos y causas

Estudio	Causa de exclusión
Wolfe y Hawley ⁴ , 1995; EE.UU.	Es un estudio para determinar la prevalencia y características de la población general comparada con la población clínica, pero no aporta datos acerca de morbilidad ni mortalidad
Wigers ⁵ , 1996; Noruega	Investiga el valor predictivo de la duración de los síntomas, actividad física, pensión compensatoria y acontecimientos vitales críticos sobre la evolución de la FM, pero no aporta datos sobre comorbilidad ni mortalidad
Croft ⁶ , 1993; Reino Unido	No presenta datos sobre comorbilidad ni mortalidad. Es una de las revisiones en que se basan los estudios de la cohorte inglesa (MacFarlane y McBeth)
White ⁷ , 1999; Canadá	Estudio epidemiológico sobre FM. No presenta datos sobre comorbilidad ni mortalidad
Neumann y Buskila ¹ , 2003	Artículo de revisión
Forseth et al ⁸ , 1999; Noruega	Investiga la evolución de 214 mujeres con dolor durante 5,5 años, pero no presenta datos sobre comorbilidad ni mortalidad
White et al ⁹ , 2002; Canadá	No presenta datos sobre comorbilidad ni mortalidad
Mengshoel y Haugen ¹⁰ , 2001; Noruega	Investiga la evolución de la FM. No presenta datos sobre comorbilidad ni mortalidad
Aaron y Buchwald ¹¹ , 2003, EE.UU.	Investiga la comorbilidad entre diferentes condiciones clínicas inexplicables (FM, dolor crónico generalizado, síndrome de fatiga crónica, etc.), pero no presenta datos sobre comorbilidad ni mortalidad en FM
Matchey, 1997; Israel	Carta al Director
Nicolson, 2000; EE.UU.	Artículo de revisión
Wise, 1992; EE.UU.	Estudia dolores torácicos en pacientes no cardiopatas, pero no presenta datos sobre comorbilidad ni mortalidad en FM

FM: fibromialgia.

si no lo tenían. En total, se seleccionaron por el resumen 30 referencias.

Además se identificaron en los congresos americano y europeo de reumatología 1 y 2 resúmenes, respectivamente. El resultado final de la selección fue, por lo tanto de 33 estudios potenciales.

El tipo de estudios analizados, de acuerdo con la naturaleza de la pregunta, es de revisiones de población, de cohortes, de seguimiento de pacientes, descriptivos o comparativos. El diseño de este tipo de estudios no admite la aplicación de evaluación de calidad propuesta por Jadad et al², por lo que se utilizó la herramienta habitual de los revisores SER para estudios de pronóstico, basada en las guías de usuarios del JAMA³. Los estudios incluidos mostraron en general un excelente grado de adecuación a estas guías. La tabla 2^{1,4-11} muestra los artículos excluidos y las causas.

Comorbilidad

Para conocer más detalles sobre los estudios incluidos sobre comorbilidad, puede verse el anexo 3. Exceptuando la relación entre FM e infecciones, la mayoría de los artículos que estudian el aumento de comorbilidad en FM están basados en cuestionarios a los pacientes, es decir, comorbilidad referida por los pacientes.

Los pacientes con FM refieren una mayor comorbilidad que la población general y tienen una mayor utilización de recursos médicos que los pacientes con otras enfermedades reumáticas, como artrosis y artritis reumatoide¹²⁻¹⁴. La FM es muy prevalente entre pacientes hospitalizados (15%), pero, salvo para el dolor torácico inespecífico (FM 26%), no existen diferencias significativas para la mayoría de las causas de hospitalización entre los pacientes con FM y la población general (cardiovascular 30%, infecciones 16%)¹⁵.

Fibromialgia y cáncer

En un estudio basado en una revisión de población en el Reino Unido se observó que las personas que habían referido dolor crónico generalizado y cumplían criterios de FM presentaron una mayor mortalidad, especialmente por cáncer, que la población general¹⁶. En un nuevo estudio basado en la misma revisión de población¹⁷, se encontró un riesgo aumentado de desarrollar cáncer en los pacientes con FM, que se mantuvo durante los 9 años de observación y estaba asociado al desarrollo de cáncer de mama en la mujer (IRR 3,67) y de próstata en el varón (IRR, 3,46), seguido de cáncer de pulmón (IRR, 2,04) y de colon (IRR, 2,35).

En otro estudio de cohorte de pacientes con FM de un hospital danés¹⁸, no encontraron una incidencia aumentada de cáncer en general en las mujeres que cumplían criterios para FM, aunque sí de cáncer de mama y de laringe en particular. Curiosamente, la incidencia de cáncer fue mayor entre las mujeres con dolor crónico generalizado (posible FM) (IRR, 2,5), principalmente de mama y linfático-hematológico. Aunque es un tema controvertido, los autores sugieren que los pacientes con dolor crónico generalizado deben ser cuidadosamente examinados para descartar procesos malignos. Por el contrario, Wolfe y Hawley¹⁴ no encontraron aumento de incidencia de cáncer en pacientes con FM durante un período de seguimiento de 14 años.

Fibromialgia y enfermedad cardiovascular

Los pacientes con FM refieren enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial (35%) con mayor frecuencia que la población general (10%) y que pacientes con otras enfermedades reumáticas (20%)^{13,14}, pero las mediciones de presión arterial aportan valores más bajos en los pacientes con FM que con artritis reumatoide (tanto para la presión arterial sistólica como diastólica). En un reciente estudio longitudinal para describir la comorbilidad y la utilización de recursos en FM¹⁹ se ha encontrado una prevalencia de hipertensión similar a la de la población general.

Fibromialgia e infecciones

Los pacientes con FM refieren tener infecciones con mayor frecuencia que la población general y pacientes con otras enfermedades reumáticas^{13,14} e incluso algunos estudios han encontrado una incidencia mayor de muerte por infecciones²⁰. Sin embargo, no se ha encontrado una mayor frecuencia de infecciones como causa de ingreso hospitalario en la FM¹⁵.

Parece haber relación entre los síntomas digestivos que aparecen en la FM, como el colon irritable, y el sobrecrecimiento bacteriano²¹. En este sentido, el tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano mejora los síntomas digestivos de la FM²².

La mayoría de los estudios están dirigidos a averiguar la relación entre infección y el desarrollo de FM. No se ha encontrado relación con parvovirus²³ ni con el virus de Epstein-Barr²⁴. Tampoco parece que en la FM de inicio agudo haya más relación con infecciones virales que en la FM de inicio más lento²⁵. Es frecuente la presentación de FM en pacientes con Lyme (8%), pero el tratamiento antibiótico no afecta a la FM²⁶.

La prevalencia de FM en pacientes positivos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) oscila entre el 11 y el 29%, pero existe discordancia sobre la rela-

ción entre duración de la enfermedad por VIH y el desarrollo de FM^{27,28}.

La FM también es más frecuente en pacientes con infecciones por virus de la hepatitis C (VHC) (5-16%)²⁹⁻³¹ que en la población general (2%) y que en pacientes con cirrosis autoinmunitaria o por virus de la hepatitis B (3%). Varios estudios evidencian una clara relación entre el VHC y la FM, pero difieren en cuanto a la relación entre gravedad de la enfermedad hepática y la FM^{29,31}. Por otro lado, se ha encontrado una prevalencia de anti-VHC muy elevada en la FM (15%) con respecto a la artritis reumatoide (5%) y a la población general (0,75%). Además el 73% de la FM anti-VHC positiva parece tener infección activa y el 53% de la FM desconoce la presencia del VHC en el organismo³¹.

Mortalidad

Dos de los artículos seleccionados muestran datos obtenidos de la misma población: 6.569 personas mayores de 18 años que habían participado en 2 revisiones de población realizadas con un mismo protocolo (1991-1992) para determinar la prevalencia del dolor crónico generalizado en el Reino Unido⁶. En el primer estudio¹⁶ encontraron una tasa de mortalidad ajustada por edad y sexo de 1,68‰ personas-año respecto de las personas sin dolor. Las causas de muerte fueron similares a la población general, pero el exceso de mortalidad se debió principalmente a las muertes por cáncer (2,27‰ personas-año). No se encontró especificidad con ningún tipo de cáncer. En el segundo estudio¹⁷, encontraron que el exceso de riesgo fue uniforme durante todo el seguimiento y estuvo principalmente asociado al desarrollo de cáncer de mama en la mujer (IRR, 3,67) y de próstata en el varón (IRR, 3,46), seguido de cáncer de pulmón (IRR, 2,04) y de colon (IRR, 2,35). Entre los que desarrollaron cáncer, las personas con FM tuvieron una supervivencia significativamente menor que el grupo sin dolor (MRR, 1,82). Con relación al tipo de cáncer las diferencias fueron modestas y no significativas. El mayor efecto sobre la supervivencia se observó entre las mujeres con cáncer de mama (MRR, 2,45) y los varones con cáncer de próstata (MRR, 2,81).

El otro estudio basado en revisiones de población, realizado con anterioridad en Finlandia¹², no se concibió para captar personas con FM y probablemente detectó una prevalencia de FM (0,75%) inferior a la real. La mortalidad a 10 años fue mayor entre los sujetos con FM (22,6‰ personas-año) que entre los sujetos sin FM (16,6‰ personas-año), pero la diferencia no fue significativa tras el ajuste por edad y sexo.

Dos estudios se realizaron en pacientes diagnosticados de FM en centros hospitalarios para determinar las causas y tasas de mortalidad. Wolfe y Hawley²⁰ comunicaron una tasa de mortalidad estandarizada aumenta-

TABLA 3. Estudios incluidos

Referencia	Estudio	Población
Berg et al ²³ , 1993; EE.UU.	Prospectivo de casos y controles para determinar la prevalencia e infección persistente de parvovirus B19 en pacientes con FM	Casos: 26 mujeres con FM, 15 precedidos de pródromos virales (parvovirus positivo) y 11 sin estos pródromos (parvovirus negativo) Controles: 26 mujeres trabajadoras del centro
Wittrup et al ²⁵ , 2001; Dinamarca	Comparativo para estudiar diferencias de anticuerpos IgM virales en FM de comienzo agudo y FM de comienzo no agudo	Muestra aleatorizada de 39 pacientes, mujeres, que cumplían criterios ACR para FM: 19 de comienzo agudo y 20 de comienzo no agudo
Rea et al ²⁴ , 1999; EE.UU.	Prospectivo para conocer si pacientes con MNI aguda desarrollan FM Seguimiento 6 meses	150 sujetos diagnosticados de MNI Examen físico, pruebas de laboratorio y mediciones psicológicas y físicas basales, a los 2 y a los 6 meses
Dinerman y Steere ²⁶ , 1992; EE.UU.	Observacional de cohortes para describir resultado del tratamiento de pacientes con enfermedad de Lyme asociada a FM Observación 1-4 años	Participaron 15 de 22 pacientes con enfermedad de Lyme y FM asociada (5% de Lyme) Mediciones: síntomas y signos de FM, test de Lyme y de función neurológica
Pimentel et al ²¹ , 2001; EE.UU.	Prospectivo para conocer la prevalencia de SBID (sobrecrecimiento bacteriano de ID) y si su tratamiento reduce los síntomas intestinales	123 pacientes diagnosticados de FM (y sin EII) de 815 consecutivos remitidos para diagnóstico de SBID Evaluación: test del aliento de lactulosa (LHBT) y cuestionarios antes y después de diagnóstico y tratamiento antibiótico
Pimentel et al ²² , 2004; EE.UU.	Doble ciego para comparar la prevalencia y los resultados del test para SBID entre pacientes con colon irritable y FM	Sujetos: 42 con FM, 111 con CI y 15 controles sanos Criterios de exclusión: tratamiento previo con antibióticos y antecedentes previos de DM, enfermedad del tiroides, tejido conectivo o intestino, insuficiencia renal, cirugía intestinal, uso de narcóticos, alergia a aminoglucósidos Test del aliento de lactulosa LHBT
Simms et al ²⁸ , 1992; EE.UU.	Observacional prospectivo para conocer las manifestaciones reumáticas de pacientes con infección por VIH	Población VIH positivo: 348 referidos para evaluación de síntomas osteomusculares Población estudio: 37/140 pacientes VIH positivos Criterios de exclusión: enfermedad reumática precede > 24 meses al diagnóstico de VIH Casos: 15 pacientes VIH positivos y FM Controles: 301 pacientes con FM sin riesgo conocido para VIH
Buskila et al ²⁷ , 1990; Canadá	Observacional prospectivo para determinar la frecuencia y las características de FM en pacientes VIH positivo	51 pacientes consecutivos VIH positivo Comparador: 51 pacientes con AR y 51 pacientes con AP
Buskila et al ²⁹ , 1997; Israel	Estudio prospectivo de cohortes para determinar la prevalencia de FM y el umbral de dolor en pacientes infectados con VHC	Casos: 90 pacientes consecutivos no seleccionados anti-VHC positivos: A = 8 sin alteraciones hepáticas, B = 41 con hepatitis y C = 41 con cirrosis Controles: 160 personas anti-VHC negativo: 128 individuos sanos y 32 pacientes con cirrosis anti-VHC negativo (virus B o AI)

Resultados	Comentarios
Sin diferencias significativas de infección previa por parvovirus B19, con independencia de los pródromos virales entre pacientes y controles Ningún paciente ni control mostró IgM positiva ni viremia B19 persistente	El estudio sugiere que parvovirus B19 no desempeña ningún papel patogénico en la FM
Sin diferencias clínicas ni analíticas entre los 2 grupos Sin diferencias en la serología de IgM, excepto para enterovirus que tuvo una mayor prevalencia en el grupo de comienzo agudo	Las diferencias no fueron estadísticamente significativas
Basal; 2 meses; 6 meses TP: 7,5; 4,6; 3 FM: 19%; 3%; 1%	TP son hallazgos comunes y transitorios asociados con MNI, pero es infrecuente el desarrollo de FM
Desarrollo de FM tras enfermedad de Lyme: precoz 9 pacientes y tardío 6 pacientes Respuesta a tratamiento antibiótico: La enfermedad de Lyme se resolvió en todos La FM persistió en 14/15 pacientes	La enfermedad de Lyme puede desencadenar FM, pero los antibióticos no parecen ser efectivos para la FM
78% de FM tuvieron un LHTB positivo para SBID y fueron tratados De 25 sujetos que completaron el seguimiento: 11 erradicación completa y 14 incompleta Mejoría síntomas digestivos 57 ± 29%	Los autores indican que El SBID se asocia a FM La erradicación del SBID mejora los síntomas digestivos de FM
LHBT alterado: 100% de FM; 84% de CI; 20% controles sanos Producción de H: FM > CI (p < 0,01) Sin diferencias en FM que cumplían o no criterios de CI Correlación entre el grado de dolor percibido y producción de H	Los resultados indican que los pacientes con FM tienen SBID, con mayor cantidad de bacterias en el intestino que CI y que puede haber una relación entre SBID e hiperalgesia
Comparación: Pacientes VIH positivo: mayor proporción de mujeres y mayor duración de VIH positivo y antecedentes depresivos en pacientes con FM que sin ella Pacientes con FM: más proporción de varones y depresión actual y menor duración de síntomas M-E en pacientes con VIH positivo que sin VIH	Prevalencia de FM en VIH: 11%. Parece que tienen más riesgo con antecedentes depresivos La elevada prevalencia de FM en VIH positivo puede reflejar la asociación entre FM e infección viral crónica
Presentaron FM: 29% de VIH positivo 24% de AP 57% de AR	FM: 6 veces más frecuente en VIH positivo que en población, pero no sugiere papel etiológico del VIH. Sin asociación entre estado y duración del VIH positivo y FM FM en AR más prevalente y más puntos dolorosos
Prevalencia FM: anti-HVC positivos 16% y controles: sanos 0% y cirrosis 3% Pacientes dolorosos: casos VHC positivo tuvieron más puntos dolorosos y sensibilidad al dolor que los controles (p < 0,01): VHC positivo FM PD A 0 1,3 B 10 2,4 C 24 4,8	Mayor prevalencia de FM en los pacientes con enfermedad hepática avanzada por VHC Se debe considerar la FM como parte de las manifestaciones extrahepáticas de la infección crónica por VHC

TABLA 3. Continuación

Referencia	Estudio	Población
Rivera et al ³¹ , 1997; España	<p>Prospectivo de cohortes para determinar asociación entre FM y VHC:</p> <p>A: prevalencia de VHC en FM comparado con AR</p> <p>B: prevalencia de FM en hepatitis crónica por VHC frente a pacientes quirúrgicos</p>	<p>Estudio A:</p> <p>Casos: 112 pacientes consecutivos con FM sin enfermedad sistémica o reumática inflamatoria, FM AR infección por VIH o VHB</p> <p>Controles: 112 pacientes con AR por VHC</p> <p>Estudio B:</p> <p>Casos: 58 pacientes consecutivos HCA por VHB, antes del tratamiento con IFN-α</p> <p>Exclusiones: infección por VIH o VHB</p> <p>Controles: 58 pacientes seleccionados de lista de espera de cirugía programada</p>
Goulding et al ³⁰ , 2001; Irlanda	Comparativo para determinar prevalencia de enfermedades reumáticas, fatiga y ansiedad en pacientes con infección crónica por VHC	<p>Casos: 77 pacientes VHC infectados por anti-D (49), ADVP (35) o transfusión</p> <p>Controles: 25 voluntarios sanos</p>
Wolfe et al ¹³ , 1997; EE.UU.	<p>Prospectivo longitudinal y multicéntrico para determinar la utilización de servicios y costes sanitarios en FM frente a pacientes con otras enfermedades reumáticas</p> <p>Seguimiento: 7 años, desde 1988</p>	<p>538 pacientes > 18 años diagnosticados de FM en 6 centros clínicos</p> <p>Autocuestionarios: información de comorbilidad y utilización de recursos</p> <p>Controles: historias clínicas de 1.279 pacientes diagnosticados de AR del Wichita Arthritis Center</p>
Wolfe et al ¹⁴ , 1999; EE.UU.	<p>Casos y controles para evaluar la frecuencia e importancia de comorbilidad comunicada en FM frente a AR y OA</p> <p>Desde 1974 hasta 1998</p>	<p>Pacientes hospitalarios consecutivos no seleccionados, incluidos en base de datos longitudinal (3.694) que contenía cuestionarios con información sobre 23 enfermedades concomitantes</p> <p>Casos: 1.298 (35,1%) diagnosticados de FM, sin AR ni OA de rodilla o cadera</p> <p>Controles: 2.396 (64,9%) AR (con independencia de que tuvieran otras enfermedades reumáticas) o de artrosis de rodilla o cadera (en ausencia de enfermedad reumáticas inflamatorias)</p>
Bernatsky et al ¹⁹ , 2005; Canadá	Longitudinal de pacientes con FM para describir la comorbilidad y la resultante utilización de servicios médicos	180 mujeres adultas diagnosticada de FM que cumplían los criterios ACR, reclutadas de 10 clínicas médicas y de la población
Dreyer et al ¹⁸ , 2004; Dinamarca	<p>Cohortes para determinar el riesgo de cáncer (en general y por localización) en pacientes con FM de un hospital universitario</p> <p>Periodo: 1984-1999</p>	<p>Cohorte: 1.361 pacientes con FM</p> <p>Exclusiones: 8 (NHC incorrecto)</p> <p>Controles: Danish Cancer Register</p> <p>Seguimiento: desde 1 año después del examen de FM hasta la fecha de emigración (n = 13) o de muerte (n = 48) o 31/12/1999 (n = 1.292)</p> <p>SIR: número de persona-años de seguimiento</p>
Buskila et al ¹⁵ , 2001; Israel	Observacional, prospectivo para evaluar la frecuencia de FM y conocer las características clínicas y demográficas y la utilización de recursos médicos de los pacientes	522 pacientes hospitalizados en un servicio de medicina interna, con capacidad para participar en el estudio (49% varones)

Resultados	Comentarios
<p>Estudio A: FM AR</p> <p>ELISA-VHC 17 (15,2%) 6 (5,3%)</p> <p>RIBA 16/17 (94%) 4/6 (75%) Pacientes con FM VHC positivo (17): 9 (53%) sin diagnóstico previo de HC y 9 (53%) con elevación de transaminasas</p> <p>Estudio B: HC-VHC control Artralgias difusas 31 (53%) 13 (22%) FM 6 (10%) 1 (2%)</p>	<p>Prevalencia de anti-VHC: FM (15%) > AR (5%) y población (0,75%) 73% de FM anti-VHC positivo tenía infección activa 53% de FM desconocía la presencia de VHC</p> <p>Prevalencia de FM: HCA por VHC (10%) > control y población (2%) asociación entre FM y VHC, pero no con gravedad de enfermedad hepática</p>
<p>FM: 4 pacientes (5%) del grupo anti-D (8,3%) y 3 eran PCR+ Pacientes con dolor: grupo anti-D: 5,0; ADVP: 2,48; control: 2,8 Ansiedad y depresión: Mayores recuentos en anti-D (11,15 y 7,41) y ADVP que en controles (7,25 y 2,6) No hubo diferencias en puntos dolorosos, ansiedad ni depresión entre pacientes PCR positiva y PCR negativa</p>	<p>Moderado incremento de la prevalencia de FM en pacientes HCV Recuento de PD se relacionó con modo de adquisición, no con el estado de PCR Mayor ansiedad/depresión en pacientes con VHC que controles, independientemente del modo de adquisición y PCR</p>
<p>Comorbilidad: antecedentes (4,6) y procesos actuales (2,8) fueron más frecuentes en FM que AR Historia médica (FM/AR): tiroidea (31%/20%), cardíaca (30%/23%), depresión (57%/26%) y DM (12%/9%)</p> <p>Procesos activos (FM/AR): gástricos (51%/27%), depresión (48%/16%), alergias severas (36,2%/14,6%) e HTA (34,5%/20,2%) Medición de PA (AR/FM): sistólica (148 mmHg/133 mmHg) y diastólica (86/82 mmHg) ($p < 0,001$) Utilización de servicios médicos: FM (10 visitas/año) > AR Hospitalizaciones: FM 1 cada 3 años</p>	<p>Estos datos de enfermedad en FM (comunicados por los propios pacientes) comparado con los pacientes con AR (mayores y orgánicamente enfermos) pueden indicar más un incremento en la interpretación de síntomas que un incremento de enfermedad orgánica En FM tienen una mayor utilización de servicios médicos que en otras enfermedades reumáticas (ligada a un incremento de comorbilidad referida)</p>
<p>Comorbilidad comunicada: Casos > controles (AR y OA) en 21/23 condiciones, son estadísticamente significativas: GU, GI, depresión, infecciones, alergia, CV, vesícula, tiroideas, renales, asma, diverticulitis y osteoporosis Controles > casos en HTA y cataratas (no significativo) Importancia de comorbilidad: Casos > controles en 20/23 condiciones, la diferencia es significativa, tras ajustar por ansiedad en: depresión, trastornos psiquiátricos, alergia, asma, enfermedad GI y biliares.</p>	<p>Pacientes con FM refieren más comorbilidad y le dan más importancia que en OA y AR, probablemente por la ansiedad asociada Los autores piensan que estas diferencias tienen que ver más con la interpretación de los pacientes que con la verdadera prevalencia de comorbilidad. Refieren datos no publicados con mortalidad en FM similar a población</p>
<p>Media: edad 50,8 años; condiciones comórbidas 2,1; visitas médicas 11 Comorbilidad médica 66,7% de FM: HTA/enfermedad CV 10% y enfermedades reumáticas 42,2%</p>	<p>La prevalencia de HTA era similar en la población general</p>
<p>Sujetos: 1.222 FM y 131 posible FM Seguimiento de la cohorte: 4036 años Varones (84) 4 cáncer de pulmón. SIR 12,4 Mujeres (1.269): 42 cáncer. SIR 1,5: mama (2,4), linfático (4,1; no hodgkiniano) y laringe (19,0) FM (1.163) sin incremento general del riesgo de cáncer (SIR 1,3), Sí de mama (SIR 2,0) y laringe (SIR 22,2) Posible FM (106). Incremento del riesgo de cáncer (SIR 2,5): mama (SIR 4,9) y linfático (SIR 10,9)</p>	<p>Pequeño incremento de riesgo de cáncer en la cohorte (mama, linfático y laringe en mujeres y pulmón en varones) con respecto a la población La mayor incidencia ocurrió en pacientes con dolor crónico general sin criterios de FM, lo que obliga a descartar cuidadosamente procesos malignos en estos pacientes</p>
<p>Cardiopatía isquémica (38% en el varón, 24% en la mujer) Prevalencia de dolor: No generalizado: 41%. Dolor crónico generalizado: 21% (33% mujer; 8% varón) FM: 15% (26% mujer; 3% varón). La prevalencia aumenta con la edad Causas de ingreso: sin diferencias significativas entre FM y el resto (CI 30%, DM 4%, infecciones 16%), salvo dolor torácico (el 26 frente al 15%)</p>	<p>Elevada prevalencia del dolor (62%) y de FM (15%), la mayoría mujeres (91%), entre pacientes hospitalizados No se observó asociación entre la causa de la hospitalización y la presencia y características del dolor</p>

TABLA 3. Continuación

Referencia	Estudio	Población
McBeth et al ¹⁷ , 2003; Reino Unido	Prospectivo de cohortes basado en la población para determinar si el dolor corporal generalizado está relacionado con la incidencia de cáncer y/o una supervivencia reducida del cáncer. Seguimiento: 9 años. Desde 1991-1992 hasta 31 de diciembre de 1999	De 6.565 personas > 18 años que habían participado en 2 revisiones sobre dolor realizadas con el mismo protocolo en 1991 y 1992, se seleccionó a 6.331 que no estaban diagnosticadas de cáncer Los pacientes se clasificaron en 3 grupos: Con criterios ACR para FM Sin dolor Con dolor y sin criterios para FM (dolor regional) Información recopilada: sobre la incidencia de cáncer y las tasas de supervivencia entre los que desarrollaron cáncer
Makëla y Heliovaara ¹² , 1991; Finlandia	Prospectivo de cohortes basado en una revisión de salud de población para determinar la prevalencia de FM y sus determinantes Período: 10 años Recogida datos: 1977-80 Investigación de fallecidos: 1989	Muestra aleatorizada y representativa de la población: 8.000 personas > 30 años Dos fases: Cribado: 7.217 (90,2%) Los puntos dolorosos no fueron explorados Examen físico: de 3.775 (52,3%) individuos que referían síntomas osteomusculares se sometieron al examen 3.434 (91%) Criterios de inclusión: criterios de Yunus para FM y dolor generalizado > 3 meses Criterios de exclusión: poliartritis, EA, síntomas de OA de rodilla, cadera, mano y hombro
McFarlane et al ¹⁶ , 2001; Reino Unido	Prospectivo de cohortes basado en la población para comparar la mortalidad de los pacientes con FM Período basal: 1991-1992 Seguimiento: septiembre de 1999	6.569 personas > 18 años participantes en 2 revisiones sobre dolor realizadas con el mismo protocolo en 1991 y 1992 Clasificación basal en 3 grupos: dolor crónico generalizado si cumplían criterios ACR para FM; DR y ND
Wolfe y Hawley ²⁰ , 1999; EE.UU.	Longitudinal para investigar tasas y predictores de mortalidad en FM Seguimiento 25 años	1.747 pacientes consecutivos de FM sin enfermedad inflamatoria concomitante Predictores de mortalidad: variables demográficas y clínicas (media de todos los valores durante los 2 primeros años) Tasa de mortalidad estandarizada (SMR): US Census Data
Dreyer ³² 2004; Dinamarca	Cohortes para investigar causas de muerte en pacientes con FM referidos a un hospital universitario Seguimiento: 16 años	Revisión de historias de 1.361 pacientes con FM de un hospital universitario entre 1984 y 1999 1.222 cumplían criterios de ACR para FM y 131 fueron consideradas como posible

ElI: enfermedad inflamatoria intestinal; CI: colon irritable; HC: hepatitis crónica; HCA: hepatitis crónica activa; DM: diabetes mellitus; VIH: virus de la inmunodeficiencia globular; HTA: hipertensión arterial; GI: gastrointestinal; IC: intervalo de confianza; DR: dolor regional; ND: no dolor; OA: osteoartropatía; AP: artritis psoriásica; ACR: American College of Rheumatology; MNI: mononucleosis infecciosa; TP: *tender point*; PD: puntos dolorosos; FM: fibromialgia; SBID: sobrecrecimiento bacteriano

da (1,49) respecto de la población general, principalmente a costa de defunciones por infecciones, sobre todo neumonías, y muertes accidentales. Por el contrario, Dreyer³² no encontró un incremento de riesgo global de defunción en la cohorte de FM, pero sí de defunciones por suicidio entre las mujeres con FM (SMP, 9,1).

Discusión

Parece claro que los pacientes con FM utilizan más los recursos médicos que la población general y que pacientes con otras enfermedades reumáticas¹⁵. La mayoría de los datos de comorbilidad se extrajeron de cuestionarios a los pacientes. Éstos expresan más comorbilidad y le dan más

Resultados	Comentarios
<p>Incidencia de cáncer: 395/6.331 desarrollaron cáncer Grupo personas-año n.º cáncer tasa de incidencia. IRR Sin dolor 16.746 107 1 Otro dolor 24.280 198 1,19 (0,94-1,50) FM 7.548 90 1,61 (1,21-2,13) Exceso de riesgo en FM uniforme durante todo el seguimiento Riesgo principal: cáncer de mama en la mujer (IRR 3,67) y de próstata en el varón (IRR 3,46), seguido de pulmón (IRR 2,0) y colon (IRR 2,3) Supervivencia de pacientes con cáncer: reducida en FM (MRR 1,82), sobre todo en mama (2,45) y próstata (2,81), pero las diferencias por tipo de cáncer no fueron significativas</p>	<p>Los pacientes con dolor corporal y especialmente con FM presentaron durante los siguientes 9 años una mayor incidencia de desarrollo de cáncer Entre los que desarrollaron cáncer, el grupo con FM tuvo menor supervivencia que el grupo sin dolor La diferencia en incidencia y supervivencia de cáncer se sustentó principalmente en los tipos relacionados con las hormonas</p>
<p>Prevalencia de FM: 0,75% Determinantes de FM: sólo el nivel educativo bajo fue significativo Morbilidad: mucho más elevada en el grupo de FM que en la población general (principalmente desórdenes mentales, enfermedad osteomuscular y trastornos circulatorios) Mortalidad a 10 años: mayor entre sujetos con FM (12 de 54; 22,6% o personas año) que entre sujetos sin FM (1.202 de 7.163; 16,6% o personas año), pero no fue significativa</p>	<p>Debilidades: Estudio no concebido para captar personas con FM sistemáticamente Probablemente detectaron una prevalencia menor de la real por estos motivos</p>
<p>Seguimiento: Personas (%) personas-año Muerte TM (IC del 95%) ND: 2.388 (36) 19.368 196 1,00 (1,01-1,44) DR: 3.176 (48) 25.086 329 1,31 (1,05-1,65) FM: 1.005 (15) 7.942 129 1,68 (1,62-1,75) Causas de muerte en la cohorte: enfermedad CV (40%), cáncer (31%) y enfermedad respiratoria (16%) Riesgo excesivo de muertes en FM debido principalmente a muertes por cáncer (2,07% o personas-año) (tras ajuste por edad y sexo y exclusión de diagnósticos previos de cáncer 2,27)</p>	<p>No excluyó a pacientes con otros diagnósticos Relación consistente entre FM y mortalidad, y específicamente mortalidad por cáncer Las causas de muertes fueron similares en la cohorte y en la población general No se encontró especificidad con ningún tipo de cáncer.</p>
<p>Mortalidad aumentada respecto de la población general: 80 pacientes SMR: 1,45 IC del 95%, 1,19-1,86 Causas específicas de mortalidad aumentada: Infecciones: SMR 4,48 Neumonía: SMR 3,32 Accidental: SMR 4,55 Predictores independientes de mortalidad: edad, HAQ, VSG y recuento de leucocitos</p>	<p>La mortalidad en FM está aumentada en este estudio Predictores de mortalidad similares en FM, AR y OA. Excepto las accidentales, las causas de muerte reflejan otras enfermedades físicas concomitantes más que anomalías intrínsecas de FM</p>
<p>Sin incremento de riesgo global de muerte en la cohorte de FM Mujeres con FM (1.163): riesgo elevado de muertes por suicidio (SMR 9,1) y por enfermedad hepática (SMR 4,9) y cerebrovascular (3,8) Muertes por suicidio: riesgo elevado de suicidio desde diagnóstico de FM. Sin diagnóstico psiquiátrico previo</p>	<p>Tasa global de mortalidad similar a población general Por causas de muerte, destaca el suicidio, que puede estar relacionado con mayores tasas de depresión, ansiedad y trastornos psiquiátricos</p>

ciencia humana; AR: artritis reumatoide; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; PA: presión arterial; CV: cardiovascular; VSG: velocidad de se-
sica; IG: inmunoglobulina; SIR: tasa estandarizada de incidencia; SMR: tasa de mortalidad estandarizada; PCR: *polimerasa chain reaction*; GU: genitourinario;
de intestino desgado; LHTB: test del aliento de lactulosa; HCA: hepatitis crónica activa; ADVP: adicción a drogas por vía parenteral.

importancia que la población general. Estos datos guardan mucha relación con la ansiedad y en muchas ocasiones reflejan más la interpretación que hacen de sus síntomas o de explicaciones recibidas que una comorbilidad real¹⁴. El incremento de comorbilidad cardiovascular asociada a FM expresada por los pacientes no se ha corroborado cuando se han realizado mediciones de presión arterial o se han comparado las causas de ingresos hospitalarios entre pacientes con y sin FM^{13-15,19}.

Por los datos disponibles, se puede afirmar que la FM es más frecuente entre los pacientes con infección por VHC o VIH, lo que pone de manifiesto la relación entre FM e infección viral crónica.

Los pacientes con dolor crónico generalizado parecen desarrollar cáncer con más frecuencia que los que no presentan dolor^{16-18,20}. Entre los tipos de cáncer más frecuentes destacan el cáncer de mama en la mujer y el cáncer de próstata en el varón, lo que ha llevado a algu-

nos investigadores a plantear hipótesis sobre la relación entre la alteración neuroendocrina de los pacientes con FM y la aparición de cáncer relacionado con las hormonas¹⁷.

Aunque en diferente cuantía, los estudios realizados a partir de las revisiones de población encuentran una mortalidad aumentada en personas con FM respecto de la población general. Los realizados en el Reino Unido ponen de manifiesto una relación consistente entre dolor crónico generalizado y mortalidad, y específicamente mortalidad por cáncer¹⁶, aunque no excluyeron a pacientes con otros diagnósticos. Además, entre los que desarrollan cáncer, los pacientes con FM parecen tener una supervivencia menor que los que no tienen dolor¹⁷. Los estudios realizados con pacientes hospitalarios difieren en cuanto a la tasa de mortalidad global en FM, pero en los 2 encontrados se observa un riesgo muy elevado de muerte accidental, principalmente suicidio, que puede estar relacionado con mayores tasas de depresión, ansiedad y trastornos psiquiátricos^{20,32}.

Bibliografía

- Neumann L, Buskila D. Epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7:362-8.
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
- Laupacis A, Wells G, Richardson WS, Tugwell P. User's guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA.* 1994; 272:234-7.
- Wolfe F, Hawley DJ. Fibromyalgia in the adult Danish population. *Scand J Rheumatol.* 1994;23:55-6.
- Wigers SH. Fibromyalgia outcome: the predictive values of symptom duration, physical activity, disability pension, and critical life events—a 4.5 year prospective study. *J Psychosom Res.* 1996;41:235-43.
- Croft P, Rigby AS, Boswell R, Schollum J, Silman A. The prevalence of chronic widespread pain in the general population. *J Rheumatol.* 1993;20: 710-3.
- White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol.* 1999;26:1570-6.
- Forseth KO, Forre O, Gran JT. A 5.5 year prospective study of self-reported musculoskeletal pain and of fibromyalgia in a female population: significance and natural history. *Clin Rheumatol.* 1999;18:114-21.
- White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M. Does the label "fibromyalgia" alter health status, function, and health service utilization? A prospective, within-group comparison in a community cohort of adults with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum.* 2002;47:260-5.
- Mengshoel AM, Haugen M. Health status in fibromyalgia—a followup study. *J Rheumatol.* 2001;28:2085-9.
- Aaron LA, Buchwald D. Chronic diffuse musculoskeletal pain, fibromyalgia and comorbid unexplained clinical conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17:563-74.
- Makela M, Heliövaara M. Prevalence of primary fibromyalgia in the Finnish population. *BMJ.* 1991;303:216-9.
- Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1560-70.
- Wolfe F, Hawley DJ. Evidence of disordered symptom appraisal in fibromyalgia: increased rates of reported comorbidity and comorbidity severity. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:297-303.
- Buskila D, Neumann L, Odes LR, Schleifer E, Depsames R, Abu-Shakra M. The prevalence of musculoskeletal pain and fibromyalgia in patients hospitalized on internal medicine wards. *Semin Arthritis Rheum.* 2001; 30:411-7.
- Macfarlane GJ, McBeth J, Silman AJ. Widespread body pain and mortality: prospective population based study. *BMJ.* 2001;323:662-5.
- McBeth J, Silman AJ, Macfarlane GJ. Association of widespread body pain with an increased risk of cancer and reduced cancer survival: a prospective, population-based study. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1686-92.
- Dreyer L, Winther JF, Møllenkjaer L. Cancer Incidence in fibromyalgia: a Danish cohort followed for 16 year [abstract]. Berlin: EULAR; 2004.
- Bernatsky S, Dobkin PL, De Civita M, Penrod JR. Co-morbidity and physician use in fibromyalgia. *Swiss Med Wkly.* 2005;135:76-81.
- Wolfe F, Hawley DJ. The long time outcomes of fibromyalgia: rates and predictors of mortality in fibromyalgia after 25 years of follow-up [abstract]. Boston: ACR; 1999.
- Pimentel M, Chow EJ, Hallegua D, Wallace D, Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a possible association with fibromyalgia. *J Musculoskelet Pain.* 2001;9:107-13.
- Pimentel M, Wallace D, Hallegua D, Chow E, Kong Y, Park S, et al. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:450-2.
- Berg AM, Naides SJ, Simms RW. Established fibromyalgia syndrome and parvovirus B19 infection. *J Rheumatol.* 1993;20:1941-3.
- Rea T, Russo J, Katon W, Ashley RL, Buchwald D. A prospective study of tender points and fibromyalgia during and after an acute viral infection. *Arch Intern Med.* 1999;159:865-70.
- Wittrup IH, Jensen B, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B, Wiik A. Comparison of viral antibodies in 2 groups of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2001;28:601-3.
- Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 1992;117:281-5.
- Buskila D, Gladman DD, Langevitz P, Urowitz S, Smythe HA. Fibromyalgia in human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol.* 1990;17: 1202-6.
- Simms RW, Zerbin CA, Ferrante N, Anthony J, Felson DT, Craven DE. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team. *Am J Med.* 1992;92:368-74.
- Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Zilberman D, Hilzenrat N, Sikuler E. Fibromyalgia in hepatitis C virus infection. Another infectious disease relationship. *Arch Intern Med.* 1997;157:2497-500.
- Goulding C, O'Connell P, Murray FE. Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:507-11.
- Rivera J, De Diego A, Trinchet M, García Monforte A. Fibromyalgia-associated hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol.* 1997;36:981-5.
- Dreyer L. Increased suicide, liver disease and cerebrovascular disease mortality in a cohort of Danish patients with fibromyalgia followed for 16 year [abstract]. Berlin: EULAR; 2004.