

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS
“Federico Olóriz”

TESIS DOCTORAL

EFECTO DE LA TRAZODONA Y DE LA
TRAZODONA ASOCIADA A PREGABALINA EN EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
FIBROMIALGIA



Piedad Morillas Arques
Granada, 2012

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Piedad Morillas Arques
D.L.: GR 362-2013
ISBN: 978-84-9028-337-0



UNIVERSIDAD DE GRANADA
Escuela de Posgrado

AUTORIZACIÓN PARA PRESENTACIÓN DE TESIS

D./Dña: ELENA PITA CALANDRE

Director/es de la Tesis : EFECTO DE LA TRAZODONA Y DE LA TRAZODONA ASOCIADA A PREGABALINA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON FIBROMIALGIA

de la que es autor D./Dña.: PIEDAD MORILLAS ARQUES

Programa de Doctorado: NEUROCIENCIAS Y DOLOR

AUTORIZA la presentación de la referida Tesis para su defensa y mantenimiento de acuerdo con lo previsto en el Real Decreto 56/2005, de 21 de enero, emitiendo el siguiente informe:

Doña Piedad Morillas Arques ha realizado, bajo mi dirección, el presente trabajo de investigación que considero totalmente adecuado como tesis doctoral

Y para que conste y surta sus efectos en el expediente correspondiente, expido la presente en

Granada, 22 de Mayo de 2012

Fdo.: Elena Pita Calandre

A mi familia

Por ser mi mayor tesoro

REVISTAS DONDE SE HA PUBLICADO LA TESIS

El trabajo de investigación que se expone en la siguiente tesis, ha sido realizado por Piedad Morillas Arques bajo la dirección de D^a Elena Pita Calandre. Los resultados de la misma han sido objeto de las siguientes publicaciones:

1. Morillas-Arques P, Rodríguez-López CM, Molina-Barea R, Rico-Villademoros F, Calandre EP. *Trazodone for the treatment of fibromyalgia: an open-label, 12 week study*. **BMC Musculoskeletal Disorders 2010, 11:204.**
2. Calandre EP, Morillas-Arques P, Molina-Barea R, Rodríguez-López CM, Rico-Villademoros F. *Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: a two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study*. **BMC Musculoskeletal Disorders 2011, 12:95.**

Agradecimientos

Soñaba con escribir esta parte de la tesis, incluso antes de haberla comenzado... y es que ya antes de empezar a escribirla, tenía mucho que agradecer.

La primera persona a la que quiero dar las gracias es a mi madre. Definí este proyecto como uno de los sueños de su vida y... ha puesto mucho esfuerzo y trabajo para que se hiciese realidad, sin su ilusión y empuje me habría quedado mucho antes del primer bache... ¡gracias mamá, por quererme tanto!

De la mano de mi madre, inevitablemente viene mi padre, que siempre nos ha repetido que la perseverancia lo consigue todo y ¡qué razón tiene!, gracias por no cansarte de repetírnoslo y gracias a mis hermanos, porque ellos lo han puesto en práctica antes que yo y de ellos también lo he aprendido.

La gran "sufridora" de la tesis es mi directora... gracias a su tiempo (siempre escaso), a sus "ultimatums" (siempre efectivos) y a su paciencia (mayor que su tiempo), ha conseguido que este proyecto vea la luz, gracias Elena por todo, en general.

Por cercanía viene Juanmix, el "McGiver" que le ha dado forma y ha conseguido todo lo preciso... desde una página web a un teléfono o una firma... gracias por tu generosa disponibilidad.

Una gran sonrisa se me dibuja al recordar al resto de personal del grupo y a todos y cada uno de ellos quiero agradecerles el granito (o el saco) de arena, que han puesto en este proyecto. A Javier... aún recuerdo el primer día que me senté junto a ti para aprender, a Juansa y Rocío... ¡cuánto os echo de menos y cuánto me habéis ayudado! y a Carmen María... por su apoyo (además de su trabajo). También quiero agradecer a Carmen "esos ratitos" que tanto me gustaban y a Fernando su capacidad de poner paz... ya no tienes excusas, la tuya es la siguiente.

Tengo que dar las gracias a las pacientes que han acudido a nosotros en busca de nuevas salidas a su enfermedad, a mi memoria acuden Bea, María, Isabel, Ana... gracias por vuestra capacidad de superación y vuestro espíritu de lucha, me habéis enseñado mucho.

Otra de las personas a la que quiero dedicar unas palabras de agradecimiento es a Enrique, mi jefe, por su interés constante y al Servicio de Reumatología del Clínico, porque fueron parte importante y agradable en los inicios de este proyecto. Gracias co, por ser la mejor coerre del mundo. Gracias a tanta gente del "San Sesil" por los recuerdos y a Pepa y Chema por su apoyo incondicional.

Gracias a los mensuales por las risas, a Olga por ese imborrable 31 de Octubre, a Lourdes por confiar en mí, a Mery por comprenderme y compartir mis bloqueos (lo siento, te los dejo), a Menchu por seguir llamándome, a mi "hermana" por formar parte de mi vida y a Encarna, por todo lo que ha traído a casa, tu también has colaborado.

Antes de terminar quiero dedicarles unas palabras a mis hijas...el análisis de los datos comenzó en el postparto de Piedad y los últimos coletazos los ha dado en el de Julia. Creo que son las grandes perjudicadas de este proyecto, por el tiempo que les ha privado de estar con su madre. Gracias por no decírmelo en voz alta, así pesa menos.

Y por último...gracias a mi marido, por ser la grandísima persona que es y por estar siempre a mi lado, aún cuando ni yo quiero estarlo. Tú lo haces TODO posible, gracias por existir. Sencillamente JJJJ.

Estoy satisfecha con el trabajo, ha sido muy duro y en múltiples ocasiones pensé que no lo conseguiría, pero esta noche, mientras escribo estas palabras y evoco las vivencias que lo acompañan, me doy cuenta de lo afortunada que soy

Sinceramente,

Piedad Morillas Arques.

ÍNDICE

Contenido

ÍNDICE	I
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. ASPECTOS HISTÓRICOS Y DEFINICIÓN ACTUAL.....	7
1.2. EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA	11
1.3 EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO	14
1.4 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOGENIA	17
1.4.1. ETIOLOGÍA	17
1.4.2. FISIOPATOGENIA	24
1.5. ASPECTOS CLÍNICOS	36
1.5.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	36
1.5.2. SÍNDROMES ASOCIADOS	40
1.6 DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	41
1.7 TRATAMIENTO.....	49
1.7.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:.....	49
1.7.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	62
1.7.3. TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR	67
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	69
2.1. JUSTIFICACIÓN DEL USO DE LA TRAZODONA	71
2.2. JUSTIFICACIÓN DE LA ADICIÓN DE LA PREGABALINA	73
2.3 OBJETIVOS	74
3. MATERIAL Y MÉTODOS	75
3.1. PACIENTES.....	77
3.2 INSTRUMENTOS DE MEDIDA.....	78
3.2.1. PARA LA VARIABLE PRIMARIA	78
3.2.2. PARA LAS VARIABLES SECUNDARIAS	80
3.3. DISEÑO	83
3.4. ANÁLISIS DE DATOS	89

4. RESULTADOS	91
4.1. PRIMERA FASE: TRAZODONA	93
4.1.1. PACIENTES: DISPOSICIÓN, DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	93
4.1.2. EVOLUCIÓN: EFICACIA	98
4.1.3. TOLERABILIDAD	115
4.2. SEGUNDA FASE: TRAZODONA MÁS PREGABALINA	117
4.2.1. PACIENTES: DISPOSICIÓN, DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	117
4.2.2. EVOLUCIÓN: EFICACIA	122
4.2.3. TOLERABILIDAD	138
5. DISCUSIÓN.....	141
5.1. DISCUSIÓN GENERAL.....	143
5.2. TRAZODONA.....	150
5.3. TRAZODONA Y PREGABALINA	156
6. CONCLUSIONES	161
7. ANEXOS	165
7.1. ANEXO I: Consentimiento informado del paciente.....	167
7.2. ANEXO II: Aprobación del Comité Ético de la Universidad de Granada:	168
7.3. ANEXO III: Instrumentos de medida.	169
8. ABREVIATURAS.....	193
9. BIBLIOGRAFÍA.....	197

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ASPECTOS HISTÓRICOS Y DEFINICIÓN ACTUAL

Aunque el término fibromialgia (FM) no se acuñó hasta 1976, ésta no es una enfermedad exclusiva del siglo XX, ya que desde la antigüedad, se conocen los patrones de dolor musculoesquelético difuso.

El término reumatismo muscular fue utilizado por primera vez a finales del siglo XVI por Guillaume de Baillou (1538-1616) en su libro *Liber de Rheumatismo*, englobando en el término, tanto las manifestaciones clínicas del reumatismo muscular, como las de la fiebre reumática.

Es en 1840, cuando otro francés Jean Bouillaud, profesor de Medicina de la Universidad de París, distingue claramente entre fiebre reumática y reumatismo muscular, estableciéndose así una distinción entre reumatismo articular y reumatismo muscular o de partes blandas. El reumatismo muscular estaría caracterizado por áreas de dolor y rigidez que se encuentran en los músculos y tejidos blandos. Ahora bien, mientras que para los alemanes la enfermedad estaba caracterizada por la formación de zonas de endurecimiento, nódulos o proceso inflamatorio en las fibras musculares, para los ingleses se trataba más de un proceso que afectaba al tejido conjuntivo.

En 1843 el médico alemán Robert Froniep, determina la presencia de lugares "endurecidos" y "dolorosos" a la presión en los músculos en 148 de 150 pacientes con reumatismo de partes blandas (*Davidson, 2002*). Podría ser esta la primera descripción acreditada de los síntomas de la fibromialgia en la literatura médica, que asocia reumatismo y puntos dolorosos.

Fue Beard en 1890 quien acuña un nuevo término que aleja la fibromialgia del territorio de los reumatismos, llamándola *miolastenia* por su proximidad a la

neurastenia (etimológicamente debilidad nerviosa), cuyo cuadro clínico gira en torno a una fatiga de origen "nervioso" comprendiendo síntomas de los más diversos registros.

En 1904, Sir William Gowers introdujo el término de *fibrositis*, que se utilizó para describir una amplia gama de procesos dolorosos. Argumentaba el origen inflamatorio de este reumatismo muscular en su analogía con la ciática, ya que esta era consecuencia de un proceso inflamatorio que afectaba al nervio, tejido fibroso y fascia muscular (Gowers, 1904). Apoyando la idea inflamatoria, ese mismo año el alemán Ralph Stockman, publicó estudios histológicos de los nódulos dolorosos, describiendo tejido fibroso y edematoso, que aunque sin aumento de leucocitos, Stockman los etiquetó como nódulos inflamatorios ("hiperplasia inflamatoria del tejido conectivo") (Stockman, 1904). Estos estudios sirvieron para combinar el concepto alemán sobre los nódulos con el concepto británico de tejido conectivo inflamado y durante muchos años asentaron la idea de que la inflamación era la causa del reumatismo de los tejidos blandos. El término fibrositis dominó la bibliografía en el terreno de los síndromes musculares dolorosos, hasta que definitivamente se acuñó el término de *fibromialgia*.

A finales de los años 30 aparece un nuevo concepto relacionado con la fibrositis: el del síndrome doloroso miofascial, acuñado por Janet Travell y David Simons, caracterizado por dolor en uno o más grupos musculares, con el hallazgo típico del punto gatillo (zona del músculo cuya presión desencadena dolor en el mismo sitio o a distancia) y cuya etiología sería traumática o biomecánica (Travell y Simons, 1983).

A mediados de los años 40, los estudios anatomopatológicos realizados en la Clínica Mayo, demostraron que en el tejido conectivo de los pacientes con fibrositis, la inflamación no estaba presente. Hench y Collins (Collins, 1940), mediante estudios metodológicos, rechazan el carácter inflamatorio del proceso en oposición a los

datos publicados por Stockman. Esta falta de hallazgos histológicos y la frecuente presencia de estados de ansiedad o de depresión en estos pacientes, condujo a pensar que el dolor de la fibrositis era de naturaleza psicógena. Así, en 1947, Boland introduce el término de "reumatismo psicógeno o reumatismo tensional", dada la ausencia de hallazgos que justifiquen la sintomatología, ésta la atribuye a una psiconeurosis (*Boland, 1947*), regresando de nuevo la enfermedad al campo de la psiquiatría.

Fue durante la segunda mitad del siglo XX cuando encontramos notables avances en el orden clínico, patogénico y conceptual de la enfermedad. En 1975, Black define el término "síndrome de dolor crónico", para describir a una serie de pacientes con dolor persistente sin causa evidente, con historia de múltiples visitas médicas, sometidos a múltiples exploraciones que no permitían encontrar el diagnóstico, causante de un desmesurada preocupación tanto para el paciente como para sus familiares y que resultaba intratable (*Black, 1975*). Un año después, Sternbach y colaboradores matizan definiendo el "síndrome de dolor crónico benigno" para diferenciar el dolor crónico no asociado a neoplasia del dolor crónico asociado al cáncer (*Sternbach, 1976*). Fue ese mismo año cuando Hench propone y utiliza por primera vez el término fibromialgia. Con este término resalta la importancia de los fenómenos dolorosos y la ausencia de datos inflamatorios que el término fibrositis presuponía (*Hench, 1976*).

Son los estudios del reumatólogo Smythe y del psiquiatra Harvey Moldofsky los que inician la historia moderna de la enfermedad. Describen alteraciones en el registro electroencefalográfico (EEG) del sueño de pacientes con fibromialgia: la intrusión de ondas alfa en la fase IV del sueño NREM (*Moldofsky y cols, 1975*). Además describen también, que privando de esta fase a sujetos sanos, se disminuye el umbral del dolor (*Moldofsky y Scarisbrick, 1976*). Por todo ello, acuñan el término "síndrome del sueño no reparador". Posteriormente, estos mismos autores proponen una nueva teoría patogénica que considera la

fibromialgia como un síndrome de amplificación del dolor, de la misma naturaleza que los síndromes distrófico-reflejos y la denominan entonces con el término de reumatismo por alteración en la modulación del dolor (*Moldofsky, 1986*).

En 1990 el Colegio Americano de Reumatología (ACR) publica los primeros criterios homologados para el diagnóstico de fibromialgia, que supusieron el establecimiento de la nomenclatura definitiva de la enfermedad y facilitaron mediante su utilización, la realización de numerosos estudios de investigación (*Wolfe y cols, 1990*). En 1992 es reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una entidad clínica, clasificándola entre los reumatismos de partes blandas y en 1996 los criterios diagnósticos quedan recogidos en un documento de consenso "Consensus Document on Fibromyalgia" (*Wolfe, 1996*).

A pesar de todo, nunca ha desaparecido la polémica sobre la existencia de la enfermedad (*Hazemeijer y Raskr, 2003*). Las discusiones cuestionando la necesidad de encontrar un número concreto de puntos dolorosos para el diagnóstico, la ausencia de una teoría etiopatogénica completa que explique la enfermedad en su conjunto y la vaga definición de la enfermedad, han ayudado a polarizar el criterio médico entre "creyentes" (*Muller y Stratz, 2004*) y "no creyentes" (*Gralow, 2004*), aumentando así las dificultades para la aceptación del diagnóstico.

Después de 20 años desde la publicación y aceptación de los criterios de clasificación de la enfermedad, y haciéndose eco de las deficiencias y dificultades que estos presentaban, Wolfe y cols (*2010*) elaboran y publican unos nuevos criterios diagnósticos (preliminares), cuya validez respecto a los previos se encuentra actualmente en fase de evaluación. Mientras que los primeros criterios definían la fibromialgia como una enfermedad crónica, exclusivamente dolorosa, actualmente se contempla la enfermedad como un síndrome en el cual, el dolor

forma parte del conjunto de síntomas que lo componen, siendo probablemente éste el más relevante, pero no el único que define a la enfermedad.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA

A pesar de que existen estudios sobre la prevalencia de la enfermedad antes de la publicación de los primeros criterios diagnósticos en 1990, dada la falta de uniformidad al comparar los resultados debido a la utilización de criterios diagnósticos distintos, no vamos a entrar a comentarlos.

El primer trabajo que encontramos tras la aprobación de los criterios del ACR, es de Wolfe y cols (1995), en el que se utilizó la misma metodología que para la confección de los criterios. El estudio se realizó en Wichita (Kansas, EEUU) mediante el envío a 3500 familias de un cuestionario. Se contactó con el 74,8% de ellos y se evaluaron 392 personas que referían padecer dolor generalizado, para realizar la exploración de los puntos gatillo. La prevalencia estimada para la población general fue del 2%, con un 3,4% de mujeres y un 0,5% de hombres.

En un estudio realizado por White y colaboradores (1999) se encuentra una prevalencia de un 3,3% para la población de Canadá, siendo esta del 4,9% en mujeres y del 1,6% en hombres. Se encuentra una alta relación entre determinados factores demográficos y la enfermedad; estos son: tener menos ingresos, no tener estudios universitarios, estar incapacitado y estar divorciado o separado.

La prevalencia de FM en España, resultante del estudio epidemiológico realizado por la Sociedad Española de Reumatología, EPISER 2000 (Valverde y cols, 2000), es del 2,37% en la población mayor de 20 años, lo que según el padrón de 1999, se podría estimar en más de 700.000 españoles con más de 20 años de edad diagnosticados de esta enfermedad; con una prevalencia de mujeres del 4,2% y en varones del 0,2%.

En el medio urbano, la prevalencia global resultaba del 1,71%, incrementándose este porcentaje en el medio rural hasta un 4,11%. El pico de edad se situaba entre los 40 y 49 años (4,9%) y el conjunto de pacientes con diagnóstico de FM presentó una peor puntuación en el HAQ (cuestionario que valora el estado de salud) frente a los no fibromiálgicos ($0,88 \pm 0,4$ frente a $0,52 \pm 0,34$). Los pacientes mostraron un grave deterioro de su calidad de vida, estaban empleados con menor frecuencia y un 11,5% se encontraban en incapacidad laboral o permanente, frente al 3,2% de la población sin criterios de FM (Carmona y cols, 2001).

Branco y cols (2010), realizaron un estudio sobre la prevalencia de la enfermedad en 5 países europeos (Francia, Alemania, Italia, Portugal y España). Para ello utilizaron vía telefónica el London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire (LFESSQ), el cual ha demostrado ser un instrumento útil en el cribaje de la fibromialgia en la población general (White y cols, 1999). El cuestionario consta de 6 ítems, 4 de los cuales están relacionados con el dolor generalizado y dos más relacionados con la fatiga. De manera que encontramos dos formas de que el test resulte positivo: una cumpliendo solamente los criterios de dolor (LFESQ-4) y otra donde además de los criterios de dolor se cumplen los de fatiga (LFESQ-6). Los autores estimaron una prevalencia media de los países incluidos para el LFESQ-4 de 4,7, con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%: 4,0-5,3) y concretamente para España fue de 4,0 (IC 95%: 2,8-5,2). Para el LFESSQ-6, la prevalencia media de todos los países fue de 2,9 (IC 95%: 2,4-3,4) y para España de 2,3 (IC 95%: 1,4-3,2).

El estudio EPIDOR (estudio epidemiológico del dolor en pacientes reumatológicos) llevado a cabo por la Sociedad Española de Reumatología en 2002, en el que participaron 60 servicios de reumatología españoles con el objetivo estimar la prevalencia del dolor en consultas hospitalarias de reumatología, encontró que un 12,2% de los pacientes vistos en una consulta de reumatología, cumplían criterios

de FM. Fundamentalmente eran mujeres (94,8%) y en su mayoría (55,1%) pertenecían al grupo de edades comprendidas entre los 46 a 65 años. Este grupo de pacientes presentaban un impacto en la capacidad funcional y en la calidad de vida (evaluado por el SF-36) significativamente mayor que el resto de pacientes del estudio (*Gamero y cols, 2005*).

Los trabajos de otros autores (*Albornoz y cols, 1997; Alvarez Lario y cols, 1996*) concluyen que en España, la FM presenta en general unas características clínicas, epidemiológicas y laborales, similares a las descritas en otros estudios. La frecuencia de su diagnóstico, tanto en consulta hospitalaria como ambulatoria dentro de la especialidad de reumatología, es el segundo más frecuente y el médico de atención primaria es el especialista consultado antes del diagnóstico en el 92,1% de los casos (*Rúa-Figueroa y cols, 1999*).

En 2009 se presentó en el Congreso de la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR 2009) un estudio sobre los costes económicos asociados a FM, que estima que la enfermedad afecta a un 2,5% de la población española, suponiendo aproximadamente 1.100.000 personas, que generarían un gasto en torno a los 10.000 euros año/persona.

En resumen, nos encontramos con una enfermedad con una prevalencia que ronda el 3% de la población, que afecta predominantemente a mujeres en la edad media, con alto impacto en la calidad de vida y en la salud laboral y que desencadena unos altos costes sanitarios.

Por último, es importante mencionar que la FM no es una enfermedad exclusiva de los adultos; también se presenta en edades infantiles y en la adolescencia, aunque los trabajos en esta área son más reducidos.

En España, Valero y colaboradores en 2004 intentaron establecer la prevalencia de FM en la población juvenil de un instituto de enseñanza secundaria del centro de

Barcelona, mediante una encuesta de salud que fue respondida por 383 escolares entre 12 y 18 años. En su estudio, un 3,13% de la población cumplían criterios de FM, 1,6% de los varones y el 3,04% de las mujeres y un 22% de los encuestados manifestaron dolor generalizado durante más de tres meses. Porcentajes que se asemejan a la prevalencia de la enfermedad en adultos (*Valero Saiz y cols, 2004*).

Las investigaciones y observaciones clínicas sugieren que la FM juvenil tiene un curso crónico y que altera el estado funcional y el desarrollo psicológico de los niños y adolescentes, estando implicados en la etiología y mantenimiento factores genéticos y anatómicos, alteraciones del sueño, alteraciones psicológicas e influencias ambientales y familiares (*Anthony y Schanberg, 2001*).

1.3 EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Son escasos los trabajos acerca de la evolución natural de la enfermedad. En 1996, *Kennedy y Nelson* publicaron un trabajo en el que se realizaba un seguimiento durante 10 años a 39 pacientes con FM en estadios iniciales. Finalmente, pudieron reevaluar a 35 de los pacientes, encontrando que todos mantenían síntomas de la enfermedad. En la mayoría (55%) se registró la permanencia de rigidez y dolor moderado a severo. Los problemas con el sueño, afectaban a un 48%. La fatiga extrema, fue el síntoma más registrado, en un 59% de los casos. A pesar de todo, casi la mitad (48%) de los enfermos no habían acudido al médico durante el último año. La mayoría (66%) consideraban que se encontraban mejor que en el primer registro, aunque mantenían limitaciones y seguían tomando medicación (79%). Los autores concluyen que, aunque al parecer la enfermedad persiste al menos durante 15 años, su tendencia natural es hacia una ligera mejoría de los síntomas. Estipulan que esta mejoría sea probablemente el resultado del aprendizaje o adaptación de los pacientes a su enfermedad.

En ese sentido, Baumgartner y cols (2002) examinaron el pronóstico a 6 años de 45 pacientes que habían participado en un antiguo ensayo de tres semanas, completando en ambas ocasiones los mismos cuestionarios. Encontraron que la mayoría de los síntomas permanecían estables, el dolor se incrementaba en muchos casos (44%) y algunos aspectos de la calidad de vida mejoraban a través del tiempo (en concreto las subescalas de "autocontrol", "salud general" y "vitalidad" del Índice de Bienestar Psicológico General PGWB). De forma similar a los anteriores, estos autores concluyen que los síntomas persisten pero los pacientes parecen afrontarlos mejor.

Fitzcharles y cols (2003) realizaron un estudio longitudinal prospectivo de 70 mujeres con FM seguidas durante 40 meses, con los cuidados usuales prescritos por sus médicos. El 47% apreciaba moderada a marcada mejoría y el 53% restante leve mejoría, ningún cambio o deterioro. El grupo que mejoraba se diferenciaba del otro de forma significativa en la edad (eran más jóvenes) y en presentar menores alteraciones basales en el sueño, por lo que los autores concluyeron que ambos se podrían considerar predictores de un pronóstico favorable de la enfermedad.

De manera que encontramos que la FM es una enfermedad con un pronóstico estacionario a lo largo de los años, ya que no se objetiva una mejoría del dolor y los demás síntomas cardinales del proceso. La enfermedad sigue afectando la calidad de vida a lo largo de los años, con lo que los pacientes tienden a la aceptación y adaptación de la situación.

A pesar de esto, se habla de la fibromialgia como una enfermedad dolorosa crónica "benigna" ya que no se ha encontrado un aumento de mortalidad en los pacientes que la sufren (a causa de la misma), ni produce un deterioro orgánico progresivo irreversible.

Dreyer y cols (2010) han publicado recientemente un estudio en el que investigan la mortalidad en pacientes con FM en comparación con la población general. Siguió una cohorte de 1361 pacientes con FM durante 5,29 años por persona y compararon el riesgo de muerte con el de la población general mediante el cálculo del ratio estandarizado de mortalidad a partir del registro de mortalidad danés. Encontraron que, a pesar de no existir diferencias en las proporciones de muertes globales, sí que existe un aumento significativo del riesgo de muerte por suicidio entre pacientes con FM respecto a la población general, que asciende a ser 10 veces superior, tanto en el momento del diagnóstico como a largo plazo. Mencionan además que ninguno de los pacientes con FM que se suicidaron tenía historia médica de depresión u otro trastorno psiquiátrico en el momento del diagnóstico.

Este hecho ha sido corroborado posteriormente por Wolfe y cols (2011) en un estudio realizado con 8186 pacientes con fibromialgia comparados con 10087 pacientes con artrosis de cadera o rodilla. Además calcularon la ratio estandarizada de mortalidad basado en los datos de la población estadounidense. No encontraron un aumento de la mortalidad por causas propias de la enfermedad, ni por malignización. Aunque sí encontraron un aumento del riesgo de muerte por suicidio con una odds ratio frente a la población general de 3,3 (2,15-5,11; 95%IC) y un aumento de muerte accidental en estos pacientes con una odds ratio de 1,45 (1,02-2,06; 95% IC).

En un intento de evaluar la prevalencia de tentativas de suicidio en pacientes con FM y valorar la existencia de una relación entre el riesgo de suicidio de estos pacientes con sus características clínicas o sociodemográficas, Calandre y cols (2011), realizaron un estudio en 180 pacientes con FM en España. Encontraron una prevalencia de intentos de suicidio de un 16,2% entre pacientes con FM, dato muy superior frente al 4,4% que refiere la población general española. Además, según la escala de riesgo de suicidio de Plutchik, prácticamente la totalidad de los pacientes con FM presentaron un aumento de riesgo de suicidio, tanto los

pacientes con intentos de suicidio previos como los que no habían realizado ningún intento de suicidio previo.

Estos hallazgos parecen compatibles con la naturaleza de la enfermedad. Si bien es cierto que no causa la muerte, tanto su cronicidad como su ausencia de curación, la convierten en una enfermedad con un alto impacto en la calidad de vida del paciente a nivel particular.

Los pacientes van a necesitar tratamiento farmacológico mantenido, así como continuas consultas médicas en un medio sanitario que normalmente carece de una atención específica para la enfermedad. Esto, unido a la ausencia de curación, los escasos resultados en las distintas manifestaciones clínicas y el desánimo frente al futuro, pueden dar la explicación al aumento del riesgo de suicidio en estos pacientes.

1.4 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOGENIA

1.4.1. ETIOLOGÍA

Es ampliamente reconocido el hecho de que en la etiología de la enfermedad se encuentran implicados tanto factores genéticos (predisponentes) como factores ambientales (precipitantes).

1.4.1.1. FACTORES GENÉTICOS

Son muchos los indicios que apuntan a alteraciones genéticas subyacentes en la FM, aunque como "casi todo" en esta enfermedad, aún no disponemos de los hallazgos suficientes que completen una teoría etiopatogénica de base genética. No obstante

son muchos los estudios que muestran el trasfondo genético de la enfermedad, siendo los más relevantes los siguientes:

Buskila y cols, estudiaron la concurrencia familiar de FM para determinar un posible rol de factores familiares y genéticos (*Buskila y Neumann, 2005*):

Primeramente valoraron 20 núcleos familiares de madres con FM, y encontraron que el 28% de los descendientes presentaban la enfermedad, con un predominio en las mujeres, sin encontrar diferencias concurrentes respecto a los hijos que no presentaban la enfermedad en cuanto a niveles de ansiedad, depresión, calidad de vida y funcionamiento físico. Esta alta prevalencia de FM entre los hijos de madres con la enfermedad y, dado que los factores familiares y psicológicos son iguales para todos los hijos, les sugirió que la incidencia familiar podría atribuirse a factores genéticos (*Buskila y cols, 1996*).

Posteriormente buscaron la incidencia de la enfermedad en familiares de primer grado y en sus parejas (padres, hermanos-as, hijos y esposos) de 30 pacientes con FM, encontrando una prevalencia del 26% entre parientes consanguíneos frente a un 19% en sus maridos, con un predominio en mujeres parientes de los pacientes del 41% comparada con un 14% en los parientes masculinos. También realizaron un recuento de los puntos gatillo (tanto en hombres como en mujeres) en parientes de los pacientes, encontrando un promedio estadísticamente significativo superior al de los controles. Concluyeron que los familiares de pacientes con FM presentan mayor prevalencia de la enfermedad y mayor sensibilidad dolorosa no articular que la población general. Sugieren que estos hallazgos podrían ser debidos a la participación de factores tanto genéticos como ambientales (*Buskila y Neumann, 1997*).

Otros autores observaron un predominio significativo de madres con FM en los niños que padecían la enfermedad (71%) comparado con los niños asintomáticos

(0%). Además, el estudio de la correlación madre-hijo mediante la determinación de las alteraciones del sueño, puso de manifiesto que las anomalías polisomnográficas fueron más prominentes en las madres que en los niños con FM en cuanto al descenso de la eficiencia del sueño, aumento del número de despertares e intrusión de onda alfa en las ondas lentas del sueño; existiendo una correlación significativa entre índices polisomnográficos, anomalías de sueño y manifestaciones dolorosas en niños y en sus madres (Roizenblatt y cols, 1997).

En la línea de alteraciones en el umbral del dolor, Bradley y cols (2006) valoraron el umbral del dolor en hermanos de pacientes con FM y hermanos de controles sanos mediante 3 tipos de estímulos (mecánicos, térmicos e isquémicos) y midieron los niveles sanguíneos de serotonina (5-HT), encontrando que tanto los pacientes con FM como sus hermanos mostraron una disminución significativa en los umbrales del dolor ante estos tres tipos de estímulos frente a los hermanos de los controles sanos. Estos hallazgos son especialmente significativos ya que ninguno de los hermanos de pacientes con FM que presentaron disminución del umbral del dolor, habían manifestado previamente dolor musculoesquelético persistente o recurrente.

Estos datos se suman a los encontrados por Arnold y cols (2004), indicando que tanto los pacientes con FM como sus familiares de primer grado presentan una mayor sensibilidad al dolor a múltiples estímulos nociceptivos.

En cuanto al estudio de posibles genes candidatos encontramos dos líneas importantes: el polimorfismo en el gen regulador del transporte de serotonina (5-HTT) y las variantes genéticas del gen codificador del enzima catecol-O-metiltransferasa (COMT).

Offenbacher y cols (1999) fueron los primeros en comunicar una frecuencia elevada del genotipo S/S del gen transportador de la serotonina en pacientes con

FM respecto a controles sanos (31% vs 16%, $p=0.046$), observación que fue replicada por Cohen y cols (2002) en un estudio independiente. En concordancia con estos datos Bradley y cols (2006), en el estudio citado anteriormente, también encontraron que tanto los familiares con FM como sus hermanos, además del aumento de la sensibilidad dolorosa, mostraron niveles de 5-HT sanguíneos significativamente mayores que los controles sanos y sus hermanos.

La COMT es un enzima que inactiva a las catecolaminas. El gen que codifica la COMT se encuentra en el cromosoma 22, en la posición 21q11. Existen tres polimorfismos del gen COMT en función de la presencia de los aminoácidos valina, o metionina. Estas formas son: LL (metionina-metionina), LH (valina-metionina) y HH (valina-valina).

Zubieta y cols (2003) observaron que los individuos homocigotos para el alelo met 158 del polimorfismo val 158 met COMT, comparados con los heterocigotos, mostraban una respuesta regional disminuida al dolor del sistema opioide y además presentaban una alta puntuación en los aspectos sensoriales y afectivos del dolor. En los homocigotos val158 se observaban los efectos opuestos, por lo que los autores concluyeron que el polimorfismo COMT val 158 met tiene influencia en la experiencia dolorosa en los humanos y marca diferencias en la respuesta y adaptación al dolor y a otros estímulos estresantes.

Algunos estudios han demostrado que las variantes genéticas asociadas con niveles bajos o intermedios de actividad enzimática del COMT son significativamente más frecuentes en pacientes con FM comparado con controles sanos (Gürsoy y cols, 2003).

1.4.1.2. FACTORES AMBIENTALES

Gran parte de los pacientes con FM describen acontecimientos precipitantes de su enfermedad, como traumatismos físicos, enfermedades víricas, impactos emocionales, cirugías, cambios en la medicación, aunque no en todos los casos puede identificarse algún acontecimiento desencadenante (*Thompson y cols, 2003*). En los casos en que sí conseguimos identificar el agente precipitante, se suele denominar a la enfermedad *fibromialgia secundaria*.

El desarrollo de la FM se produciría cuando un individuo genéticamente predispuesto es expuesto a ciertos fenómenos que pueden iniciar el desarrollo del proceso, esto es, a agentes estresantes (*Greenfield y cols, 1992*). Acontecimientos que aparecen de forma imprevisible y que son percibidos como inabordables, son capaces de provocar fuertes respuestas biológicas (*Tsigos y Chrousos, 2002*); si además se presentan en etapas tempranas de la vida, pueden tener un impacto profundo y permanente en respuestas biológicas posteriores al estrés. Estudios en roedores han demostrado que la exposición a diferentes agentes estresantes, incluyendo la separación en el periodo neonatal o el traumatismo, pueden inducir cambios permanentes en la respuesta biológica al estrés (*McNamara y cols, 2002*), lo que explicaría la elevada incidencia de acontecimientos traumáticos en la infancia de individuos que posteriormente desarrollan dolor crónico (*Bailey y cols, 2003*), o como víctimas de traumas muestran mayor predisposición a desarrollar fibromialgia (*Levy y cols, 2005*).

Tanto los traumas físicos como emocionales se han relacionado en diversos estudios con la FM (*Aaron y cols, 1997*). Se ha encontrado una mayor prevalencia de abuso físico o emocional en pacientes con síndrome de fatiga crónica (SFC) o FM que en pacientes con otras enfermedades crónicas como artritis reumatoide o esclerosis múltiple (*Van Houdenhove y cols, 2001*). Distintas formas de violencia (abuso en la infancia, maltrato por la pareja o fuera de la pareja) se han

relacionado también con el desarrollo de la enfermedad (*Finestone y cols, 2000*), aunque no se ha identificado qué tipo de abuso es el más relevante para su desarrollo.

El desarrollo de la FM tras un acontecimiento traumático, ha llevado a asociar la FM al trastorno de estrés postraumático. Así observamos como la prevalencia de FM es mayor entre los sujetos que presenciaron o estuvieron cerca de los atentados del 11-S en EE.UU que entre la población que no estuvo en esas condiciones (*Raphael y cols, 2004*) y cómo los sujetos que presentaron trastorno de estrés postraumático tenían 3 veces más probabilidad de sufrir FM que la población general (*Raphael y cols, 2002*). La experiencia traumática se asocia a un aumento de las quejas somáticas, incluyendo el dolor, por lo que no resulta sorprendente encontrar un incremento de FM en pacientes con alteración de estrés postraumático, asociada a menudo con más dolor y alteración funcional (*Amir y cols, 1997*).

El trauma físico también se ha relacionado con el desarrollo de la enfermedad. De forma más específica el trauma o latigazo cervical. Se ha observado que en pacientes que padecían el síndrome de latigazo cervical, el riesgo de sufrir FM es 10 veces superior al de la población general, sobretodo en el primer año después del evento traumático (*White y cols, 2000*).

Otro de los factores precipitantes de la enfermedad, apuntado en diferentes estudios, es la relación con un cuadro infeccioso, generalmente de etiología viral (*Chaitow, 2000*). El agente infeccioso daría lugar a estimulación de citoquinas que por un lado estimularían la producción de mediadores de dolor y por otro serían responsables de fenómenos de inflamación neurógena e hiperexcitabilidad neuronal. En este sentido, algunos estudios han intentado valorar la respuesta de pacientes con FM a distintos fármacos antivirales. Russell y cols (*1999*) utilizaron el interferón alfa oral, observando una mejoría significativa en la rigidez matutina

y en la función física, sin que la puntuación de dolor ni el número de puntos gatillo fueran significativamente diferentes al grupo placebo. Kendall y cols (2004) ensayaron valaciclovir sobre el dolor y la hipersensibilidad, sin encontrar diferencias respecto a placebo.

Entre los virus más frecuentemente relacionados con la enfermedad se encuentra el virus de la hepatitis C (VHC). Se ha observado que en pacientes con VHC la prevalencia de FM ronda el 16%, porcentaje que excede el esperado de la población general (Buskila y cols, 1998; Kozanoglu y cols, 2003).

Otro de los virus frecuentemente relacionado con la enfermedad, es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La prevalencia de FM en pacientes VIH varía de unos estudios a otros oscilando de un 7,3% recogido por Chiowchanwisawakit y cols (2005) a un 29% observado por Buskila y cols (1990). Se ha llegado a encontrar, que la FM es la segunda asociación más frecuente (17%) en pacientes con infección VIH que recibían terapia antirretroviral (Márquez y cols, 2004).

El enterovirus ha sido también objetivo de múltiples estudios en su relación con la FM, observando cómo en pacientes con comienzo agudo de la enfermedad, presentaban un aumento de los anticuerpos IgM contra el enterovirus (Wittrup y cols, 2001).

Además también se ha encontrado enterovirus RNA en biopsias musculares de pacientes con FM y síndrome de fatiga crónica, estipulando que el músculo esquelético pudiera estar relacionado con ser huésped de infección enterovírica persistente (Douche-Aourik y cols, 2003).

Se han nombrado muchos otros virus como el parvovirus B19 (Leventhal, 1991), el virus coxsackie (Nash, 1989), virus de Epstein -Barr (Buchwald y cols, 1987), aunque estos trabajos suelen partir de un limitado número de pacientes que

después de la infección viral desarrollan la enfermedad, precisándose estudios muchos más amplios para poder hablar de "relación causal".

1.4.2. FISIOPATOGENIA

1.4.2.1. ALTERACIONES EN EL PROCESAMIENTO DEL DOLOR

Existen numerosos datos que apuntan la existencia de alteraciones en el procesamiento del dolor en pacientes con FM. Estos presentan un aumento de la sensibilidad a una gran variedad de estímulos (térmicos, mecánicos, isquémicos), interpretándolos como dolorosos aun cuando son aplicados con una intensidad que no produce respuesta dolorosa en sujetos sanos (*Carli y cols, 2002*). La explicación a esta hiperalgesia ha pasado por infinidad de teorías, aunque no es hasta 1992 cuando los investigadores aceptan que dentro de la fisiopatología de la FM juegan un papel importante las distintas alteraciones en los mecanismos de procesamiento del dolor central (*Yunnus, 1992*). Se incluirían entre ellos la activación anómala del receptor NMDA, (que provocaría una liberación masiva de neuropéptidos excitadores desde la terminal presináptica), una hiperexcitabilidad en la segunda neurona y con ello una alteración del fenómeno de sumación temporal o "wind up", que se encontraría anormalmente aumentado y la activación anómala de las células de la glía (astrocitos, microglía...), que se sumarían para producir el aumento y prolongación de la hiperexcitabilidad de la segunda neurona (*Bradley, 2009*).

Gracely y cols (2002) realizaron un experimento en el que produjeron estímulos mecánicos repetidos en el lecho de la uña del pulgar tanto en pacientes con FM como en controles sanos, alcanzando niveles de dolor medios. Encontraron que, para los mismos niveles de intensidad del dolor, la intensidad del estímulo requerida en pacientes con FM era la mitad que en controles sanos y que a pesar de la diferencia en la intensidad de los estímulos, ambos grupos mostraban un aumento significativo en el flujo sanguíneo de las mismas 7 estructuras cerebrales

(mediante resonancia magnética funcional-MRI_f). Cuando los controles sanos eran expuestos a los niveles de estímulos que producían dolor en pacientes con FM, estos no experimentaban dolor y las medidas por MRI_f indicaban mínimas activaciones en estructuras cerebrales.

Otro de los mecanismos, que se apunta puede estar alterado en el procesamiento del dolor en los pacientes con FM, es el déficit de inhibición del dolor mediado por la liberación de dopamina en distintas regiones cerebrales. En ese sentido, Wood y cols (2007) demostraron que después de la aplicación de un estímulo doloroso (inyección de suero salino hipertónico) en el músculo tibial anterior de la pierna derecha de pacientes con FM y controles sanos, los pacientes con FM manifestaron mayores niveles de dolor. Además, sólo los controles sanos mostraron una inhibición significativa mediada por dopamina en las estructuras de los ganglios basales, incluyendo el núcleo acumbens, los globus pallidus y putamen medida por tomografía por emisión de positrones (PET)

Por último, debe mencionarse la sospecha de la existencia de alteraciones en las vías descendentes inhibitorias del dolor. Estas vías descendentes que actúan mediante neurotransmisores como la noradrenalina y serotonina a nivel del asta dorsal inhibiendo la transmisión del estímulo doloroso, podrían estar también alteradas en estos pacientes mediante una deficiencia en los niveles de estos neurotransmisores. Rusell y cols (1992) encontraron una disminución en niveles sanguíneos de serotonina y en líquido cefalorraquídeo de los niveles de metabolitos de serotonina, noradrenalina y dopamina en pacientes con FM respecto a controles sanos.

Otro de los mecanismos descendentes inhibitorios que modulan el procesamiento del dolor a nivel medular y que se estipula también se encuentra alterado en la enfermedad, es el llamado control inhibitorio del daño difuso (diffuse noxious inhibitory controls "DNIC") (Lautenbacher y Rollman, 1997; Kosek y Hansson,

1997). Este mecanismo reduciría la actividad a nivel del asta dorsal de la médula y en el ganglio del trigémino de la transmisión del dolor en respuesta a un estímulo nocivo aplicado en un área del cuerpo remota. No obstante existe controversia sobre la magnitud del DNIC en función del sexo. Algunos estudios han apuntado una menor eficiencia del DNIC en el sexo femenino, por lo que se plantea la posibilidad de que esta menor actividad en mujeres sea un factor predisponente al desarrollo de la enfermedad (*Staud y cols, 2003*). *Popescu y cols (2010)* realizaron una revisión de los trabajos que valoraban el efecto de los DNIC en función del sexo y concluyeron que los diferentes efectos según el sexo dependen de la metodología usada en el estudio así como de la forma de medir el efecto, por lo que se precisaría de protocolos experimentales estandarizados para poder realizar la comparación.

En resumen, tanto la amplificación de estímulos a nivel central, como la disminución de las funciones inhibitorias; contribuyen tanto a la persistencia del dolor, como a la anormal sensibilidad del mismo de los pacientes con FM.

1.4.2.2. ALTERACIONES DEL SUEÑO

Uno de los síntomas más constantes de la enfermedad y más difícil de tratar satisfactoriamente es la alteración del sueño. La gran mayoría de las pacientes presentan en mayor o menor medida problemas con el sueño, que suelen manifestar como "no duermo nada en toda la noche" o "me levanto más cansada que me acuesto"... estas manifestaciones son el resultado de un sueño no reparador, insomnio, despertares tempranos y/o poca calidad del sueño (*Older y cols, 1998*).

Este hecho se ha objetivado, midiendo la calidad del sueño de los pacientes con FM respecto a controles sanos, comprobándose que ésta es significativamente menor en pacientes con FM que en controles y que los pacientes refieren un

empeoramiento de los síntomas después de una noche con mal sueño (Roizenblatt y cols, 2001).

El primer estudio polisomnográfico que apreció alteraciones en la arquitectura del sueño de pacientes con FM fue el de Moldofsky y cols (1975) quienes detectaron actividad electroencefalográfica alfa-delta anormal. Las ondas alfa están relacionadas con estados de vigilia relajados, pero en pacientes con FM la actividad alfa está superpuesta en las ondas delta del sueño de onda lenta (fases III y IV). Estas intrusiones se interpretaron como estados de despertares dentro del sueño que se podrían relacionar con la sensación de sueño no reparador que manifiestan estos pacientes.

A pesar que este fenómeno no es específico de la enfermedad (Hauri y Hawkins, 1973), múltiples laboratorios han confirmado este y otros hallazgos como el que esta actividad alfa-delta aumenta de forma exponencial a lo largo de la noche y que los pacientes con FM invierten más tiempo de sueño en la fase I (Jennum y cols, 1993; Branco y cols, 1994; Drewers y cols, 1995; Cote y Moldofsky, 1997).

Por otro lado, se sabe que los pacientes que presentan dolor crónico duermen mal y que el dormir mal, empeora el dolor o incluso facilita su aparición. Drewers y cols (1995) demostraron que el dolor profundo, más exactamente el dolor muscular, produce despertares durante el sueño y como consecuencia, una disminución del sueño de onda lenta y un aumento de la actividad alfa, que se correlaciona con la percepción de sueño superficial. Diversos estudios han demostrado que, en personas sanas, la interrupción selectiva del sueño de onda lenta provoca en estos individuos una disminución de la función cognitiva, irritabilidad y aumento de la sensibilidad al dolor (Moldofsky, 1994).

Para intentar aclarar si en los pacientes con FM es el dolor el que produce un sueño alterado o si tienen un trastorno en la arquitectura del sueño que induce dolor,

Affleck y cols (1996) valoraron la calidad del sueño, el dolor y la atención al dolor de 50 pacientes con FM. Concluyeron que las alteraciones del sueño preceden los aumentos del dolor del día siguiente y que el mejor predictor de los niveles del dolor es el sueño no reparador de la noche anterior.

Por otro lado, se apunta que la restauración de la arquitectura del sueño podría asociarse a una disminución del dolor. Ya en sujetos sanos a los que se les somete a interrupción del sueño de onda lenta, del sueño REM o privación total del sueño, además de presentar una disminución del umbral del dolor ante estímulos mecánicos (significativamente mayor en la privación total), la restauración del sueño de onda lenta (no del sueño REM) produjo un aumento significativo del umbral del dolor a dichos estímulos. Los autores concluyen que la eficacia analgésica de la recuperación del sueño de onda lenta es aparentemente mayor que la analgesia inducida por los fármacos incluidos en el primer escalón de la Organización Mundial de la Salud (OMS), respecto al dolor producido de forma experimental con estímulos mecánicos, en voluntarios sanos (Hakki Onen y cols, 2001).

En pacientes con dolor crónico también se ha buscado esa mejoría analgésica derivada de la reestructuración del sueño. Los resultados se desprenden de un estudio epidemiológico, en el cual los pacientes que encontraron una mejoría en el sueño reparador también encontraron una disminución del dolor generalizado, independientemente de cambios en factores psicológicos. Los autores sugirieron que los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos que mejoran la calidad del sueño, ayudan a reducir el dolor (Davies y cols, 2008).

En resumen, encontramos unas alteraciones muy importantes en la arquitectura del sueño de los pacientes con FM, que se relacionan con el dolor y que al reproducirlas en sujetos sanos, producen rasgos comunes con la enfermedad; todo esto apunta a

una posible implicación del sueño en la etiopatogenia de la enfermedad, aunque a día de hoy no podemos aún definir si es causa o efecto de la misma.

1.4.2.3. ALTERACIONES NEUROENDOCRINAS

No es infrecuente que en la historia clínica de los pacientes con FM se encuentre un hecho estresante en el inicio de la enfermedad, ya sea un accidente de tráfico, problemas emocionales, una infección... el caso es que se puede observar en algunos casos cómo el estrés físico o emocional se encuentra en los inicios de la enfermedad, bien como un hecho puntual o bien como largos periodos mantenidos. También se observa cómo los periodos de empeoramiento de la enfermedad, coinciden con periodos de mayor estrés. Esta interrelación del cuadro con el estrés hace sospechar que existe una respuesta anormal ante el mismo y por lo tanto se han buscado indicios de ello en el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HHA) mediante el estudio de las distintas hormonas (*Adler y Geenen, 2005*).

Respecto al cortisol, existe disparidad en los resultados en relación a las mediciones de esta hormona en pacientes con FM, probablemente debido a las diferencias en los diseños de los estudios. Una de las teorías más aceptadas sería aquella en la que la enfermedad estaría asociada con la incapacidad de supresión del cortisol, viniendo a ser como una incapacidad de adaptación al estrés. En este sentido McCain y Tilbe (*1989*) estudiaron las variaciones diurnas de los niveles de cortisol plasmático en 20 pacientes con FM y 20 pacientes con artritis reumatoide (AR) que servían como grupo control. Encontraron que los pacientes con FM mostraron unos niveles significativamente elevados de cortisol en plasma, con una pérdida de las variaciones diurnas de cortisol, respecto a los pacientes con AR. Además un 35% de los pacientes con FM presentaban un test de supresión con dexametasona anormal (fueron incapaces de suprimir los niveles de cortisol), mientras que este acontecimiento sólo sucedió en un 5% de los pacientes con AR. Este hecho fue corroborado por (*Crofford y cols, 1994*), que además encontraron

que, el estímulo suprarrenal indirecto a través de hormona liberadora de corticotropina (CRH) ovina (que intentaba producir una respuesta al estrés), tuvo una menor respuesta de cortisol.

La hormona del crecimiento (GH) también ha sido objeto de estudio. Se estipuló que, dado que algunos de los síntomas de su déficit tales como la reducción de la capacidad de hacer ejercicio, la debilidad muscular, la intolerancia al frío o el malestar general, son similares a los encontrados en pacientes con FM, esta hormona pudiera estar relacionada en la etiopatogenia de la enfermedad (*Bennet y cols, 1998*). La liberación de GH y del factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-1), se produce fundamentalmente durante las fases III y IV del sueño y dado que los pacientes con FM presentan de forma frecuente anomalías en estas fases, podría relacionarse el déficit de esta hormona con parte de la sintomatología referida. Por otro lado, su déficit también influiría en una pobre reparación muscular de los microtraumas normales. Esto a su vez contribuiría a mantener la transmisión de estímulos dolorosos desde esos tejidos dañados, con el subsiguiente bombardeo de estímulos dolorosos al sistema nervios central y el aumento de la percepción del dolor del mismo (*Bennet y cols, 1992*).

Teniendo en cuenta que algunos de los síntomas de la FM recuerdan al hipotiroidismo, la función tiroidea también ha sido estudiada en pacientes con FM. En general, y aunque hay tendencia a niveles bajos de hormona tiroidea, se han encontrado en rango normal en distintas series de pacientes (*Neeck y Riedel, 1999; Rodriguez Espinosa, 2005*). Aunque lo que sí parece alterado, es el comportamiento de esta hormona tras la inyección de TRH (hormona liberadora de tirotropina), encontrándose una menor producción de tirotropina y hormonas tiroideas (*Neeck y Riedel, 1992*).

Lowe y cols (*1997*) estipularon que, en gran parte de pacientes con FM, lo que debía ocurrir era una resistencia parcial a la hormona tiroidea y según esta teoría

realizaron trabajos en los que estudiaron la respuesta de pacientes con FM a tratamientos con dosis suprafisiológicas de T3 (triyodotironina). Encontraron que de los 77 pacientes que trataron con dosis de 75 a 150 microgramos de T3, 19 (25%) no mejoraban, mientras que 58 (75%) sí mejoraban de forma significativa. No obstante tras esta publicación, no se encuentra en la literatura médica más trabajos que avalen esta indicación.

La melatonina ha sido estudiada en la FM sin que exista acuerdo sobre su secreción nocturna, ya que ha sido encontrada tanto disminuida (*Citera y cols, 2000*), normal (*Press y cols, 1998*), como elevada (*Korszum y cols, 1999*). En estas discordancias en cuanto a sus niveles, hay que tener en cuenta que esta hormona es altamente sensible a la supresión de la luz, así como a medicaciones psicoactivas y al bloqueo del sistema nervioso simpático, de manera que estas podrían ser la causa de los distintos resultados en los diferentes estudios (*Klerman y cols, 2001*).

1.4.2.4. ALTERACIONES EN LOS NEUROTRANSMISORES

La sustancia P es un importante neurotransmisor, que participa en la transmisión de los impulsos nociceptivos y cuyo aumento produciría un aumento en la percepción de dichos estímulos.

Los pacientes diagnosticados de FM parecen tener elevados los niveles de sustancia P en líquido cefalorraquídeo, con valores plasmáticos normales (*Vaeroy y cols, 1988*), lo que induciría a pensar en una "localización central" del proceso. Otras patologías dolorosas crónicas, como la coxartrosis por ejemplo, presentan niveles moderadamente elevados de sustancia P, pero en menor grado que la FM, y en el caso de la coxartrosis, sus niveles se normalizan tras la artroplastia (*Nyberg y cols, 1995*).

La serotonina es el neurotransmisor más implicado en el sistema inhibitorio descendente del dolor y su alteración podría contribuir a explicar la disminución de umbral doloroso y, por tanto, también la existencia de sensación dolorosa generalizada. Por otro lado, es un neurotransmisor involucrado en el inicio y perpetuación de la fase IV del sueño, por lo que niveles bajos también estaría implicados en las alteraciones del mismo.

La presencia de niveles bajos de serotonina en pacientes con FM es un hecho ampliamente aceptado, son múltiples los investigadores que han documentado esta alteración en pacientes con FM (*Rusell y Vipraio, 1994; Wolfe y cols, 1994*).

La serotonina es un producto metabólico del aminoácido triptófano. Entre las causas determinantes de los niveles bajos de serotonina, la escasa disposición de sustrato para su formación, sería una posibilidad, aunque los niveles plasmáticos de este aminoácido presentan hallazgos dispares. Hay estudios que lo encontraron normal (*Simon y cols, 1990*) mientras que otros lo encontraron bajo (*Rusell y cols, 1989*) al compararlo con controles normales. Por otro lado, hay que añadir que la administración de dietas ricas en triptófano, no parece mejorar la enfermedad (*Moldofsky y Wars, 1978*).

Otra vía para intentar explicar el descenso de serotonina implica al sistema inmune, habiéndose encontrado niveles elevados de anticuerpos contra la serotonina en pacientes con FM (*Werle y cols, 2001*).

1.4.2.5. ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Las alteraciones del sistema nervioso autónomo son frecuentes en pacientes con FM. Dichas alteraciones incluyen una disminución de la respuesta vasoconstrictora

a nivel de la microcirculación, hipotensión ortostática y variaciones en la frecuencia cardíaca.

Vaeroy y cols (1989) estudiaron los cambios circulatorios debidos a estímulos sonoros y al frío en pacientes con FM y sujetos sanos, encontrando una menor respuesta vasoconstrictora estadísticamente significativa en pacientes con FM, lo que podría indicar una respuesta simpática alterada.

Bou-Holaigah y cols (1997) encontraron que en el test de la mesa basculante, un 60% de pacientes con FM mostraron una disminución anormal de la tensión arterial (TA) comparados con los controles que no mostraron esta alteración en ningún caso, además todos los pacientes que toleraron la prueba más de 10 minutos, manifestaron un empeoramiento en la sintomatología dolorosa, mientras que los controles se mantenían asintomáticos. Esta dificultad para mantener los niveles de TA en pacientes con FM podría contribuir en su sintomatología como la fatiga, el cansancio, además la regulación de la TA es necesaria para mantener las respuestas fisiológicas ante eventos estresantes.

Martínez-Lavín y cols (1998) demostraron que los pacientes con FM presentaban menor variabilidad cardíaca al ponerse de pie frente a controles sanos. Estipularon que esta disminución de variabilidad cardíaca puede estar debida a una alteración de la cronobiología (ciclo circadiano) que también contribuiría a las alteraciones del sueño y la fatiga.

Puede parecer paradójico cómo muchos estudios encuentran una hiperactividad simpática acompañada de una respuesta simpática a estímulos estresantes disminuida, hecho que se explicaría mediante una desensibilización de los receptores del sistema nervioso simpático como resultado de una excesiva actividad del mismo, produciendo una regulación a la baja (Small y cols, 2003).

Como hemos mencionado, las alteraciones en el sistema nervioso simpático se ven reflejadas en muchos de los síntomas de la enfermedad. Martínez- Lavín y Vargas (2009) lo resumen relacionando la hiperactividad simpática con los síntomas de insomnio, ansiedad, boca y ojo seco, síndrome de intestino irritable..., mientras que la hiporreactividad que sucedería tras la desensibilización de receptores se correspondería principalmente con la fatiga

1.4.2.6. ESTRÉS OXIDATIVO

En los últimos años se observa un aumento de los estudios realizados sobre estrés oxidativo en pacientes con FM, con hallazgos que apuntan que estos pacientes presentan niveles elevados del mismo.

El estrés oxidativo se define como un desequilibrio entre los mecanismos defensivos antioxidantes y los niveles de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (Thannickal y Fanburg, 2000; Haddad, 2004). Estas moléculas son tóxicas y se forman mediante reacciones de óxido-reducción, siendo además altamente reactivas. Tanto el estrés oxidativo, como la generación de radicales libres se han relacionado con enfermedades como el Parkinson (Zhou y cols, 2008) o la corea de Huntington (Stack y cols, 2008) entre otras. Estudios recientes muestran evidencias de que el estrés oxidativo juega un papel importante en la fisiopatología de la FM.

Se han encontrado en diferentes estudios, niveles aumentados de distintas moléculas, en pacientes con FM en comparación con controles sanos, que reflejarían un aumento en la peroxidación lipídica y la disminución de la actividad superóxido dismutasa (SOD). Por ejemplo los niveles aumentados de malondialdehído (Bagis y cols, 2005), de sustancias reactivas del ácido thiobarbitúrico (Ozgoçmen y cols, 2006) y pentosidina (Hein y Franke, 2002). Se ha descrito también una capacidad total antioxidante del plasma significativamente

disminuida con niveles de peroxidación significativamente elevados (*Altindag y Celik, 2006*).

Además, se ha demostrado una alteración en la distribución plasmática y en las células mononucleares del coenzima Q10 (CoQ10) en estos pacientes, así como una producción elevada de niveles de reactivos de oxígeno en las células mononucleares, comparados con los controles (*Cordero y cols, 2009*).

Por último cabe mencionar la importancia de la disfunción mitocondrial como otro punto clave dentro de las alteraciones del estrés oxidativo. La mitocondria es un gran productor de reactivos de oxígeno y es particularmente susceptible de ser dañada por la acción de estos reactivos sobre los lípidos, proteínas y DNA. Se ha sugerido la deficiencia de CoQ10 como un marcador de disfunción mitocondrial (*Haas y cols, 2008*). A este respecto, en el tejido muscular de pacientes con FM se han encontrado tanto disminución en el número como cambios en la morfología de las mitocondrias, en los músculos de estos pacientes (*Park y cols, 2000; Sprott y cols, 2004*). Además se encontraron niveles bajos de CoQ10 en las células mononucleares sanguíneas (*Yunnus y cols, 1998; Cordero y cols, 2009*) de dichos pacientes. Es bien conocido, que en general, existe correlación entre el contenido de CoQ10 en células mononucleares y músculo esquelético (*Land y cols, 2007; Duncan y cols, 2005*), por lo que se estipula que la disfunción mitocondrial se encontraría presente en estos tejidos a la vez en pacientes con FM (*Cordero y cols, 2010*).

A la luz de todos estos datos, se acepta que el estrés oxidativo está involucrado en la fisiopatología de la FM, estipulándose además que la disfunción mitocondrial podría ser parte importante del origen del mismo. No obstante, son necesarios más estudios para definir concretamente el origen de estas alteraciones y su papel en la etiología de la enfermedad; sin mencionar las posibles alternativas terapéuticas que se pueden ofrecer frente a esta disfunción (*Cordero y cols, 2010*).

1.5. ASPECTOS CLÍNICOS

1.5.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fibromialgia es una enfermedad cuya sintomatología clínica cardinal es el dolor musculoesquelético crónico generalizado. Ahora bien, de sobra es reconocido que no es el único hallazgo clínico, ya que una amplia variedad de síntomas la acompañan e incluso mucha de la sintomatología concomitante puede suponer a veces para el paciente, un problema mayor que el propio dolor.

Los pacientes, generalmente refieren que el dolor surge de los músculos y articulaciones aunque lo suelen encontrar mal localizado, refiriéndolo como difuminado por todo el cuerpo (*Hauser y cols, 2008*). La mayoría de los pacientes, además, refieren dolor muy superficial, refiriéndolo a la piel ante cualquier mínimo estímulo, circunstancia que se definiría como alodinia, caracterizándolo como quemante, punzante, hormigueante, abrasador... todas estas características son muy similares a las descritas en el dolor neuropático (*Martínez-Lavín y cols, 2003*).

Otra de sus características es la fluctuación en la intensidad, las crisis de aumento en la misma se relacionan con esfuerzos físicos no habituales, periodos de inactividad prolongada, lesiones en partes blandas, cirugía, disminución del sueño, cambios climáticos, exposición al frío, humedad, presiones barométricas bajas, viajes largos en coche y circunstancias psicológicas estresantes (*Wolfe y cols, 1985; Bennet y cols, 2007*). Además de las crisis, el paciente experimenta una fluctuación del dolor a lo largo del día, encontrando sólo un intervalo de relativo bienestar, que se presenta en torno al medio día, desde las 11:00 AM hasta las 3:00 PM (*Moldofsky, 1994*).

La fatiga es otro de los síntomas prominentes de la enfermedad. El proceso OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) que evaluó

rigurosamente gran parte de los síntomas de estos pacientes, encontró la fatiga como el tercer síntoma más importante después de dos ítems relacionados con el dolor (dolor o disconfort físico y dolor articular), encontrándolo en un 96% de los pacientes (*Mease y cols, 2008*).

Resultados similares fueron encontrados por la Asociación Nacional de Fibromialgia estadounidense (NAF) tras la realización de un estudio conducido por Internet en 2569 pacientes diagnosticados de FM y por la Asociación Alemana de fibromialgia (DFV), con un cuestionario similar enviado a 3996 pacientes FM. En ambos estudios la fatiga ocupaba el segundo puesto en el ranquin de síntomas, después de la rigidez matutina en el estudio de la NAF y después del dolor en el estudio de la DFV (*Bennet, 2009*).

La fatiga se presenta predominantemente por la mañana, tras levantarse y puede mejorar después, aunque no es raro encontrar una reaparición prematura al mediodía o en el transcurso del día. El paciente describe el cansancio, generalmente como sensación de agotamiento permanente, encontrándose exhausto durante todo el día y acentuándose con la actividad física. Según *Campbell y cols (1983)* la duración media del cansancio es de 10,3 horas al día.

Los factores predictores más importantes de la fatiga en FM son el dolor, las alteraciones del sueño y la depresión, siendo esta última con la que presenta un índice de correlación más elevado (*Nicassio y cols, 2002*). A pesar de esto, el tratamiento con antidepresivos (*Arnold, 2007*) o con fármacos que mejoran la calidad del sueño (*Russell y cols, 2009*), que producen una mejoría del mismo, no resultan igualmente eficaces (como cabría esperar por su alta predicción) para la mejoría de la fatiga.

La rigidez se presenta como una condición prominente en general en la mayoría de las enfermedades reumáticas. En pacientes con FM el estudio de la NFA la

encuentra como el primer síntoma en el ranking de la clínica de la enfermedad y el estudio de la DFV en el tercer puesto. En el OMERACT, la rigidez fue referida en el 91% de los pacientes y se encontraba en el sexto puesto de los síntomas de la enfermedad.

Suele afectar a diversas regiones, con más frecuencia aparece en la columna cervical, región lumbar y caderas. La duración varía de unos pocos minutos hasta más de dos horas, sin que exista correlación con la severidad del dolor, la mala calidad del sueño o el número de puntos dolorosos (*Yunnus y cols, 1989*).

La alteración del sueño es otra de las características clínicas que aparece de manera casi constante en la enfermedad. Tanto es así, que como hemos visto, se baraja su posible papel en la etiopatogenia de la enfermedad.

Los problemas del sueño incluyen: dificultad para la inducción del mismo, despertares frecuentes por la noche o despertares precoces por la mañana. En general, el sueño es referido como "no reparador", y característicamente se refiere cansancio desde el despertar. (*Moldofsky, 2008*).

En la evaluación clínica de las alteraciones del sueño de un paciente con FM, es muy importante determinar si la alteración del sueño es primaria, o si presentan un síndrome añadido que sea el causante de la alteración del sueño. De entre estos, los más importantes son el síndrome de piernas inquietas y la apnea obstructiva del sueño. Se ha descrito una prevalencia de un 68% del síndrome de piernas inquietas entre pacientes con FM, estas pacientes se caracterizaban por manifestar mayor alteración del sueño y más somnolencia diurna (*Stehlik y cols, 2008*).

Los pacientes con FM aquejan una amplia variedad de síntomas cognitivos: dificultad para concentrarse, lentitud mental, lapsus de memoria, dificultad para recordar nombres o palabras y sentirse fácilmente abrumados al enfrentarse con

varias cosas a la vez. Tanto en el estudio OMERACT, como en el de la NFA y DFV los problemas cognitivos constituyen el quinto síntoma para las pacientes con FM. Los mayores problemas residen en las dificultades con la memoria, concentración y la doble tarea según refiere las propias pacientes (Glass, 2008). Los defectos han sido relacionados con la memoria de trabajo "working memory", memoria episódica y fluencia verbal.

Algunos investigadores apuntan que los defectos cognitivos en pacientes con FM pueden ser el resultado de la asociación de fatiga, dolor y depresión (Suhr, 2003). No obstante, las nuevas técnicas en imagen podrían arrojar luz sobre la existencia de alteraciones que sustentan esta amplia clínica. Por el momento, un estudio con resonancia magnética espectroscópica muestra niveles disminuidos de N-acetilaspártato en el hipocampo de pacientes con FM (Emad y cols, 2008). El hipocampo juega un papel importante en la formación de memoria nueva, por lo que se estipula que su disfunción pudiera estar implicada en la pérdida de memoria a corto plazo (Parkin, 1996).

Existe consenso en afirmar que tanto la depresión como los trastornos de ansiedad son frecuentes en pacientes con FM (Buskila y Cohen, 2007). Aproximadamente el 30% de los pacientes con FM presentan depresión mayor en el momento del diagnóstico, y la prevalencia de la depresión a lo largo de la vida de los mismos se estima en un 74% y en un 60% para los trastornos de ansiedad (Giesecke y cols, 2003; Arnold y cols, 2004). En general, las personas con dolor crónico, suelen presentar depresión comórbida. Ahora bien, mucho se ha estipulado sobre la naturaleza de esta relación. Por un lado se propone que el estado de dolor crónico causa la depresión, o al contrario, que los síndromes dolorosos crónicos son una variante de la depresión.

En este sentido Fishbain y cols (1997) intentaron determinar la naturaleza de esta relación y revisaron las evidencias de la depresión como antecedente o

consecuencia del estado de dolor crónico. Para ello, revisaron 191 estudios que versaban sobre la asociación dolor-depresión. La revisión de dichos estudios indicó que existe una relación estadística entre dolor crónico y depresión y que existen mayores indicios para la hipótesis que la depresión sea una consecuencia del dolor respecto a que sea un antecedente. Por lo que concluyeron que la depresión es más común en pacientes con dolor crónico que en los controles sanos como consecuencia de la presencia del dolor.

Por otro lado, se ha evaluado en pacientes con FM el efecto de la depresión o sus síntomas en el procesamiento del dolor, encontrándose que en pacientes con FM la depresión no modula los aspectos discriminativos sensitivos del procesamiento del dolor, medidos mediante pruebas sensoriales y resonancia magnética funcional. La depresión se asocia con la magnitud de activación neural en regiones del cerebro que procesan la dimensión afectiva motivacional del dolor. Los autores concluyeron sugiriendo que existen vías paralelas independientes en el procesamiento del dolor para la sensibilidad y la afectividad del mismo (*Giesecke y cols, 2005*).

1.5.2. SÍNDROMES ASOCIADOS

Los pacientes con FM presentan una amplia comorbilidad con diferentes síndromes, que no siempre son bien diferenciables dado que suelen presentar síntomas comunes, solapándose generalmente entre ellos. Ya hemos mencionado el síndrome de fatiga crónica y el síndrome de piernas inquietas. Además de estos dos, observamos con frecuencia: cefalea tipo tensional, migraña, dismenorrea primaria, síndrome de vejiga irritable, cistitis intersticial, síndrome de colon irritable, sensibilidad química múltiple, disfunción témporo-mandibular, síndrome miofascial, síndrome de estrés postraumático y vulvodinia (*Bennet, 2009*). Al conjunto de estos síndrome incluidos la FM, se les considera manifestaciones de una sensibilización central crónica y cada vez más, en la literatura médica se aboga por

el término de "síndromes de sensibilización central" para referirse a ellos (*Yunnus, 2008*).

1.6 DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de la fibromialgia, es un diagnóstico eminentemente clínico en la actualidad, ya que no existe ninguna prueba complementaria que la pueda objetivar.

Para el mismo, se han estado utilizando los criterios del Colegio Americano de Reumatología que se publicaron en 1990 (*Wolfe 1990*):

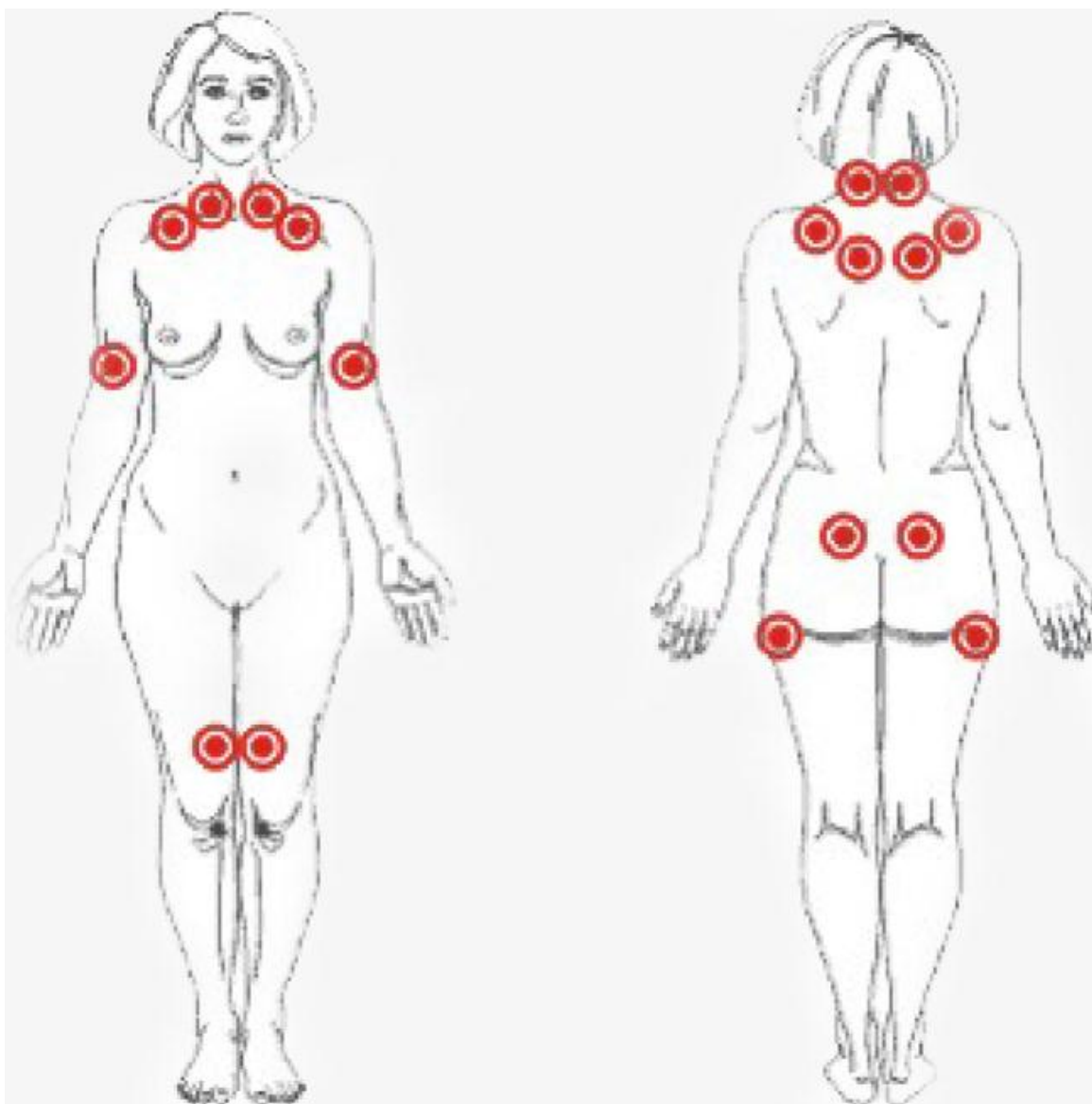
1- Historia de dolor generalizado de al menos tres meses de evolución. Se considera generalizado cuando el dolor está presente en el lado derecho y en el lado izquierdo del cuerpo, por encima y por debajo de la cintura. Adicionalmente debe existir dolor en el esqueleto axial con una de las cuatro posibilidades (columna cervical, pared torácica anterior, columna torácica o región lumbar).

2- Dolor, al menos en 11 de los 18 puntos que se definen a continuación. Se explorará mediante la palpación digital de la zona con una fuerza de 4 kgr aproximadamente. Para que un punto sea doloroso sea considerado positivo, el paciente debe manifestar que la palpación es dolorosa, la simple molestia no debe ser considerada como dolor.

A continuación se exponen y localizan en el esquema los 18 puntos:

- A nivel de las inserciones musculares suboccipitales, cerca de la inserción del rectus capitis posterior minor.
- A nivel cervical, anteriores con respecto a los espacios intertransversos entre C5 y C7.

- En los puntos medios de los bordes superiores de los trapecios superiores.
- En los orígenes de ambos supraespinosos, sobre ambas espinas de las escápulas.
- En los bordes superoexternos de ambas uniones costocondrales entre las segundas costillas y el esternón.
- Dos centímetros distales con respecto a los epicóndilos externos de ambos codos.
- En el cuadrante superoexterno de la nalga, en el pliegue anterior del glúteo medio.
- En las inserciones de ambos piramidales, detrás de la prominencia de los trocánteres mayores.
- En las porciones mediales de las rodillas, sobre la almohadilla grasa, proximal con respecto a la línea articular.



Durante los 20 años en que los que se han utilizado estos criterios para diagnosticar la enfermedad, se han encontrado deficiencias y dificultades a la hora de aplicarlos. Por un lado, el primer escalón al que un paciente recurre cuando presenta sintomatología dolorosa que afecta a su calidad de vida es al médico de atención primaria, y este no siempre está entrenado en realizar la exploración de los puntos sensibles o simplemente no la lleva a cabo. Por otro lado, los síntomas cardinales de la enfermedad como la fatiga, síntomas cognitivos, somáticos o alteraciones del sueño, no quedan recogidos en los mencionados criterios de la ACR, apreciándose en la actualidad, que estos síntomas son una parte importante en el diagnóstico de esta enfermedad.

Otro punto importante se encuentra en aquellos pacientes con un número insuficiente de puntos sensibles, bien porque tras ser diagnosticados experimentan una mejoría con la desaparición de alguno, pudiendo quedar en ese momento excluidos del diagnóstico, aún a pesar de mantener numerosos síntomas de la enfermedad; bien porque desde un principio no presenten los suficientes, a pesar de sufrir numerosos síntomas.

Por último, otra importante laguna se encuentra en la ausencia de gradación de la enfermedad, esto es, una herramienta que nos ayude a valorar la severidad de la misma, así como su variación en el tiempo.

Son estos motivos los que llevan a Wolfe y cols (2010) a realizar un estudio en busca de unos nuevos criterios que intenten resolver los problemas observados con los previos. En 2010, se publican unos criterios diagnósticos preliminares para el diagnóstico de fibromialgia y medida de severidad, criterios que han sido aprobados por el Colegio Americano de Reumatología. Estos criterios no intentan reemplazar a los publicados previamente, más bien representan una alternativa como método diagnóstico, integrando una escala de severidad basada en los síntomas que

caracterizan la enfermedad, aportando ser de fácil aplicación para cualquier médico y útiles en el seguimiento de los pacientes.

Para ello se valen de dos índices contruidos a medida:

1- El índice de dolor generalizado WPI (Widespread Pain Index) que mide el número de regiones corporales dolorosas. Se enumeran 19 áreas del cuerpo y se solicita que se marquen aquellas en las que el paciente ha presentado dolor en la última semana: hombro izquierdo y derecho, brazo izquierdo y derecho, antebrazo izquierdo y derecho, cadera (glúteo, trocánter) bilateral, muslo bilateral, pierna bilateral, mandíbula bilateral, pecho, abdomen, parte superior de la espalda, parte inferior de la espalda y cuello.

2- La escala de gravedad de síntomas SS (Symptom Severity):

Mediante una escala del 0 al 3 en la que:

0: ningún problema.

1: muy leve o leve a menudo intermitente.

2: moderado, relevante, problema relevante a menudo frecuente.

3: severo, insidioso, continuo, problema que altera la vida habitual.

En dicha escala, se va a valorar la severidad de los siguientes síntomas durante la última semana:

- Fatiga/cansancio
- Sueño no reparador
- Síntomas cognitivos

Por otro lado considerando los síntomas somáticos, se indica del 0 al 3 la cantidad de los mismos que presenta, siendo:

0: ningún síntoma

- 1: pocos síntomas
- 2: un número moderado de síntomas
- 3: muchos síntomas

Los síntomas somáticos que deben ser considerados son: dolor muscular, síndrome de colon irritable, fatiga/cansancio, problemas de pensamiento recurrente, debilidad muscular, cefaleas, dolor/calambres abdominales, sensación de entumecimiento u hormigueo, sensación de mareo, vértigo, insomnio, depresión, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, náuseas, nerviosismo, agitación, dolor en el pecho, visión borrosa, fiebre, diarrea, boca seca, respirar con dificultad, jadeo, síndrome de Raynaud, urticaria o ronchas, zumbido en los oídos, vómitos, acidez de estómago, úlceras bucales, pérdida o cambios en el gusto, convulsiones, ojos secos, respiración entrecortada, pérdida de apetito, sarpullido, sensibilidad al sol, dificultades en la escucha, aparición de hematomas con facilidad, pérdida de cabello, micción frecuente, micción dolorosa, espasmos en la vejiga.

La puntuación de la SS escala es la suma de la severidad de los 3 síntomas (fatiga, sueño no reparador y síntomas cognitivos) más la cuantificación de los síntomas somáticos en general, con una puntuación final entre 0 y 12.

De la combinación en la puntuación de ambas escalas, se acuña una nueva definición de fibromialgia, para la que se tiene que cumplir:

- 1- $WPI \geq 7$ y $SS \geq 5$ o bien WPI 3-6 y $SS \geq 9$.
- 2- Que los síntomas hayan estado presentes con un nivel similar al menos durante 3 meses.
- 3- Que el paciente no padezca una patología somática susceptible de explicar el dolor.

Estos nuevos criterios diagnósticos, tienen una sensibilidad de un 88.1% sobre los pacientes diagnosticados según los criterios de 1990 de la ACR, con la ventaja de no precisar de un examen físico ni exploración de puntos sensibles. La escala de gravedad de los síntomas se presenta además como una importante herramienta en la evaluación de las variaciones en la sintomatología y pone de manifiesto la importancia de los síntomas, definiendo la enfermedad en personas con una bajo WPI pero una gran cantidad de los mismos (más de 9).

De manera que la historia clínica es el pilar fundamental en el diagnóstico de estos pacientes. Las características del dolor (difuso o multifocal, continuo con exacerbaciones, migratorio, con características neuropáticas...), que suelen ser diferenciables del dolor inflamatorio o mecánico, la cronicidad del mismo y los síntomas acompañantes (fatiga, trastornos del sueño...) deben ponernos sobre la pista de esta enfermedad.

La exploración física completa es habitualmente normal, no se objetivan datos de déficits neurológicos, tumefacción, sinovitis, limitaciones funcionales ni deformidades secundarias, aunque llama la atención generalmente la importante hiperalgesia a la exploración. Durante toda la exploración física, es frecuente que el paciente se queje de una excesiva presión en la práctica totalidad de las maniobras pasivas que realizamos, así como de una incapacidad activa por dolor que, al explorar, observamos que no es funcional. La exploración de los puntos gatillo suele ser positiva (aunque ya hemos mencionado, que actualmente no se precisa su totalidad para el diagnóstico).

El examen analítico de rutina inicial deberá incluir un hemograma completo con velocidad de sedimentación (VSG), bioquímica con electrolitos, glucosa, test de función renal y hepática, hormonas tiroideas y proteína C reactiva (Clauw, 2009). El solicitar otra serie de parámetros como autoanticuerpos, factor reumatoide o

serologías no se debería realizar de forma rutinaria y dejarlo sólo para cuando tuviésemos algún dato que produzca una duda diagnóstica.

En este sentido se ha encontrado con frecuencia la presencia de fenómeno de Raynaud, rash malar, livedo reticularis o xeroftalmia y xerostomía en pacientes con FM. Estos signos nos deben hacer ahondar en el estudio por la posible asociación con una enfermedad crónica autoinmune o incluso un debut de la misma. La asociación de FM con otras enfermedades autoinmunes, requiere una especial atención dada su relevancia en la práctica clínica, ya que existen tratamientos eficaces para estas que evitan su progresión (*Clauw y Chrousos, 1997; Buskila y Sarzi-Puttini, 2008*).

Por otro lado, al menos un 25% de pacientes diagnosticados correctamente de una enfermedad inflamatoria crónica como pueden ser la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o la espondilitis anquilosante, padecen de forma concomitante una FM (*Clauw y Katz, 1995*), que no siempre está diagnosticada. Es más, es precisamente la falta de su diagnóstico la que hace que se le atribuyan los síntomas propios de la FM a la enfermedad inflamatoria, induciendo a un aumento de dosis del fármaco modificador de la enfermedad que, por un lado, no va a tener efectos sobre la clínica de la FM (puesto que no responde a un trastorno inflamatorio) y que, por otro, puede desprender múltiples efectos secundarios, dada la toxicidad que normalmente presentan los fármacos inmunosupresores con los que tratamos las enfermedades autoinmunes.

La necesidad de realización de pruebas de imagen, al igual que los parámetros analíticos especiales, como hemos mencionado previamente, se debe dejar para aquellos casos en los que se presenten dudas diagnósticas con otras enfermedades.

En cuanto al diagnóstico diferencial, ya hemos mencionado casi todas las enfermedades reumáticas que por la presentación de alguna circunstancia común se

pueden confundir; estas son: artrosis, espondiloartritis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, síndrome de Sjögren, miopatías inflamatorias, reumatismos de partes blandas (tendinitis, bursitis, tenosinovitis) y polimialgia reumática. Dentro de las enfermedades endocrinológicas, tenemos que valorar: hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, osteomalacia y enfermedad de Addison. En cuanto a las enfermedades neurológicas neuropatías por atrapamiento, esclerosis múltiple y miastenia gravis. Así mismo también tendremos que valorar infecciones, potenciales reacciones adversas de los distintos tratamientos asociados, neoplasias ocultas y, lo que se presenta como más difícil, la simulación.

No obstante, las distintas enfermedades mencionadas en el diagnóstico diferencial, pueden coexistir con una FM, incluso más de una. Su existencia no es excluyente de la presencia o desarrollo de FM, pero es importante conocerla por las implicaciones terapéuticas mencionadas.

1.7 TRATAMIENTO

1.7.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

Dadas las dificultades para reconocer la fibromialgia como una enfermedad, para objetivarla y para encontrar una teoría etiopatogénica que nos ayude a entenderla, no es de extrañar que el tratamiento farmacológico de la misma, también se encuentre escasamente desarrollado en estos momentos.

El tratamiento de estos pacientes se ha estado basando en el intento de controlar algún síntoma de forma aislada, dada la ausencia de una teoría fisiopatológica según la cual actuar. Siempre con fármacos que carecían de las indicaciones o aprobaciones por las agencias reguladoras, o de estudios que evidenciaran la superioridad de un fármaco sobre otro.

En 2005, la Asociación Nacional de Fibromialgia de Estados Unidos realizó una encuesta por Internet a pacientes con FM, preguntándoles por los medicamentos que tomaban para su enfermedad. El cuestionario fue completado por 2596 pacientes.

Los "utilizados con más frecuencia" fueron: paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antidepresivos tricíclicos (ATCs) y ciclobenzaprina.

Los medicamentos "considerados más útiles" fueron: hidrocodona, oxicodona, preparaciones con codeína, alprazolam, zolpidem, clonazepam, y ciclobenzaprina. (Benett et al, 2007).

Hemos de decir que de los fármacos aquí citados, ninguno tiene la indicación para el tratamiento de la FM, y tan solo unos pocos han sido evaluados en ensayos clínicos de forma más o menos adecuada.

Por otro lado, los fármacos aprobados para el tratamiento de la FM por la FDA (Food and Drugs Administration) son la pregabalina en 2007, la duloxetina en 2008 y el milnacipram en 2009. Pueden parecer escasos y como vemos han sido aprobados en los últimos años, dejando atrás un gran periodo de tiempo en el que el tratamiento del paciente se hacía fuera de recomendaciones. Pero un problema mayor se presenta a nivel Europeo, donde la EMEA (Agencia Europea del Medicamento) no ha aprobado aún ningún fármaco para el tratamiento de esta enfermedad. Obligándonos a permanecer en ese periodo de tiempo en el que, el tratamiento de un paciente con FM se realiza fuera de recomendaciones o no se realiza (puesto que no hay fármacos aprobados para dicha enfermedad).

No obstante, son numerosos los fármacos que se han ensayado en el tratamiento de la enfermedad, tal y como detallamos a continuación.

1.7.1.1. ANALGÉSICOS, OPIOIDES Y ANTIINFLAMATORIOS ESTEROIDEOS Y NO ESTEROIDEOS (AINE)

Dado que el principal síntoma clínico de la enfermedad, es el dolor musculoesquelético, es natural pensar en fármacos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como tratamiento. El caso es que los resultados con estos fármacos son muy pobres, resultados esperables una vez que conocemos que en su etiopatogenia no existe una base inflamatoria.

Los AINE como monoterapia han demostrado no ser efectivos en FM; así, por ejemplo, un ensayo clínico controlado, aleatorizado y a doble ciego con ibuprofeno demostró que no era más efectivo que placebo en la reducción del dolor asociado a FM (*Yunnus y cols, 1989*). No obstante, diferentes estudios han documentado algunos beneficios de ibuprofeno y naproxeno combinados con antidepresivos tricíclicos: amitriptilina (*Goldenber y cols, 1986*), ciclobenzaprina (*Fossaluzza y De Vita, 1992*) o benzodiazepinas (*Russell y cols, 1991*). Podemos encontrar una explicación a su eficacia parcial principalmente en aquellos pacientes que presentan una enfermedad inflamatoria concomitante con la FM. Pacientes con FM y con artrosis, artritis reumatoide u otra enfermedad que produzca generadores periféricos del dolor, se van a beneficiar de los AINE en el manejo de ese dolor que de forma indirecta, va a producir una mejoría de su FM (*Arnold, 2009*).

La prednisona se mostró inefectiva en el manejo de la enfermedad en un ensayo controlado a doble ciego frente a placebo (*Clark y cols, 1985*). En general, dada su toxicidad cuando se toman de forma crónica, y su falta de eficacia en esta patología, los corticoides no están recomendados en el tratamiento de la FM.

En cuanto a los analgésicos opioides, se estima que en torno a un 14% de los pacientes con FM los reciben (*Wolfe y cols, 1997*). Existen varios estudios sobre

su efectividad en FM, con resultados generalmente malos y metodologías dispares. Por ejemplo la administración de morfina intravenosa en 9 pacientes con FM no redujo la intensidad del dolor en un pequeño estudio a doble ciego, controlado con placebo (*Sorensen y cols, 1995*). Un estudio a 4 años no aleatorizado observó que los pacientes con FM que tomaban opioides no mostraban una reducción significativa del dolor a lo largo de los años de seguimiento, observándose un aumento de la depresión en los últimos dos años del estudio (*Kemple y cols, 2003*).

La utilización de opioides en FM continúa siendo controvertida, no solo por la falta de eficacia demostrada, que como hemos dicho, podríamos argumentar por la falta de estudios, sino sobre todo por su potencial adicción, perfil de efectos secundarios y las evidencias que están surgiendo respecto a la hiperalgesia-inducida por opioides (*Chu y cols, 2006*).

Circunstancias distintas se dan con el tramadol. Es un opioide menor, con una actividad agonista débil de los receptores opioides- μ , combinada con una actividad inhibidora de recaptación de serotonina y noradrenalina. Se ha demostrado su eficacia, sobretodo en combinación con paracetamol. A resaltar un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo a doble ciego en 315 pacientes con FM, que demostraba que los pacientes tratados con tramadol+paracetamol presentaban mejoría en distintas subescalas de la FIQ (Cuestionario de Impacto de Fibromialgia), así como en el cuestionario de funcionalidad física SF-36 frente a placebo. Siendo además la continuidad en la rama paracetamol+tramadol mucho mayor que con placebo (*Bennett y cols, 2003*).

1.7.1.2. ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos de todo tipo, representan una forma frecuente de tratamiento para muchos procesos de dolor crónico, incluyendo la FM (*Fishbain, 2000*).

Los antidepresivos tricíclicos han demostrado su eficacia en el tratamiento del dolor, el sueño y la fatiga en pacientes con FM. Este hecho está documentado por múltiples trabajos, habiéndose realizado hasta el momento 4 metanálisis relativos a este grupo de fármacos (*Arnold y cols, 2000; O'Malley y cols, 2000; Tofferi y cols, 2004; Häuser cols, 2009*).

La amitriptilina es, de los antidepresivos tricíclicos, el que ha sido mejor estudiado y sobre el que encontramos mayor evidencia, habiendo demostrado en pacientes con FM beneficios en el dolor, el sueño, la fatiga y sensación general de bienestar con dosis de 25 a 50 mg antes de acostarse.

Otro fármaco con resultados resaltables, es la ciclobenzaprina, que habitualmente se utiliza como relajante muscular aunque, debido a su estructura tricíclica suele incluirse entre los antidepresivos tricíclicos, y que ha mostrado eficacia moderada a dosis de 10 a 40 mg (*Branco, 1995*). En un metanálisis de 5 ensayos aleatorizados, controlados con placebo se encontró que los pacientes tratados con ciclobenzaprina presentaban una mejoría global de los síntomas, y resultados más modestos en el sueño y el dolor sin ninguna mejoría en la fatiga ni los puntos gatillo, con el inconveniente de que todos los estudios fueron de corta duración (*Tofferi y cols, 2004*).

La principal limitación de esta clase de antidepresivos son sus efectos secundarios que incluyen sedación, estreñimiento y problemas cardiovasculares, los cuales limitan su utilización, de forma crónica (*Arnold, 2006*).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) también se han estudiado en pacientes con FM, aunque su espectro de actuación sobre la sintomatología de la enfermedad, no ha sido todo lo amplio que se esperaba, ya que solo actúan sobre los trastornos del humor y en algún caso sobre la fatiga sin mejorar el dolor (*Verdu y cols, 2008*).

De los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina, la venlafaxina resultó ser inefectiva en el manejo de FM a dosis de 75 mg/día en un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo de 6 semanas (*Zijlstra y cols, 2002*), aunque sí que pudiera ser efectiva a dosis mayores, según se publica en dos series de casos (*Goldenberg y cols, 2004*).

Tanto la duloxetina como el milnacipran, han sido aprobados por la FDA para el manejo de la FM. En cuanto a su actuación dual en la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, existe una ligera diferencia, ya que el milnacipran inhibe preferentemente la recaptación de noradrenalina sobre la serotonina en el orden de 3:1, mientras que la duloxetina presenta cierta selectividad por la inhibición del transportador de serotonina (*Mease, 2009*).

Existen 4 ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo con duloxetina, donde se evidencia mejoría del dolor en pacientes con FM así como en el recuento de puntos gatillo, el impacto de la enfermedad, la impresión global de severidad de la enfermedad, la impresión global de mejoría de la misma, la calidad de vida en la depresión y determinados parámetros de la calidad de vida medidos por el SF-36: la funcionalidad física, el dolor corporal, la salud general, la salud mental, el rol físico y la vitalidad (*Arnold y cols, 2004; Arnold y cols, 2005; Russell y cols, 2008; Chapell y cols, 2008*). La dosis de duloxetina recomendada es de 60 mg/día.

El milnacipran es el último fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la FM, con una dosis que oscila entre 100-200 mg/día (50-100 mg/12h). Ha demostrado su eficacia en 4 ensayos a doble ciego, controlados con placebo, en el manejo del dolor, el impacto de la enfermedad, la depresión, el recuento de puntos gatillo, la impresión global de mejoría, en diferentes parámetros de calidad de vida medidos por el SF-36: el funcionamiento físico, el dolor corporal, la salud mental y

la salud general, la fatiga y la función cognitiva (*Gendreau y cols, 2005; Mease y cols, 2009; Clauw y cols, 2008; Branco y cols, 2010*).

Tanto los beneficios del milnacipran como de la duloxetina en el manejo de la enfermedad y de forma similar a los restantes fármacos antidepresivos, han demostrado ser independientes de sus efectos sobre el estado del ánimo, indicando que tanto el efecto analgésico, como el efecto sobre el resto de los síntomas, de esta clase de fármacos, no es debida solamente a sus efectos antidepresivos (*Clauw, 2009*).

1.7.1.3. ANTIÉPILÉPTICOS

Especial interés en el campo de la FM cobran la gabapentina y en especial la pregabalina que fue el primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la FM.

Tanto la gabapentina como la pregabalina (análogos del ácido gamma-aminobutírico-GABA) son ligandos alfa2-delta con poder analgésico, ansiolítico y anticonvulsivante. La analgesia producida por ambos fármacos está mediada por la proteína alfa2-delta, una subunidad auxiliar de los canales de calcio voltaje-dependientes, a la que se unen modulando el influjo neuronal de calcio a la neurona hiperexcitada, y reduciendo de esta forma la liberación, desde la neurona presináptica, de varios neurotransmisores excitadores, incluyendo el glutamato y la sustancia P, que juegan un papel importante en el procesamiento del dolor.

Se han publicado cuatro ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, evaluando la eficacia de la PGB en el tratamiento de la FM (*Crofford y cols, 2005; Mease y cols, 2008; Arnold y cols, 2008; Crofford y cols, 2008*). En ellos se observa cómo dosis de PGB comprendidas entre 300 y 600 mg /día, son eficaces en el control del dolor medidos por escala analógica visual (EVA). Además se observan

resultados estadísticamente significativos en la impresión global de mejoría del paciente, las alteraciones del sueño, la fatiga, la funcionalidad y la calidad de vida. También se ha demostrado que sus efectos son duraderos en el tiempo (más de 6 meses) y que sus efectos analgésicos son independientes de su capacidad ansiolítica (*Crofford y cols, 2008*).

El principal problema observado son los efectos secundarios, que predominan a dosis altas y entre los que se incluyen el mareo, la somnolencia, el dolor de cabeza y el aumento de peso, que son de mediana a moderada intensidad y que hasta en un 20% produjeron el abandono del estudio.

Por otro lado, para gabapentina encontramos un estudio aleatorizado a doble ciego de 12 semanas de duración que valora su eficacia en pacientes con FM y que muestra como una dosis media de 1800 mg/día (repartido en 3 tomas) mejora el dolor, la funcionalidad y el sueño (*Arnold y col, 2007*). Los efectos secundarios fueron similares a los encontrados con la pregabalina. No obstante a pesar de su similitud con esta, tanto las propiedades farmacocinéticas como farmacodinámicas, hacen que la gabapentina sea menos favorable que la pregabalina para el tratamiento de estos pacientes (*Arnold, 2010*).

1.7.1.4. HIPNÓTICOS SEDANTES

Como hemos visto, las alteraciones del sueño se perfilan como algo más que un simple síntoma presente en la gran mayoría de pacientes con FM. Las alteraciones en la arquitectura del sueño, además de producir de forma directa sensación de no descanso al despertar y cansancio, influyen en gran parte de la sintomatología de la enfermedad y de forma prominente en el dolor, encontrándose que una restauración de esta arquitectura se presenta como un pilar fundamental en el tratamiento de la FM.

Ahora bien, a pesar que la práctica totalidad de los pacientes incluyen en su tratamiento farmacológico fármacos hipnóticos, son muy escasas las evidencias de sus efectos beneficiosos. Encontramos tres estudios que demuestran que fármacos sedantes no hipnóticos (zolpidem y zopiclona) mejoran las alteraciones subjetivas del sueño de estos pacientes aunque no se encuentra mejoría en el dolor (*Drewers y cols, 1991; Grönblad y cols, 1993; Moldofsky y cols, 1996*).

Estudios realizados con benzodiazepinas como el bromazepam (*Quijada-Carrera y cols, 1996*) o alprazolam (*Russell y cols, 1991*) no encuentran beneficios significativos.

Esta aparente contradicción entre la subjetiva mejoría del sueño, huérfana de mejoría en el resto de síntomas dependientes del mismo, podría radicar en que estos fármacos mejoran el sueño de las fases I y II, esto es, sin actuar a nivel del sueño de onda lenta, pudiendo radicar ahí su efecto incompleto.

Por otro lado, el oxibato sódico (sal de sodio del gamma hidroxibutirato) es un metabolito precursor del GABA, al que se le atribuyen propiedades sedantes. Cuatro estudios aleatorizados han encontrado que frente a placebo, este fármaco presenta mejoría del dolor, funcionalidad, fatiga, calidad y arquitectura del sueño en pacientes con FM (*Moldofsky y cols, 2010; Russell y cols, 2009; Swick y cols, 2009; Scharf y cols, 2003*). Sus principales efectos secundarios fueron náuseas y mareo, aunque en general es un fármaco bien tolerado. A pesar del intento de aprobar su indicación de tratamiento para la fibromialgia en 2010, el temor al abuso potencial del mismo y la falta de estudios de superioridad en comparación con los fármacos aprobados no permitieron la aprobación por la FDA (*Staud, 2011*).

1.7.1.5. OTROS FÁRMACOS

Son muchos los trabajos realizados con distintos fármacos, la mayoría de ellos, con escasos niveles de evidencia, a resaltar:

-Antipsicóticos: este grupo de fármacos ha demostrado poseer ciertas propiedades que lo perfilan como una potencial alternativa para el tratamiento de la enfermedad.

Calandre y Rico-Villademoros (2012) realizaron un revisión de las evidencias que existían a este respecto. Encontraron que estos fármacos presentaban una capacidad analgésica que, además de actuar de forma experimental en diferentes tipos de dolor, el mecanismo de acción que mediaba esta propiedad, difería en función del fármaco.

Además de su potencial eficacia analgésica, Calandre y Rico-Villademoros apuntan que la capacidad de estos fármacos de actuar sobre otros síntomas de la enfermedad como la ansiedad, depresión y alteraciones del sueño los podían convertir en fármacos útiles para el manejo de la fibromialgia. Finalmente encontraron que tanto los antipsicóticos de primera generación de baja potencia, como tres antipsicóticos de segunda generación (olanzapina, quetiapina y ziprasidona) habían demostrado ejercer efectos beneficiosos sobre la calidad y arquitectura del sueño en sujetos sanos.

En cuanto a las evidencias que existían sobre la eficacia y tolerabilidad de los antipsicóticos en el tratamiento de la enfermedad, encontraron 8 publicaciones de series de casos o estudios no controlados sobre olanzapina, quetiapina, ziprasidona, levopromazina y amisulpride en el tratamiento de la enfermedad y concluyeron que estos estudios indicaban que al menos la olanzapina y la quetiapina podrían ser efectivas para el tratamiento de la fibromialgia.

-Miorrelajantes: la tizanidina y el baclofeno son fármacos miorrelajantes-antiespásticos que poseen estudios en distintos tipos de dolor crónico. La tizanidina no dispone de estudios controlados. Un trabajo abierto no controlado, apunta un efecto beneficioso en FM (*McLain, 2002*) y un estudio retrospectivo de 3 años en 430 pacientes con distintos tipos de dolor crónico, incluyendo la FM, encuentra una actividad antinociceptiva significativa dosis dependiente (*Royal y cols, 2001*).

El baclofeno está documentado como analgésico en el manejo de varios tipos de dolor crónico (*Fromm, 1994*) como el síndrome de dolor regional complejo, cefalea y dolor neuropático. En pacientes con FM solo encontramos publicado el caso de una paciente en la que mejoraban sus mialgias con baclofeno (*Taylor-Gjevre y Gjevre, 2005*).

-Antagonistas 5-HT₃: encontramos algunos ensayos controlados y aleatorizados con tropisetron en pacientes con FM. Farber y cols (*2000*) realizan un ensayo con 418 pacientes con FM que eran aleatoriamente asignados a tomar placebo o dosis de 5, 10 o 15 mg de tropisetron oral una vez al día, durante 10 días. Encontraron que la pauta de 5 mg producía una mejoría del dolor y del número de puntos dolorosos significativamente mayor que el placebo. Mientras que la eficacia de 10 y 15 mg era similar a placebo, lo que sugiere a los autores un efecto campana de la curva dosis-respuesta. Resultados similares obtuvieron Papadopoulos y cols (*2000*) con tropisetron 5 mg oral durante 4 semanas en 10 mujeres con FM. Spath y cols (*2004*) trataron de determinar su eficacia mediante la inyección intravenosa diaria de 5 mg durante 5 días en 21 mujeres con FM, encontraron una mejoría del dolor y una reducción del diagrama corporal del dolor.

Con dolasetron, encontramos un ensayo aleatorizado a doble ciego controlado con placebo con 60 pacientes con FM (*Vergne-Salle y cols, 2011*). La administración se

realizaba vía intravenosa, cuatro días al mes, durante tres meses consecutivos. Encontraron que la administración intermitente de dolasetron demostró tener mayor eficacia que el placebo en el control de la intensidad del dolor y en la impresión global de cambio de los pacientes. Los autores apuntaron que su administración en dosis bajas e intermitentes podría ser considerada en pacientes con FM. Incluso que podría ser interesante que fuese valorado como fármaco de rescate para los episodios de empeoramiento del dolor agudo.

- Antagonistas del receptor NMDA: con ketamina, encontramos dos ensayos aleatorizados, que mostraron que en pacientes con FM reducía la intensidad del dolor, el dolor en los puntos gatillo, el dolor referido, la sumación temporal, la hiperalgesia muscular y el dolor muscular tras el descanso (*Hocking y Cousins, 2003; Graven-Nielsen y cols, 2000*). Ambos estudios sugieren la presencia de sensibilización central en la FM, que los puntos gatillo son áreas de hiperalgesia secundaria y los autores estipulan que la mejoría de los síntomas con ketamina indican una reducción de la sensibilización central. En cualquier caso, los importantes efectos secundarios, de carácter cognitivo limitan el uso de este fármaco para el tratamiento de estos pacientes.

Con dextrometorfano, los hallazgos son más pobres. Encontramos un estudio en el que se valora la variación del fenómeno de "wind-up" en la percepción de estímulos térmicos y mecánicos, no encontrando diferencias significativas con el tratamiento en pacientes con FM respecto a controles (*Staud y cols, 2005*). Encontramos otro estudio en dos fases, en el que se valora la asociación de dextrometorfano a tramadol. En la primera fase se añadía dextrometorfano en dosis crecientes a una dosis fija de tramadol. Los pacientes respondedores (una disminución del 25% en la intensidad dolorosa sin efecto secundario) entraban en la segunda parte aleatorizada a doble ciego, controlada con placebo, en la que el análisis mostró que la proporción de pacientes con tramadol+dextrometorfano que interrumpían el

tratamiento era significativamente menor que los tratados con tramadol+placebo (Clark y Bennet, 2000).

Por último mencionar que Cohen y cols (2006), realizaron un estudio en el que intentaron determinar si una prueba de ketamina intravenosa podía pronosticar la respuesta favorable a dextrometorfano en pacientes con FM. Encontraron que la sensibilidad de la prueba era del 83%, especificidad 86%, valor predictivo positivo 77% y valor predictivo negativo del 91%, sugiriéndola como herramienta que reduciría ensayos terapéuticos innecesarios.

-Antagonistas dopaminérgicos: Wood y Holman (2009) revisan los distintos fármacos dopaminérgicos que se han valorado en la enfermedad, y encuentran resultados dispares

Con el pramipexol encuentran dos ensayos aleatorizados a doble ciego en pacientes con FM, añadiéndose al tratamiento habitual de los pacientes. Los resultados mostraban una mejoría en el dolor, la fatiga, la capacidad funcional y el estado general, con buena tolerabilidad del fármaco. No obstante un estudio retrospectivo sobre los pacientes que habían tomado agonistas dopaminérgicos para la enfermedad (siendo el 95% de ellos pramipexol), encontró que la compulsividad (en el juego y en las compras) había aparecido como un problema inesperado (Holman, 2009).

Con ropinirol también encontraron dos estudios aleatorizados, con resultados dispares, el primero de ellos se había realizado con una muestra pequeña de pacientes y se había encontrado una mejoría importante del dolor que no fue estadísticamente significativa, presumiblemente por la escasez de la muestra. En el segundo, realizado a nivel europeo con una nueva formulación de liberación retardada, no encontró beneficios apreciables.

-Hormona del crecimiento: encontramos un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de pacientes con FM con niveles bajos de IGF-1 a los que durante 9 meses se le administraba hormona de crecimiento recombinante humana subcutánea, encontrando una leve mejoría en la FIQ y en la puntuación de los puntos dolorosos respecto a placebo (*Bennet y cols, 1998*). La aparición de efectos adversos, la necesidad de inyecciones frecuentes y los altos costes, han diluido el interés por esta terapia.

En resumen, en la actualidad los fármacos con mayor nivel de evidencia y más recomendados para el tratamiento de la enfermedad incluyen algunos antidepresivos (amitriptilina, ciclobenzaprina, duloxetina, milnacipram) y la pregabalina.

1.7.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Dentro de las terapias no farmacológicas que tienen una fuerte evidencia de beneficio en pacientes con FM se encuentran el ejercicio cardiovascular, la terapia cognitivo conductual y la educación del paciente (*Goldenber y cols, 2004*).

1.7.2.1. EJERCICIO FÍSICO

El primer apunte sobre la posible utilidad del ejercicio físico en la FM es probablemente el que realizan Moldofsky y Scarisbrick (*1976*) en el contexto de uno de sus estudios, donde producían alteraciones en la arquitectura del sueño en sujetos sanos para ver como se modulaba el dolor. Mediante la intrusión de ondas experimentales delta durante la fase IV del sueño obtenían un sueño no reparador y se producía la aparición de puntos dolorosos en sujetos normales. Pero encontraron que en uno de los sujetos que participaba en el estudio, no se producían estos efectos, y analizando las variables, lo más llamativo respecto a los demás, era su condición de corredor de maratón. Debido a esta observación,

Moldofsky y Scarisbrick emiten la hipótesis de que el entrenamiento físico cardiovascular pudiera resultar favorable en pacientes con FM.

Se han descrito distintos efectos beneficiosos del ejercicio: se produce un aumento de la oxigenación tisular, mejorando la capacidad metabólica a nivel general. A nivel muscular se observa un aumento del ATP, del número de capilares, de la concentración de mioglobina y del número de mitocondrias. Induce también modificaciones en los sistemas opioides, neuronales y hormonales reguladores del dolor, aumenta los niveles séricos de beta-endorfinas, ACTH, cortisol, prolactina y hormona del crecimiento. Además, mejora el estado mental y presenta efectos beneficiosos sobre el sueño. Todos estos mecanismos apuntarían un beneficio del ejercicio sobre los síntomas de la enfermedad.

Son múltiples y muy diversos los trabajos realizados con distintos tipos de entrenamiento físico. Bush y cols (2008) realizaron una revisión Cochrane sobre el ejercicio para el tratamiento de esta enfermedad, encontrando que existen pruebas de calidad moderada de que el entrenamiento con ejercicios aeróbicos solos, a los niveles de intensidad recomendados, tiene efectos positivos de tamaño medio sobre el dolor, el bienestar general (medido por el FIQ) y las medidas de función física, con un efecto sobre los puntos sensibles menos contrastado y pruebas limitadas sobre la mejoría de la rigidez, la fatiga y la depresión. En cuanto a los ejercicios de resistencia y flexibilidad, no hay datos para afirmar que proporcionan resultados.

1.7.2.2. TERAPIA COGNITIVO-CONDUCTUAL (TCC)

La terapia cognitiva está basada en la premisa de que modificando los pensamientos desadaptativos, se obtiene un cambio tanto a nivel de la esfera afectiva como de la conducta (Beck, 1964). Por lo tanto, errores en el pensamiento como sobre-generalización, magnificación de los aspectos negativos, minimizando los positivos,

y el catastrofismo, pueden ser cambiados y reemplazados por pensamientos más realistas y eficaces, disminuyendo así el trastorno emocional y la conducta fatídica. El error en el pensamiento más característico de la FM es el catastrofismo, o la creencia de que lo peor que pueda ocurrir, ocurrirá, y esta ha sido asociada en algunos estudios con la severidad del dolor (*Gracely y cols, 2004; Hassett y cols, 2000*), con la disminución de la funcionalidad (*Edwards y cols, 2006*) y el trastorno afectivo de esta enfermedad (*Hassett y cols, 2000*). En la terapia cognitiva, los pensamientos catastrofistas como "mi dolor es horrible y no hay nada que pueda hacer al respecto" se intentan cambiar por un "aunque mi dolor pueda empeorar, siempre habrá cosas que pueda hacer para sentirlo un poco mejor".

En contraste con la terapia cognitiva, la terapia conductual está basada en la teoría que tanto los pensamientos como los sentimientos son menos importantes que el cambio a conducta operativa. Este cambio de conducta se realizaría mediante refuerzos positivos y negativos, buscando extinguir la conducta desadaptativa e intentando reforzar aquellas conductas más adaptativas para el sujeto.

En FM, se han aplicado distintas técnicas conductuales, incluyendo la activación de conducta (consiguiendo que los pacientes vuelvan a moverse), ejercicio gradual (iniciar el ejercicio y aumentar la actividad lentamente), aumento del nivel de actividad paulatino (sin realizar esfuerzos, pero encontrando un nivel de actividad que incluso en los días malos los hace sentir mejor), comportamientos que reducen el dolor, higiene del sueño y aprendiendo técnicas de relajación para disminuir el estrés.

La intervención cognitiva en FM, tiene como objetivo modificar los pensamientos desadaptativos, mejorar el estado de ánimo, la percepción de estrés, la adaptación al dolor y la solución de problemas, mientras que la intervención conductual se encuentra expresamente dirigida a la disminución de los síntomas de la enfermedad (higiene del sueño, entrenamiento en relajación, aumento de la actividad gradual).

El principal objetivo global de la TCC es aumentar la capacidad de autocontrol, lo cual implica inclinar a los pacientes a unas creencias más adaptativas que mejoren su habilidad para adaptarse y controlar el dolor, el estrés y otra serie de síntomas, obteniendo como resultado un aumento de su funcionalidad.

Una revisión sobre esta terapia en la enfermedad, observó primeramente la heterogenicidad de las terapias, de manera que hay diferencias en cuanto al peso específico que se otorga al tratamiento cognitivo o conductual (*Hassett y Gervitz, 2009*). Se encontró una evidencia moderada en la adición de TCC al tratamiento farmacológico en pacientes con FM, afirmando que son necesarios más estudios controlados. Además, se refiere que solo determinados subgrupos de pacientes con FM parecen ser los respondedores a la TCC, y serían aquellos con mayores alteraciones emocionales, menor capacidad de adaptación y/o menor apoyo social, o aquellos que creen firmemente que el tratamiento va a ser efectivo desde el principio. Estudios futuros en TCC en FM deberían explorar los factores individuales asociados a la respuesta del tratamiento, así como cuales son los elementos específicos de la TCC, se asocian de forma más importante a una respuesta positiva

1.7.2.3. EDUCACIÓN

Existen abundantes evidencias de que, en numerosas enfermedades crónicas, el logro de un alto nivel educacional, se asocia con un mejor pronóstico (*Ramos-Reus y cols, 2000*), encontrando además numerosos estudios que demuestran el valor de la educación en FM, sola o asociada a otro tipo de intervenciones (*Burckhardt, 1994; Jensen y cols, 1991; Mannerkopi y cols, 2000*).

El nivel de educación dirigido al paciente fue desarrollado y publicado por la Arthritis Health Professional Association en 1994, que definió la educación del paciente como "un programa de experiencias de aprendizaje organizado, concebida

para facilitar la adopción voluntaria de creencias o conductas dirigidas a la salud" (Burckhardt, 1994).

Bennett (2002) consideró elementos fundamentales de un programa de educación para pacientes con FM la actuación sobre los siguientes puntos:

- 1- La validación y explicación de los síntomas.
- 2- Poner énfasis en la naturaleza no destructiva, aunque no necesariamente benigna de la FM.
- 3- Enfocar los resultados en al mejoría de la función y no en la completa erradicación de los síntomas.
- 4- Discutir la importancia de la mente, de las clases de meditación y de las técnicas de relajación.
- 5- Discutir las opciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico
- 6- Discutir las curas engañosas para la FM
- 7- Explicar la importancia de los ejercicios suaves
- 8- Informar de los principios fundamentales de la higiene del sueño
- 9- Discutir el ritmo de las actividades, los sentimientos de culpa y la mejoría de la autoestima.
- 10- Poner énfasis en el papel activo del paciente en cualquier plan de tratamiento.

Los estudios sobre educación de pacientes en tres poblaciones de FM, mediante ensayos aleatorizados controlados mostraron que, los grupos experimentales estaban significativamente mejor que los grupos control al final del estudio y que los cambios en el dolor, fatiga, autoayuda, calidad de vida y actividad, mantenían su mejoría durante 3 a 12 meses (Burckhardt y Bjelle, 1994; King y cols, 1999).

1.7.2.4. OTROS TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS: MEDICINA COMPLEMENTARIA Y ALTERNATIVA

De acuerdo con Holdcraft y cols (2003) estos tratamientos se podrían dividir en 5 grupos:

- 1.- Métodos médicos alternativos: acupuntura, homeopatía.
- 2.- Terapias biológicas: suplementos nutricionales y modificaciones dietéticas.

- 3.- Terapias basadas en energía: terapia magnética.
- 4.- Terapias basadas en la manipulación corporal: masoterapia, ciropráctica.
- 5.- Intervenciones cuerpo-mente: relajación, bio-feedback, hipnoterapia.

Estos autores encuentran indicios de que algunas de estas terapias, aplicadas de forma complementaria, podrían presentar cierta efectividad en el manejo de pacientes con FM.

No obstante, es necesario profundizar en el análisis, con estudios más amplios y correctamente diseñados, así como evaluar la rentabilidad coste-beneficio, para valorar la verdadera eficacia de estos tratamientos, hecho que de forma general es aceptado por la mayoría de los autores (*Sarac y Gur, 2006*).

1.7.3. TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR

La propia naturaleza de la enfermedad, con su amplio abanico de síntomas y comorbilidad, afectando a distintas esferas de la persona y de distinta manera a cada paciente, es la primera en indicar que, la aportación de distintos especialistas, parecería la mejor alternativa.

El abordaje multidisciplinar de la FM se encuentra dirigido por las siguientes suposiciones:

- 1- Los pacientes necesitan adquirir habilidades para el manejo de sus síntomas diarios.
- 2- Pueden aprender el automanejo de sus síntomas.
- 3- La práctica de un comportamiento sano conduciría a un cambio positivo tanto de sus síntomas como de su estado de salud.

Todo ello acompañado del uso apropiado de la medicación, que normalmente esta indicado (*Sarzi-Puttini y cols, 2008*).

Son numerosos los estudios que han mostrado evidencias de la eficacia del acercamiento multidisciplinar en pacientes con FM, mediante la combinación de ejercicio, terapia cognitivo conductual, programas educativos y tratamientos farmacológicos.

Encontramos al menos 12 ensayos controlados, que valoran la eficacia del tratamiento multidisciplinar, la mayoría de ellos con tratamientos no farmacológicos: 10 de ellos aleatorizados y 2 con un grupo comparativo apropiado pero sin aleatorización. La duración de los tratamientos osciló entre 4 y 24 semanas, y en todos menos en dos, se encontraron que los miembros del grupo experimental se encontraban mejor que los del grupo control, en al menos uno de los objetivos primarios del estudio. El seguimiento de los pacientes oscilaba entre 1 y 3 años tras completar el tratamiento experimental en 8 ensayos, mostrando que la mejoría se mantenía en al menos 6 de ellos (*Sarzi-Puttini y cols, 2008*).

Además existen múltiples series de casos que utilizando también una aproximación multidisciplinar, encuentran cambios significativos en el FIQ, disminución significativa del dolor y mejoría de la funcionalidad física, y en la mayoría, las mejorías conseguidas, también se mantienen en el tiempo. (*Goldenberg y cols, 2004*).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN DEL USO DE LA TRAZODONA

La trazodona es un antidepresivo de segunda generación, que se puede clasificar dentro de los fármacos multifuncionales, ya que posee distintas acciones farmacológicas y mecanismo de acción en función de la dosis (*Stahl, 2009*). De manera que, actúa como hipnótico a dosis bajas (25-100 mg) mediante el bloqueo de los receptores alfa-1 adrenérgicos, así como de los receptores H1 histaminérgicos. Además, se suma el bloqueo de los receptores 5-HT_{2A}, que facilitaría el mantenimiento del sueño. Dosis altas (150-600 mg), bloquean el transportador de serotonina, los receptores 5-HT_{2C} y los receptores alfa-2 adrenérgicos, lo que le confiere propiedades antidepresivas y ansiolíticas (*Raatjes y Dantz, 2011*). Se estipula, además, que el antagonismo 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, podría añadir una acción antidepresiva que sería sinérgica con la inhibición de la recaptación de serotonina (*Cremers, 2007*).

El uso de la trazodona está aprobado como antidepresivo. Pero, además de su uso para la depresión crónica (*Fabre, 1989*), se han intentado valorar sus posibles efectos analgésicos (*McQuay y cols, 1996*), aunque no parece tener eficacia en dolor crónico no canceroso (*Miller y Rabed-Jablonska, 2005*).

Uno de sus usos más frecuentes, es como hipnótico a dosis bajas, a pesar de no tener esta indicación aprobada. Se estudió su efecto sobre la arquitectura del sueño en 11 pacientes con insomnio (sin causa orgánica) relacionado con el trastorno de dolor somatomorfo, comparados con controles sanos. Se encontró que tiene efectos sobre la calidad del mismo, mediante el aumento del sueño profundo y la reducción del número de despertares. Los autores estipularon que la normalización parcial de sueño de onda lenta, contribuyó a la reducción de la sensibilidad al dolor

y al aumento del umbral del mismo (*Saletu y cols, 2005*). No obstante, la evidencia de su eficacia como hipnótico en pacientes sin depresión, es muy limitada, precisándose más estudios (*Mendelson, 2005*).

A pesar de todo, la utilización de dosis bajas de este fármaco, en el tratamiento de pacientes con FM, para mejorar la calidad del sueño, es frecuente, como observamos en el estudio de (*Bennet y cols, 2007*). En dicho estudio, se observó que se encontraba entre los 10 fármacos considerados más útiles por las pacientes (36%). Otra consideración, es la baja tasa de abandono del fármaco, dato que los autores también relacionan con la efectividad del mismo.

No solo es frecuente su uso, sino que actualmente está recomendado como fármaco para mejorar la calidad del sueño en pacientes con FM, por la Sociedad Americana de Dolor (*American Pain Society, 2005*).

No obstante, la eficacia de la trazodona en FM, no ha sido investigada de forma adecuada. Lejos de eso, tan solo encontramos un estudio publicado en forma de abstract. En el mismo, Branco y cols (*1996*) evaluaron los efectos clínicos y polisomnográficos de la trazodona en un estudio cruzado, doble ciego, controlado con placebo en 13 pacientes con FM durante dos meses. Encontraron que la trazodona presentaba importantes efectos sobre el sueño: normalizó la latencia del sueño REM, aumentó de forma estadísticamente significativa las fases 3 y 4 del sueño NREM y redujo el patrón alfa-delta, aproximándose la organización de los ciclos al patrón normal del sueño. Sin embargo, no obtuvieron resultados superiores respecto a placebo en la mejoría de los síntomas, parámetros funcionales o perfil psicológico.

Son todas estas razones: su perfil farmacológico, dianas útiles tanto a dosis bajas cómo a dosis altas, utilización frecuente en alteraciones del sueño, recomendaciones en fibromialgia, la ausencia de estudios en la enfermedad... las

que nos llevaron a plantear el estudio de la actividad de la trazodona en pacientes con fibromialgia.

2.2. JUSTIFICACIÓN DE LA ADICIÓN DE LA PREGABALINA

Aunque la monoterapia debería ser el objetivo a perseguir en el tratamiento de la enfermedad, la realidad es otra. Nos enfrentamos a una patología con una gran complejidad etiopatogénica, gran variedad de síntomas y una elevada comorbilidad, en la que de manera habitual, se prescriben dos o más fármacos para el control de la misma. Encontramos estudios que describen la alta prescripción de fármacos en pacientes con FM, confirmando la utilización habitual de politerapia en la enfermedad (*Bennet y cols, 2007, Hughes y cols, 2006*). De hecho, encontramos que la media de fármacos por paciente oscila entre 2.7 a 3.3 (*Wolfe y cols, 2010; Wolfe y cols, 1997; White y cols 2002*).

Parece razonable que si por ejemplo, un fármaco tiene un impacto significativo sobre el dolor, pero presenta escasos beneficios sobre el sueño, se añada un fármaco que particularmente mejore el mismo; siempre y cuando no se conozcan razones farmacológicas que contraindiquen su utilización conjunta.

Por otro lado, cuando se van a combinar fármacos, parece más adecuado la introducción secuencial de los mismos. De manera que el paciente experimente tanto la efectividad del primer fármaco, como los efectos secundarios del mismo. Que además, estos efectos secundarios, pueden ser más prominentes al principio, pudiendo disminuir posteriormente o incluso desaparecer antes de introducir un segundo fármaco (*Mease y Choy, 2009*)

Generalmente en estos pacientes, suele predominar un síntoma sobre los demás, que sería el que dirigiría la introducción del fármaco principal, y una vez

estabilizada la situación, se vuelve a valorar y se añaden los fármacos sucesivos que precise en función de los síntomas que predominen posteriormente.

La pregabalina es un fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la FM. Su perfil de actuación es predominante sobre el dolor, aspecto clínico sobre el que teóricamente no actuaría trazodona. Además, la pregabalina no se ha mostrado eficaz sobre la depresión, aspecto sobre el que sí actuaría trazodona. No sólo su complementariedad clínica los hacen fármacos compatibles. Su perfil farmacodinámico, actuando a distintos niveles de receptores, también los perfila como complementarios.

2.3 OBJETIVOS

Como primer objetivo nos planteamos valorar la efectividad y tolerabilidad de dosis flexibles de trazodona administrada en monoterapia, en el tratamiento de pacientes con FM.

En segundo lugar, valorar si la adición de la pregabalina en aquellos pacientes que habían respondido parcialmente a la trazodona, producía una mejoría adicional de su sintomatología.

Material y métodos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. PACIENTES

Los pacientes eran derivados a nuestra unidad por sus médicos (médicos de atención primaria, reumatólogos, unidad del dolor y sistémicas) o incluso, venían por recomendaciones de otros pacientes tratados con anterioridad en la unidad.

Los criterios de inclusión generales fueron:

- Pacientes diagnosticados de FM según los criterios del ACR de 1990.
- Pacientes de edad igual o superior a 18 años
- Pacientes que estaban dispuestos a suspender los fármacos que tenían prescritos para su enfermedad.
- Firma del consentimiento informado para la participación en el estudio (anexo I), el cual fue aprobado por el Comité Ético de la Universidad de Granada (anexo II) y registrado en www.ClinicalTrials.gov con el NCT00791739.

Los criterios de exclusión generales fueron:

- Mujeres embarazadas o lactantes.
- Pacientes con patologías concomitantes que contraindicaran la administración de alguno de los dos fármacos.

Los criterios de exclusión específicos para la trazodona fueron:

- Haber recibido previamente este fármaco como tratamiento para la fibromialgia.

- Hipersensibilidad conocida a la trazodona

Los criterios de exclusión específicos para la pregabalina fueron:

- Haber recibido previamente este fármaco como tratamiento para la fibromialgia
- Hipersensibilidad conocida a la pregabalina
- No haber mostrado mejoría alguna durante el tratamiento con la trazodona; considerando como tal: cambio en la FIQ < 10% sobre la puntuación inicial o reducción del cuestionario de Pittsburgh (PSQI) inferior a 3 puntos o una puntuación en la escala de impresión clínica global de mejoría de la enfermedad, evaluada por el paciente (PGI) superior a 4.
- Remisión completa con una puntuación en la escala analógica visual (VAS) de dolor de la FIQ igual o menor a 4 o una puntuación inferior a 4 en la CGI durante la fase de tratamiento previa con trazodona.

3.2 INSTRUMENTOS DE MEDIDA

Se utilizaron los siguientes instrumentos de medida (anexo III)

3.2.1. PARA LA VARIABLE PRIMARIA

- Cuestionario de impacto de fibromialgia (Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ):

Es un cuestionario que consta de 10 preguntas, a responder por el paciente, a partir de las cuales se obtiene una puntuación que nos dará información sobre su estado. La aplicación repetida supone un instrumento válido para medir la evolución de la enfermedad y poder hacer una predicción pronóstica en un paciente

determinado (*Buckhardt et al, 1991*). Nosotros usamos la versión validada española de Rivera y González (*2004*).

La evaluación del cuestionario se realiza de la siguiente forma: El ítem 1 se compone de 11 subapartados que constituyen una escala de evaluación física. Para hacer la evaluación, cada una de las 11 mediciones obtenidas se han de sumar, para después dividirse entre el número de opciones marcadas, con lo que se obtiene un valor entre 0 y 3, del que se obtendrá un equivalente entre 0 y 10 multiplicando por 3,33.

En los ítems 2 y 3 los pacientes han de indicar los días que se encontraron bien, o los días que no pudieron trabajar (incluidas las labores de la casa) debido a la fibromialgia. El ítem número 2 se evalúa de forma que cuanto mayor sea la puntuación, peor es el estado del paciente (evaluación inversa); pero el ítem 3 se evalúa directamente, ambos apartados se han de hacer equivaler desde 0 a 10, y se hace multiplicando por 1,43.

Los ítems 4 a 10 son escalas visuales analógicas de 100 milímetros con marcas cada 10 milímetros; en ellas los pacientes miden sus limitaciones de trabajo (incluidas las labores del hogar), el dolor, la fatiga, la rigidez, la ansiedad y la depresión; obviamente en este caso no hay que normalizar los valores, que se miden directamente entre 0 y 10.

Para obtener la puntuación total del test, las puntuaciones de todos los subapartados, se han de sumar, dando un resultado entre 0 y 100. Sin embargo nuestras puntuaciones globales oscilan entre 0 y 80, como ocurre en la mayor parte de los ensayos clínicos. Se debe a que inicialmente no se solían tener en cuenta los ítems 2 y 3, referidos al trabajo; esto era así porque no quedaba suficientemente claro, y creaba confusión a las pacientes, el que se considerase como tal el trabajo realizado dentro de casa.

3.2.2. PARA LAS VARIABLES SECUNDARIAS

- Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI):

Es un cuestionario de 19 preguntas, a rellenar por el propio paciente, donde se evalúa la calidad de sueño durante el último mes, mediante la valoración de 7 componentes: calidad de sueño subjetiva, periodo de latencia del sueño, duración del sueño, eficacia del sueño, alteraciones del sueño, uso de medicación para dormir y disfunción diurna. Cada uno de estos componentes es evaluado de 0 a 3, resultando un índice de Pittsburg que oscilará entre 0 y 21, en el que una mayor puntuación se corresponderá con una menor calidad del sueño. Se considera buena calidad de sueño ante una puntuación menor o igual a 5 (*Buysse y cols, 1989*). Nosotros empleamos, al igual que en los demás casos, la versión española validada (*Royuela y Macías, 1997*).

- Inventario breve de dolor (Brief Pain Inventory, BPI):

Es un test multidimensional para la medición del dolor que ha demostrado eficacia para la valoración del mismo en pacientes con cáncer y artritis reumatoide (*Daut y cols, 1983*). Utilizamos la versión española validada de Badía y cols (*2003*). De éste se desprenden 2 resultados principales:

- La severidad del dolor: que se calcula realizando la media aritmética de los 4 primeros ítems, que comprenden el dolor máximo, mínimo, medio y actual (padecido durante la última semana).

- La interferencia del dolor: que se calcula haciendo la media aritmética de las puntuaciones de las 7 preguntas que componen el ítem número 5 que recogen la

interferencia con la actividad general, el ánimo, el caminar, el trabajo, las relaciones, el sueño y el disfrute, asimismo a lo largo de la semana previa.

- Inventario de depresión de Beck (Beck Depression Inventory, BDI):

Este cuestionario evalúa la severidad de la depresión del paciente. Se miden características y síntomas propios de la depresión, como el estado anímico, el pesimismo, el sentimiento de fracaso, la falta de satisfacción, la culpa, la sensación de odio hacia sí mismo, de autocastigo, etc. El rango de la evaluación oscila entre 0 y 63 puntos, considerando de 9 a 17 depresión leve, a partir de una puntuación de 18 depresión clínicamente relevante, y depresión severa cuando la puntuación es igual o superior a 30. Se aplicó la versión validada al castellano (*Vázquez y Sanz, 1978*).

- Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS):

Es un cuestionario que evalúa estados de depresión y ansiedad. Sus ítems incluyen respuestas cognitivas, emocionales y comportamentales (*Zigmon y Snaith, 1983*). Su brevedad y sencillez le confieren una alta aplicabilidad, convirtiéndola en un herramienta ampliamente usada para medir la prevalencia de la ansiedad y de la depresión en enfermedades físicas, la evolución del impacto psicológico en procesos de enfermedad y su tratamiento (*López-Roig y cols, 2000*). Utilizamos la versión española validada por Quintana y cols (*2003*).

- Cuestionario SF-36:

Se emplea para valorar la salud y la calidad de vida. Su puntuación oscila entre 0-100 y cuánto más alta sea la puntuación, mejor se considera la calidad de vida

referida al estado de salud. Nosotros usamos la versión española de este test (Alonso y cols, 1995).

Consta de dos índices globales, uno referido a la salud mental (resultado de la recopilación de componentes mentales) y otro a la física (ídem de componentes físicos). Las ocho dimensiones o conceptos de salud que incluye son los siguientes:

- Función Física: grado en el que la falta de salud limita las actividades físicas de la vida diaria.
- Rol Físico: grado en que la falta de salud interfiere en el trabajo y otras actividades diarias, produciendo como consecuencia un rendimiento menor del deseado.
- Dolor Corporal: medida de la intensidad del dolor padecido y su efecto en el trabajo habitual y en las actividades del hogar.
- Salud General: valoración personal del estado de salud, tanto en la situación actual como en las perspectivas futuras y la resistencia a enfermar.
- Vitalidad: sentimiento de energía y vitalidad frente al cansancio y el desánimo.
- Función social: grado en que los problemas físicos o emocionales derivados de la falta de salud interfieren en la vida social habitual.
- Rol emocional: grado en que los problemas emocionales afectan al trabajo y a otras actividades diarias -reducción del rendimiento, reducción del tiempo dedicado y del esmero en el trabajo.

- Salud mental: valoración de la salud mental; considerando la depresión, la ansiedad, el autocontrol y el bienestar general.

- Escala de impresión clínica global de severidad de la enfermedad, evaluada por el médico (Clinical Global Severity, CGI):

Esta escala, adecuadamente equilibrada (de tipo Likert), consta de siete ítems valorando el estado del paciente desde "normal, sin enfermedad" hasta "extremadamente enfermo" (Guy, 1976).

- Escala de impresión clínica global de mejoría de la enfermedad, evaluada por el paciente (Patient's Global Improvement Scale, PGI):

También de tipo Likert, con siete ítems que definen el estado del paciente en comparación con el comienzo del estudio; van desde "mucho mejor" hasta "mucho peor".

3.3. DISEÑO

Se diseñó un estudio en dos fases consecutivas, cada una de ellas de 12 semanas de duración. Durante las primeras 12 semanas los pacientes fueron tratados con trazodona en monoterapia y durante las siguientes 12 semanas se asoció pregabalina al tratamiento con trazodona.

Antes del inicio del estudio, se requería un abandono por parte de los pacientes de los tratamientos que estuviesen tomando para la FM, que se realizaba de forma paulatina siguiendo las indicaciones del médico. El tratamiento no farmacológico, productos de parafarmacia y los distintos tratamientos que los pacientes tomaran para otras patologías sí fueron mantenidos tal y cómo tenían prescritos. Después del periodo de lavado, se inició la administración de trazodona a dosis de 25 mg

antes de acostarse. Los incrementos posteriores se realizaban con dosis de 25 a 50 mg cada dos semanas, en función de la eficacia y tolerabilidad de la misma. El incremento de dosis fue mantenido hasta la obtención de un beneficio clínico relevante o hasta la aparición de efectos secundarios, siendo la dosis máxima permitida de 400 mg al día. Los casos que pasaban a la fase dos del estudio, se les prescribía pregabalina a dosis de 75 mg/día, con incrementos de dosis entre 25-75 mg/día, con el mismo intervalo de tiempo y los mismos criterios que se aplicaron a la trazodona. La dosis máxima permitida fue de 450 mg/día. Durante la segunda fase del estudio, la dosis de trazodona se mantenía con la última dosis prescrita en la primera fase, a menos que aparecieran efectos secundarios que pudieran estar potencialmente derivados de la asociación de ambos fármacos (por ejemplo somnolencia), en cuyo caso, sí se permitía la reducción de dosis del mismo.

Los datos fueron recogidos entre los meses de abril de 2008 y junio de 2009. El cronograma del estudio fue el siguiente:

- VISITA INICIAL (SEMANA -4)

Se informaba de los objetivos del estudio, de la normativa básica del seguimiento de las consultas y recogida de datos.

Una vez que el paciente se mostraba interesado y firmaba el consentimiento informado, se recogía su historia clínica de forma detallada, confirmando que cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Se programaba la retirada de forma paulatina de todos los fármacos que estuviera recibiendo para el tratamiento de su fibromialgia. Durante este tiempo, se permitía el uso de benzodiazepinas y/o de analgésicos de forma condicional.

- VISITA BASAL (SEMANA 0): Se realizó exploración de los puntos gatillo y se administraron las siguientes escalas:

- Cuestionario de impacto de fibromialgia (FIQ)
- Índice de calidad de sueño de Pittsburgh (PSQI)
- Inventario breve de dolor (BPI)
- Inventario de depresión de Beck (BDI)
- Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS)
- Cuestionario de calidad de vida SF-36
- Escala de impresión clínica global de severidad de la enfermedad, del médico (CGIs)

Se iniciaba tratamiento con trazodona a dosis de 25 mg

- VISITAS DE LAS SEMANAS 2 Y 4: Se valoraban las reacciones adversas, y se ajustaba la dosis en función también de la eficacia.

- VISITA DE LA SEMANA 6: Se realizaba ajuste de dosis valorando la tolerabilidad. Se administraban los siguientes tests: FIQ, PSQI y BPI.

- VISITAS DE LAS SEMANAS 8 Y 10: Se valoraban las reacciones adversas, y se ajustaba la dosis en función también de la eficacia.

- VISITA DE LA SEMANA 12: Se realizaba una nueva exploración clínica, se valoraban reacciones adversas y tolerabilidad y se fijaba la dosis definitiva de trazodona, que se mantendría estable desde ese momento. Se aplicaban todos los tests. Se valoraban los criterios de inclusión en la segunda fase y en caso afirmativo, se iniciaba la prescripción de pregabalina a dosis de 75 mg/día.

- VISITAS DE LAS SEMANAS 14 Y 16: se realizaba el ajuste de dosis y se valoraba la tolerabilidad.

- VISITA DE LA SEMANA 18: se realizaba ajuste de dosis, valoración de la tolerabilidad y se administraban los siguientes tests: FIQ, PSQI y BPI.

- VISITAS DE LAS SEMANAS 20 Y 22: se realizaba el ajuste de dosis y se valoraba la tolerabilidad.

- VISITA DE LA SEMANA 24: correspondía con la última visita del estudio, se valoraba tolerabilidad, se realizaba nueva exploración física y se administraban todas las escalas.

Parámetros	s-4	s0	s2	s4	s6	s8	s10	s12	s14	s16	s18	s20	s22	s24
criterios inclusión	X							X						
consentimiento informado	X							X						
FIQ		X			X			X			X			X
PSQI		X			X			X			X			X
IBD		X			X			X			X			X
BDI		X			X			X			X			X
HADS		X			X			X			X			X
SF-36		X						X						X
CGIs (médico)		X			X			X			X			X
PGI (mejoría)					X			X			X			X
Trazodona (ajuste dosis)		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Pregabalina (ajuste dosis)								X	X	X	X	X	X	
Reacciones adversas			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hoja final evaluación														X ¹

1: y siempre que se abandone prematuramente el estudio

3.4. ANÁLISIS DE DATOS

- **Datos basales**: A los datos demográficos y clínicos se les aplicaron métodos de estadística descriptiva. Usando la totalidad de la muestra se calcularon la media, la desviación típica, las frecuencias y los porcentajes de los diferentes datos, tanto los cuantitativos como los cualitativos.

- **Efectividad**: La evaluación de los datos se llevó a cabo aplicando un análisis de efectividad "por intención de tratar"; según este método, en caso de abandono, se arrastra como dato final a evaluar, la última observación obtenida del paciente (sistema LOCF: Last Observation Carried Forward). Esto se llevaba a cabo en aquellos casos en los que se dispusiera de al menos una visita posterior a la basal.

La variable de valoración principal fue el cambio en la puntuación desde el registro basal al final, en la puntuación del cuestionario FIQ; también se analizaron individualmente los cambios en los diferentes ítems de éste cuestionario. Las variables de valoración secundarias fueron las diferencias en las puntuaciones iniciales y finales del PSQI, el BPI, el BDI, el HADS, el SF-36, así como los cambios registrados en la PGI y la CGI.

Para el análisis estadístico y la elaboración de gráficas se empleó el programa GraphPad Prism versión 5.00 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA: <http://www.graphpad.com>). En primer lugar se analizaron todas las variables para trazodona, tanto por ITT como de los pacientes que realmente completaron la primera fase. Posteriormente, dado que el número de pacientes que comenzaron pregabalina era sensiblemente distinto al de trazodona, se analizó separadamente pregabalina, de la misma forma que se hizo con la primera fase.

- Se utilizó el análisis de la varianza de medidas repetidas (ANOVA) para analizar la evolución a lo largo del seguimiento, de los tests aplicados en tres ocasiones durante la fase que se analizaba.
- Se utilizó el test de *t de Student* para valorar los cambios en las puntuaciones de las escalas aplicadas en la visita basal y última visita.
- Como medida del cambio medio entre las puntuaciones previas y las finales, se halló el tamaño del efecto, que se calcula dividiendo la diferencia de las medias (inicial y final) entre la desviación estándar basal (*Kazis y cols, 1989*).
- Para el análisis de la PGI y la CGI se utilizó estadística descriptiva.

- **Tolerabilidad**: Se analizó mediante estadística descriptiva, mediante el cálculo de frecuencias, porcentajes, medias y desviaciones estándar referidas a la totalidad inicial de la muestra.

Resultados

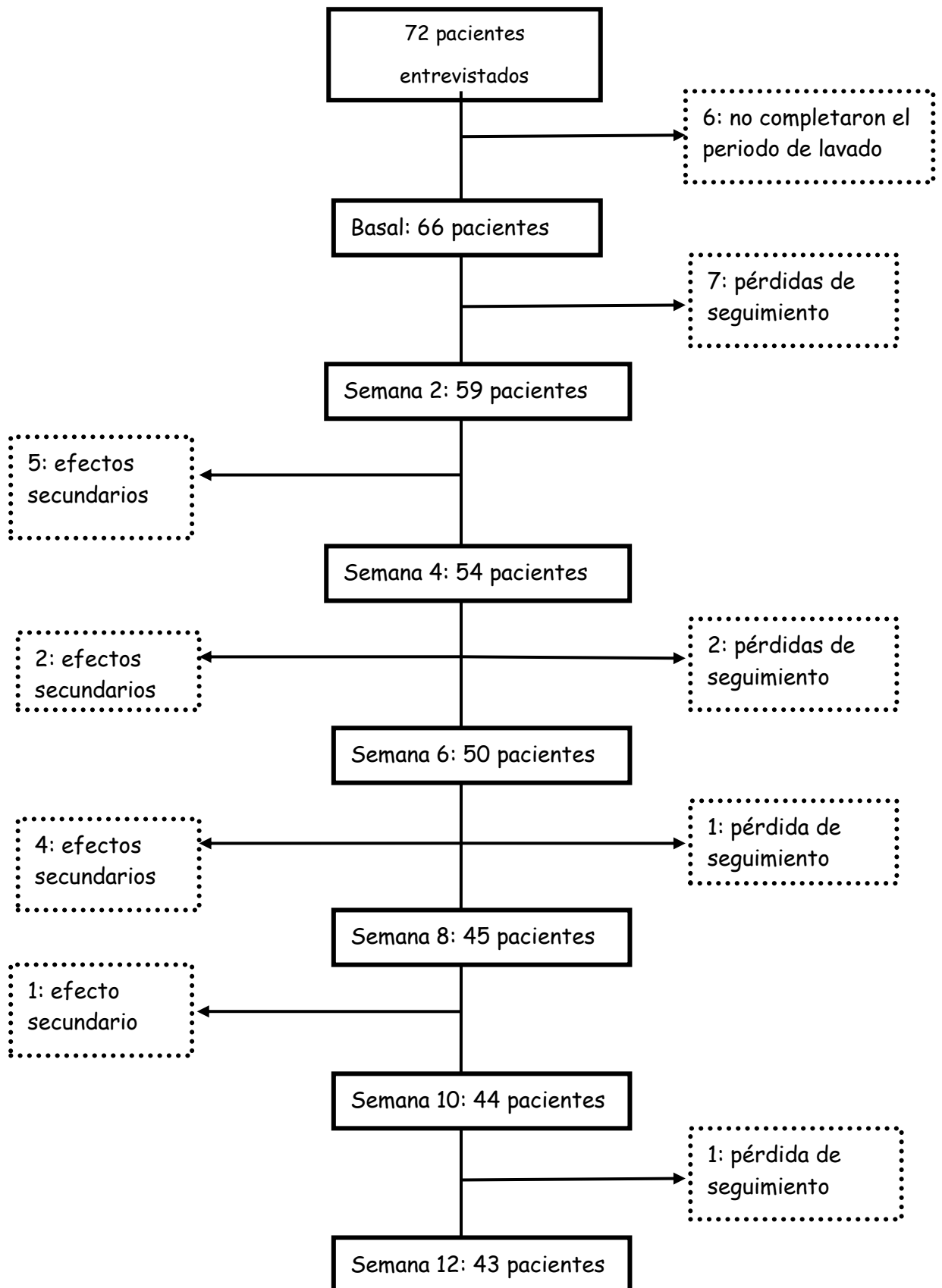
4. RESULTADOS

4.1. PRIMERA FASE: TRAZODONA

4.1.1. PACIENTES: DISPOSICIÓN, DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se entrevistaron 72 pacientes en la primera visita, de los cuales llegaron 66 a la visita basal, como podemos ver en la Figura 1. La segunda semana, que suponía el primer registro postbasal, la completaron 59 pacientes, que son los que componen la muestra a analizar por ITT. Finalizaron las 12 semanas de seguimiento con trazodona 43 pacientes.

Figura 1: Evolución de la muestra de pacientes.



Los datos demográficos y clínicos de los pacientes que llegaron al registro basal, se presentan a continuación en la tabla 1

Tabla 1: Datos demográficos y clínicos

Sexo (mujer/hombre)	61/5
Edad (rango en años)	22-70
(media \pm D.E.)	48,4 \pm 9,67
Peso (rango en kg)	40,0 - 105,0
(media \pm D.E.)	68,9 \pm 13,2
Talla (rango en ms)	1,45-1,85
(media \pm D.E.)	1,59 \pm 0,07
Nº de puntos sensibles iniciales (rango)	10-18
(media \pm DE)	17,71 \pm 1,06
Tiempo desde el diagnóstico (rango en años)	0,0 - 20,0
(media \pm D.E.)	3,6 \pm 3,7
Tiempo desde inicio de los síntomas (rango en años)	1-38
(media \pm D.E.)	11,5 \pm 9,8
Comorbilidad	N (%)
Disfunción craneomandibular	51 (77,3)
Migraña	32 (48,5)
Trastorno ansioso-depresivo	20 (30,3)
Colon irritable	18 (27,3)
Disfunción tiroidea	6 (9,1)
Síndrome de fatiga crónica	3 (4,5)
Otras	56 (84,8)

El intervalo que corresponde al tiempo desde el diagnóstico recoge el 0 como el valor mínimo y esto es porque algunos pacientes venían sin un diagnóstico realizado y se realizaba por el médico durante la entrevista, siempre que cumplierse los criterios diagnósticos y no existiera duda en cuanto a otros posibles diagnósticos diferenciales.

Como vemos, existe una alta comorbilidad en nuestros pacientes con FM, tal y como se encuentra descrito en la literatura. El 66,7% de los pacientes presentaban tres o más patologías concomitantes con la FM, mientras que solo el 1,5 % no presentaba ninguna.

En cuanto a los tratamientos farmacológicos previos, encontramos que un 53,0% de los pacientes tomaban 3 o más fármacos para el tratamiento de su FM, los cuales incluían en algunos casos más de un AINE y más de una benzodiazepina; mientras que el 7,6% no tomaba ningún fármaco y el 16,6% tomaba sólo uno.

Los datos detallados de los fármacos, se exponen a continuación en la Tabla 2

Tabla 2: Fármacos previos para el tratamiento de la FM.

FÁRMACO	N (%)
ANALGÉSICOS	60 (90,9)
Paracetamol	35 (53,0)
Tramadol	19 (28,8)
Metamizol	7 (10,6)
Ibuprofeno	24 (36,4)
Otros AINE	17 (25,7)
ANTIDEPRESIVOS	26 (39,4)
Amitriptilina	7 (10,6)
Venlafaxina	5 (7,6)
ISRS	7 (10,6)
Otros	7 (10,6)
ANTIEPILÉPTICOS	4 (6,1)
Gabapentina	2 (3,0)
Pregabalina	1 (1,5)
Topiramato	1 (1,5)
BENZODIAZEPINAS	34 (51,5)
Alprazolam	8 (12,1)
Diazepam	8 (12,1)
Otras	22 (33,3)
TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS PREVIOS	8 (12,1)
Tai Chi	2 (3,0)
Natación	4 (6,1)
Ozonoterapia	1 (1,5)
Yoga	2 (3,0)
Fisioterapia	1 (1,5)
Otros	1 (1,5)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos, ISRS: antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

En cuanto a las características clínicas basales de los pacientes, las vemos resumidas a continuación en la Tabla 3

Tabla 3. Características clínicas basales de los pacientes:

TEST	RANGO	MEDIA \pm DE
FIQ	38 - 97	77,5 \pm 13,4
BPI SEVERIDAD	2,8 - 10	7,5 \pm 1,6
BPI INTERFERENCIA	1,9 - 10	8,42 \pm 1,7
PITTSBURGH	10 - 21	16,2 \pm 3,3
BECK	10 - 56	28,0 \pm 10,7
HADS-ANSIEDAD	2-20	13,8 \pm 4,2
HADS-DEPRESIÓN	1-21	12,4 \pm 4,9
SF-36-COMPONENTE FÍSICO	19,6-39,32	27,3 \pm 4,1
SF-36 COMPONENTE MENTAL	11,3-58,0	28,0 \pm 11,5

La dosis inicial de trazodona fue de 25 mg al día, administrada a la hora de la cena y la dosis final osciló desde los 50 a los 300 mg diarios (200 mg \pm 70).

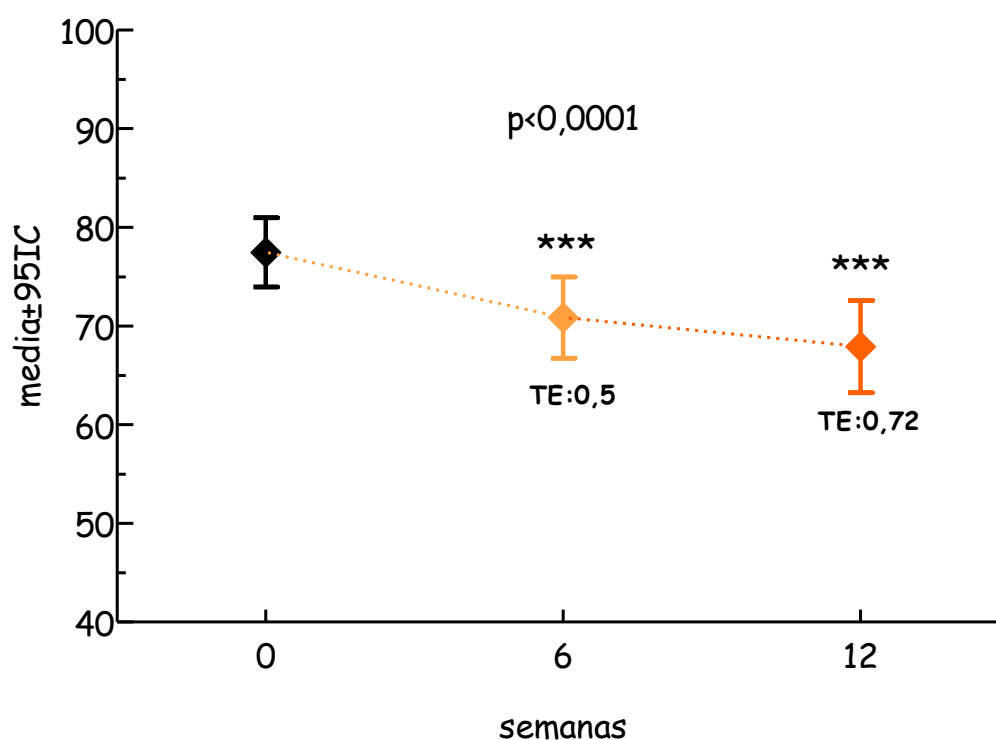
4.1.2. EVOLUCIÓN: EFICACIA

4.1.2.1. CUESTIONARIO DE IMPACTO DE LA FIBROMIALGIA (FIQ)

Como podemos ver en la Figura 2, la puntuación total del FIQ disminuye de forma estadísticamente significativa tanto en la semana 6 como en la semana 12, pasando de una media de 77,5 \pm 13,4 a 70,8 \pm 15,8 y por último a 67,9 \pm 17,9, con un tamaño del efecto de mediano y grande respectivamente.

A pesar de no hallar una relación lineal entre la dosis de trazodona y la mejoría del FIQ, encontramos que los pacientes que recibían dosis de trazodona superiores a 200 mg/día mejoraron significativamente más que aquellos que recibían dosis de 100 mg o menos (diferencia entre la media de la puntuación total del FIQ en la semana 12 y la basal de $11,6 \pm 2,7$ para dosis superiores a 200 mg/día y de $4,1 \pm 1,9$ para dosis de 100 mg o menos, $p=0,029$).

Figura 2: Puntuación media del Cuestionario de Impacto de Fibromialgia



*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, y ***: $p < 0,001$ en relación con la basal

TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes.

En cuanto a las subescalas del FIQ, hubo una disminución estadísticamente significativa en todas, con tamaños del efecto moderados y grandes en fatiga, cansancio matutino, rigidez y ansiedad (Tabla 4).

Tabla 4: Efectos de la trazodona en el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (media \pm desviación típica y tamaño del efecto).

	basal	semana 6	semana 12	P
Trabajo	8,15 \pm 1.6	7,42 \pm 2,0**	7,43 \pm 2,1**	=0,0014
TE		0,46	0,45	
Dolor	8,26 \pm 1.7	7,78 \pm 1,7*	7,46 \pm 1,9***	=0,0007
TE		0,28	0,47	
Fatiga	8,75 \pm 1.4	8,09 \pm 2,1*	8,03 \pm 2,1*	=0,014
TE		0,47	0,51	
Cansancio matutino	8,86 \pm 1.4	7,78 \pm 2,4**	7,72 \pm 2,6**	=0,0005
TE		0,77	0,81	
Rigidez	8,04 \pm 2.0	7,12 \pm 2,8**	6,94 \pm 2,8***	=0,0006
TE		0,46	0,55	
Ansiedad	8,15 \pm 1.9	7,44 \pm 2,7*	7,04 \pm 2,7***	=0,001
TE		0,37	0,58	
Depresión	7,94 \pm 2.5	6,98 \pm 2,9**	7,06 \pm 3,0**	=0,0027
TE		0,38	0,35	

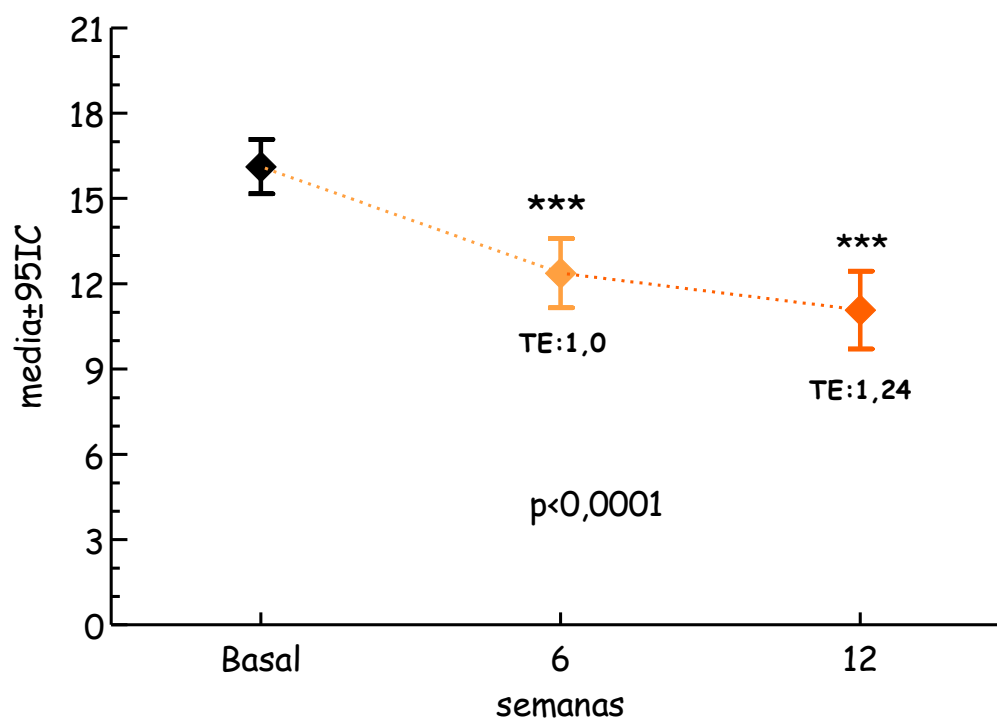
*:p<0,05, **:p<0,01, y ***:p<0,001 respecto al valor basal

TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes.

4.1.2.2. ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH (PSQI)

Al analizar el cuestionario de calidad del sueño, encontramos que la trazodona fue altamente efectiva en la mejoría del mismo, disminuyendo la puntuación media de $16,2 \pm 3,3$ a $12,9 \pm 4,1$ en la semana 6 y a $12,1 \pm 5$ en la semana 12, como vemos en la Figura 3. Los tamaños del efecto fueron grandes en ambas ocasiones. No encontramos relación entre la disminución de la puntuación del PSQI con la dosis de trazodona.

Figura 3. Puntuación media del cuestionario de Pittsburgh.



*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, y *** : $p < 0,001$ en relación con la basal
TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes.

Al analizar las subescalas que componen el Pittsburgh, encontramos una mejoría significativa de todos los parámetros en todas las mediciones, con efectos grandes en la calidad, duración y eficacia del mismo (Tabla 5).

Tabla 5: Componentes del Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh.

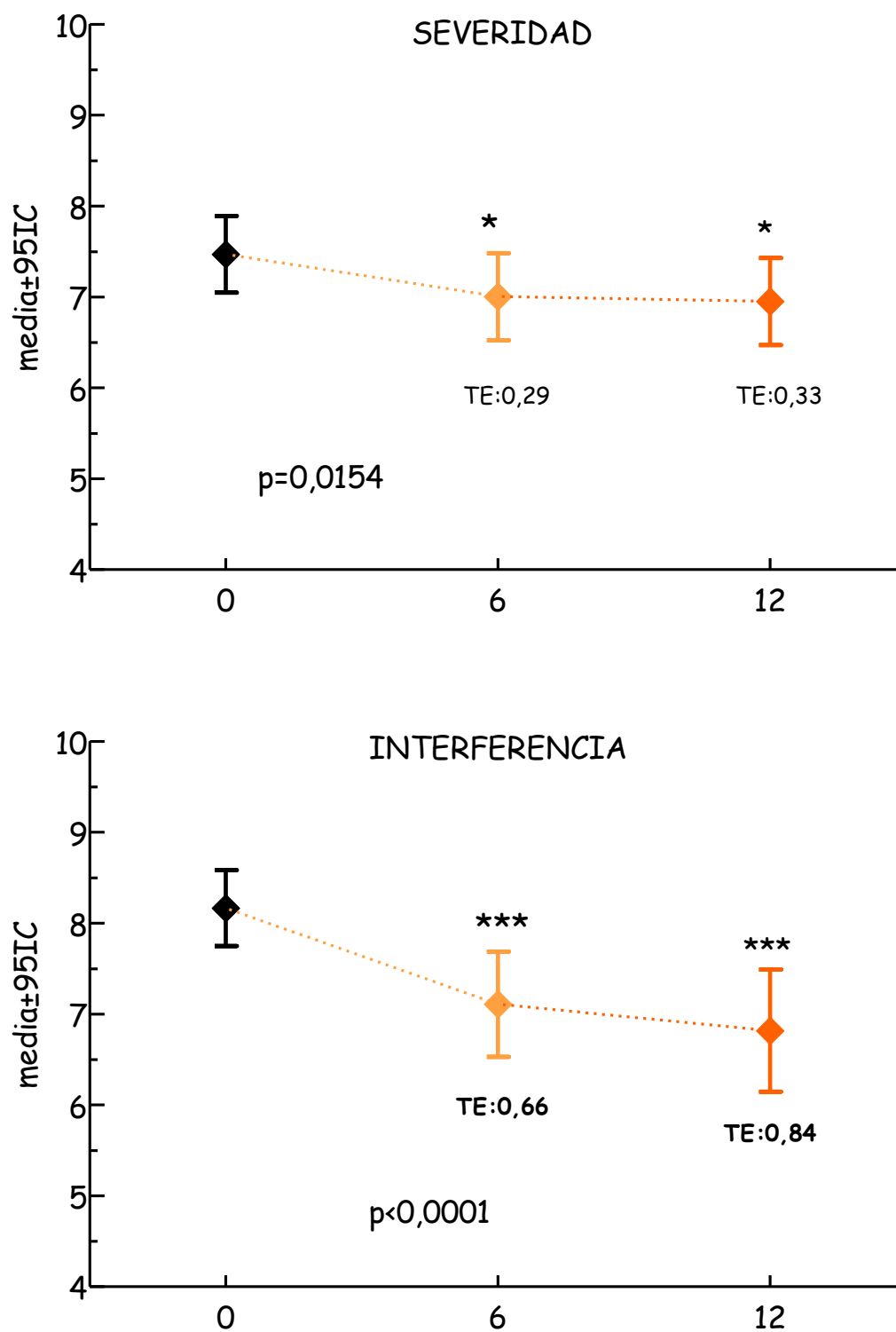
	basal	semana 6	semana 12	P
Calidad del sueño	3,58±0,5	1,78±0,9***	1,64±0,9***	<0,0001
TE		3,6	3,88	
Latencia del sueño	2,49±0,8	2,2±0,9**	1,9±1,1***	<0,0001
TE		0,36	0,73	
Duración del sueño	2,58±0,6	1,98±1,0***	1,75±1,1***	<0,0001
TE		1,00	1,38	
Eficacia del sueño	2,68±0,7	2,03±1,2***	1,59±2,2***	<0,0001
TE		0,93	1,56	
Perturbación del sueño	2,36±0,5	2,07±0,6**	2,02±0,7***	=0,0001
TE		0,58	0,68	
Medicación hipnótica	1,42±1,5	0,97±1,4*	0,73±1,2**	=0,0033
TE		0,30	0,46	
Disfunción diurna	2,32±0,8	2,02±0,9**	1,98±0,9**	=0,0013
TE		0,38	0,42	

*: $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$, y *** : $p < 0,001$ en relación con la basal
TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes.

4.1.2.3. INVENTARIO BREVE DE DOLOR (BPI)

En cuanto al dolor, no encontramos que la trazodona mejorara de forma significativa la intensidad del dolor, aunque sí encontramos una mejoría estadísticamente significativa en cuanto a la interferencia del mismo en las actividades de la vida diaria, con un tamaño del efecto moderado y grande en las semanas 6 y 12 respectivamente (Figura 4).

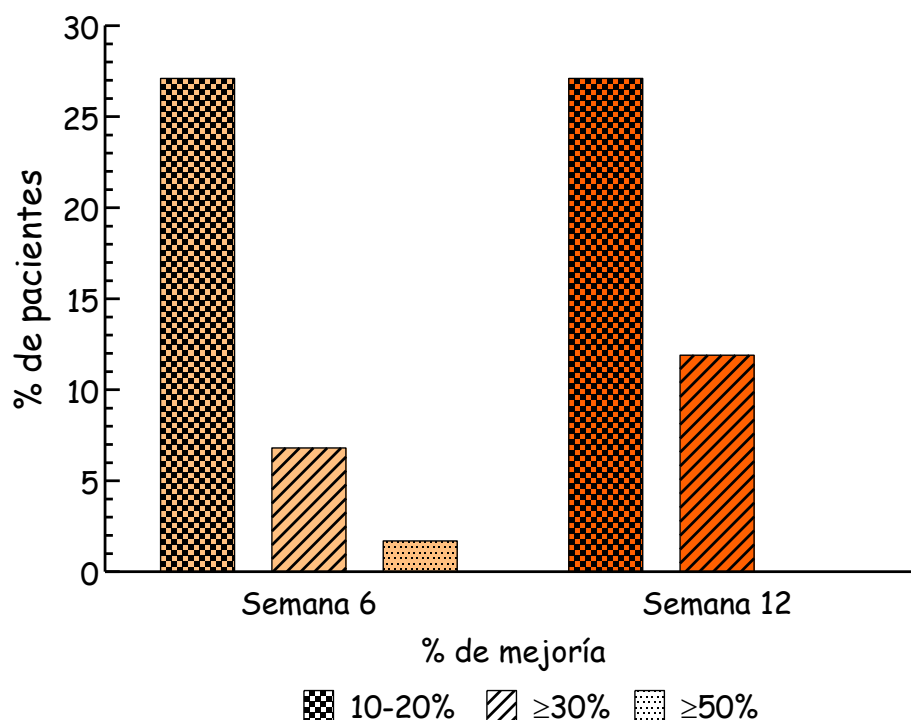
Figura 4: Inventario breve de dolor (BPI)



*: $p<0,05$, ** : $p<0,01$, y *** : $p<0,001$ en relación con la basal
 TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes.

Un análisis por respondedores de la subescala de severidad media del BPI fue realizado de acuerdo con los criterios IMMPACT, considerando una disminución del dolor mínimamente importante a una disminución de la puntuación de un 10 a un 20%, una disminución del dolor moderadamente importante aquella en la que la puntuación disminuye al menos un 30% y una disminución del dolor sustancial aquella en la que la puntuación del dolor cae un 50% o más (Dworkin y cols, 2008)-22-E2. Como se muestra en la Figura 5, de los 59 pacientes que componían la muestra ITT, 16 (27,1%) de ellos mostraron una disminución mínimamente importante de la puntuación del dolor en la semana 6 y el mismo número de pacientes en la semana 12. Una disminución moderadamente importante del dolor fue manifestada por 4 (6,8%) y 7 (11,9%) pacientes en las semanas 6 y 12 respectivamente, mientras que solo 1 (1,7%) paciente mostró una disminución sustancialmente importante en la semana 6 que no se mantuvo en la semana 12. (Figura 5).

Figura 5: Análisis del BPI de severidad por respondedores.



Al analizar las subescalas que componen el BPI de interferencia, encontramos una mejoría significativa en todas las subescalas, con tamaños del efecto moderados excepto en las relaciones que presentó un tamaño del efecto leve y el sueño que presentó un tamaño del efecto grande (Tabla 6).

Tabla 6: Subescalas del Inventario Breve de Dolor (BPI):

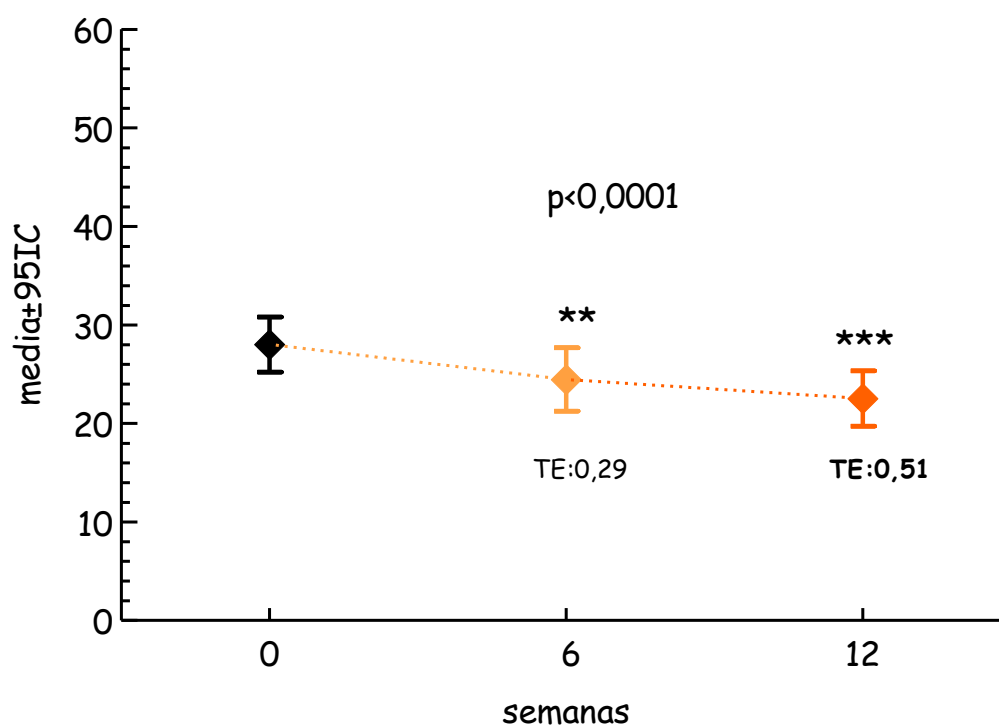
	basal	semana 6	semana 12	P
BPI: actividad	8,42±1,7	7,36±2,3***	7,48±2,3**	=0,0007
TE		0,62	0,55	
BPI: humor	8,29±2,1	7,54±2,7*	7,19±3,0**	=0,0027
TE		0,36	0,52	
BPI: caminar	8,12±1,8	7,12±2,6**	7,03±2,8***	=0,0005
TE		0,56	0,61	
BPI: trabajo	8,39±1,5	7,54±2,3**	7,49±2,7**	=0,0017
TE		0,57	0,6	
BPI: relaciones	7,32±2,6	6,36±3,2*	6,20±3,3**	=0,0094
TE		0,37	0,43	
BPI: sueño	8,71±1,8	7,00±3,1***	5,85±3,4***	<0,0001
TE		0,95	1,59	
BPI: disfrutar	8,41±2,2	7,36±2,9**	6,73±3,1***	<0,0001
TE		0,48	0,76	

*: $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$, y *** : $p < 0,001$ en relación con la basal
TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes.

4.1.2.4. INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (BDI)

La severidad de la depresión disminuyó de forma estadísticamente significativa, pasando la puntuación de $28 \pm 10,7$ a $24,9 \pm 12,3$ en la semana 6 y a $22,5 \pm 10,7$ en la semana 12, con un tamaño del efecto moderado en la semana 12 (Figura 6).

Figura 6: Inventario de depresión de Beck.



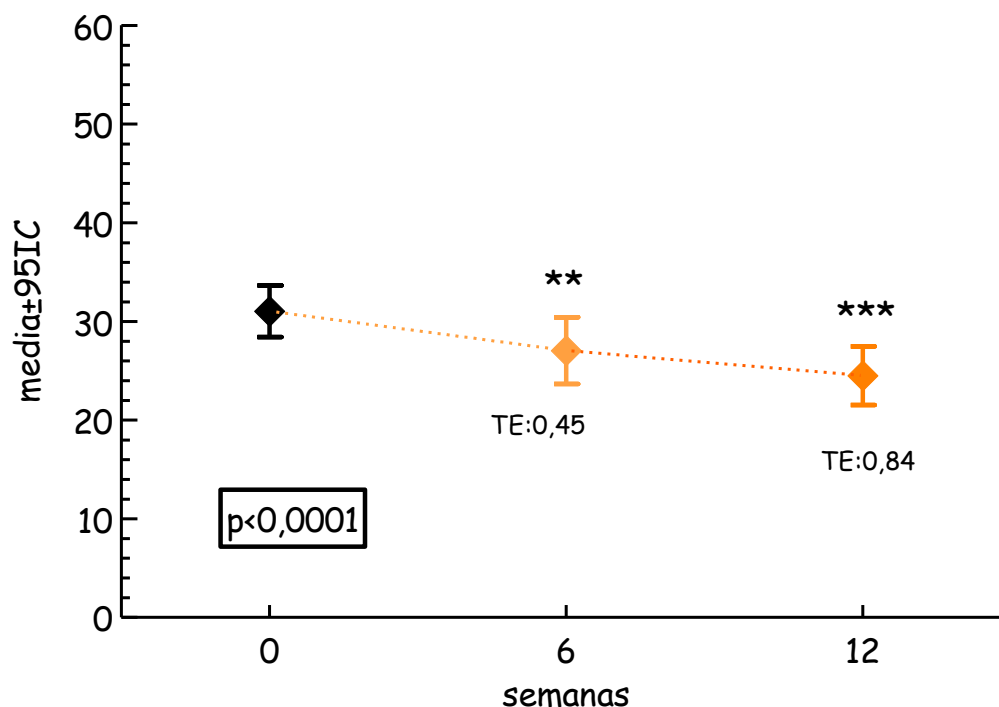
*: $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$, y *** : $p < 0,001$ en relación con la basal
TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes.

No obstante, el efecto de la trazodona fue superior en aquellos pacientes que presentaban niveles de depresión clínicamente relevantes (aquellos con puntuación por encima de 18, $n=41$), pasando de una media de $31 \pm 9,2$ a $26,9 \pm 12,0$ en la semana 6 y a $23,3 \pm 10,1$ en la semana 12, con un tamaño del efecto grande en la semana 12, como vemos en la Figura 7.

Similarmente a lo que pasaba con el FIQ, las diferencias entre la puntuación total del BDI en la semana 12 y la basal fueron significativamente mayores en aquellos

pacientes que recibían dosis de trazodona superiores a 200 mg/día, respecto a aquellos que tomaban menos de 100 mg/día (diferencia de las medias de $8,3 \pm 2,2$ y de $2,1 \pm 0,9$ respectivamente, $p=0,015$).

Figura 7: Inventario de depresión de Beck, pacientes con puntuación >18 .



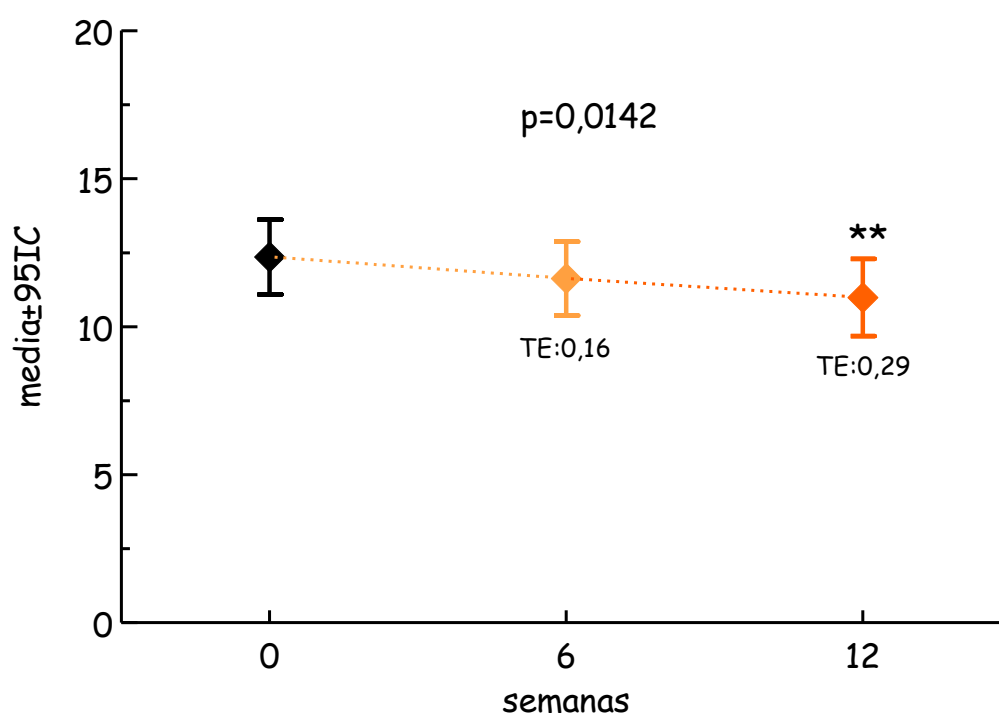
*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, y ***: $p < 0,001$ en relación con la basal
TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes.

Un análisis por respondedores del inventario de depresión de Beck fue realizado de acuerdo con los criterios IMMPACT, considerando un cambio clínicamente relevante a una disminución de la puntuación de al menos 5 puntos (*Dworkin y cols, 2008*). Encontramos que de los 59 pacientes que componían la muestra ITT, 19 (32,0%) mostraron un cambio clínico relevante en la semana 6 y 27 (45,7%) en la semana 12.

4.1.2.5. ESCALA HOSPITALARIA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN (HADS)

La valoración de la depresión muestra nuevamente cómo se produjo una mejoría de los síntomas que fue estadísticamente significativa en la semana 12, pasando de una puntuación de $12,4 \pm 4,9$ a $11,6 \pm 4,8$ en la semana 6 y a $11,0 \pm 5,0$ en la semana 12, si bien el tamaño del efecto fue pequeño (Figura 8).

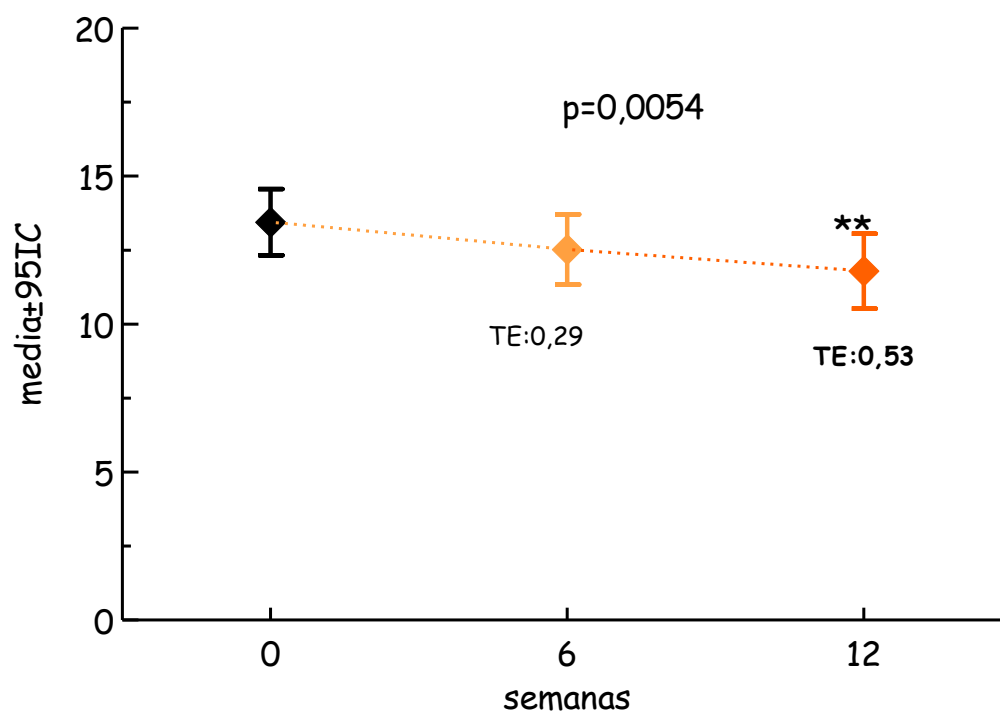
Figura 8: Escala Hospitalaria de Depresión (HADS-D)



*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, y *** : $p < 0,001$ en relación con la basal
TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes.

Esta mejoría vuelve a ser más notable en aquellos pacientes que mostraban una puntuación basal >7 (puntuación a partir de la cual es indicativa de sintomatología depresiva clínicamente significativa) ($n=43$) que pasan de tener una puntuación basal de $13,6 \pm 3,8$ a $12,5 \pm 4,2$ en la semana 6 y a $11,6 \pm 4,5$ en la semana 12, con un tamaño del efecto moderado en la semana 12, como muestra la Figura 9.

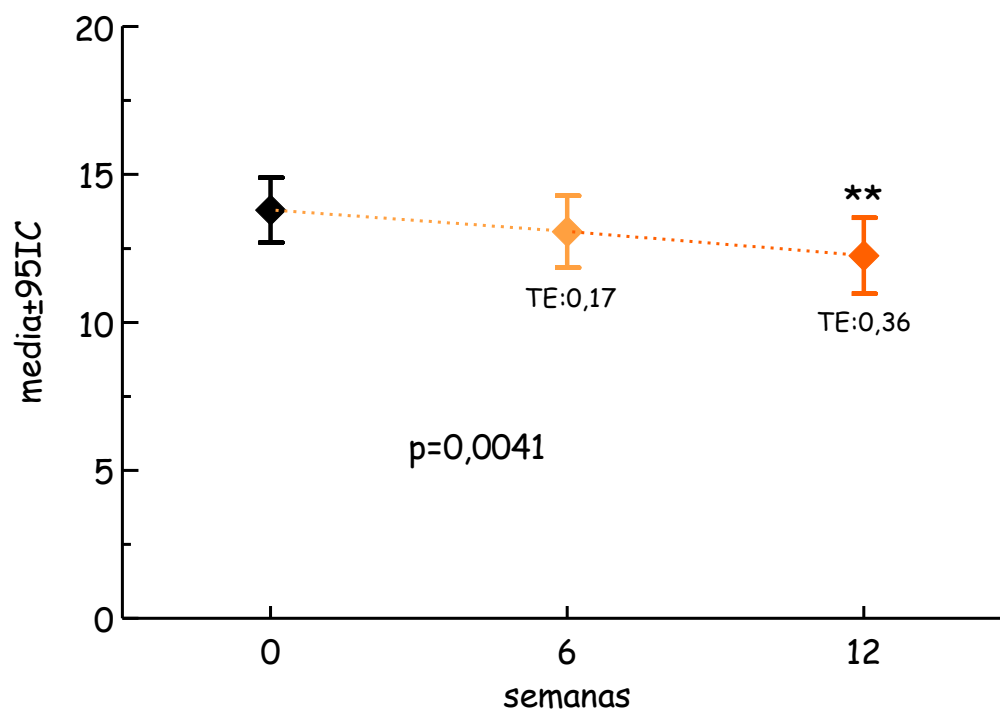
Figura 9. Escala Hospitalaria de Depresión, pacientes con puntuación >7.



*: $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$, y *** : $p < 0,001$ en relación con la basal
 TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes.

En cuanto a la valoración de la ansiedad, también encontramos una mejoría estadísticamente significativa en la semana 12, con una puntuación basal de $13,8 \pm 4,2$, que disminuye a $13,1 \pm 4,7$ en la semana 6 y a $12,3 \pm 4,9$ en la semana 12 y con un tamaño del efecto que fue pequeño en la semana 12 (Figura 10).

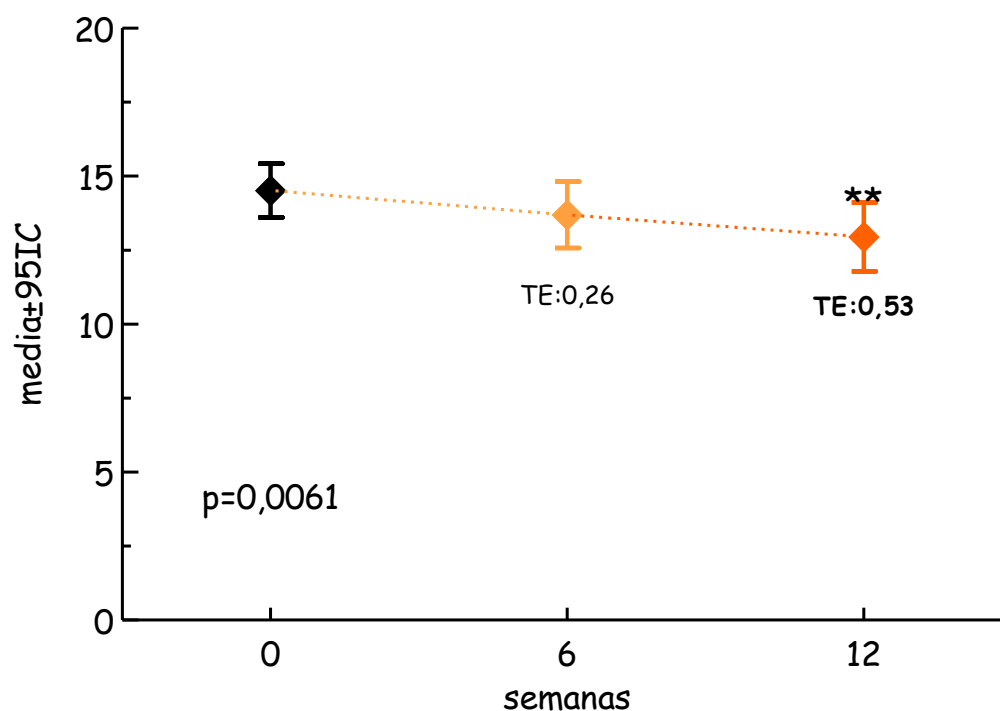
Figura 10. Escala Hospitalaria de Ansiedad (HADS-A)



*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, y *** : $p < 0,001$ en relación con la basal
 TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes.

Pero al igual que con la depresión si valoramos a los pacientes con niveles basales de ansiedad con puntuación > 7 (puntuación a partir de la cual es indicativa de sintomatología ansiosa de mediana intensidad) ($n=47$), encontramos una mayor mejoría, con una puntuación basal de $14,5 \pm 3,4$, que disminuye a $13,6 \pm 4,3$ en la semana 6 y a $12,7 \pm 4,4$ en la semana 12, con un tamaño del efecto moderado en la semana 12 (Figura 11).

Figura 11. Escala Hospitalaria de Ansiedad, pacientes con puntuación >7.

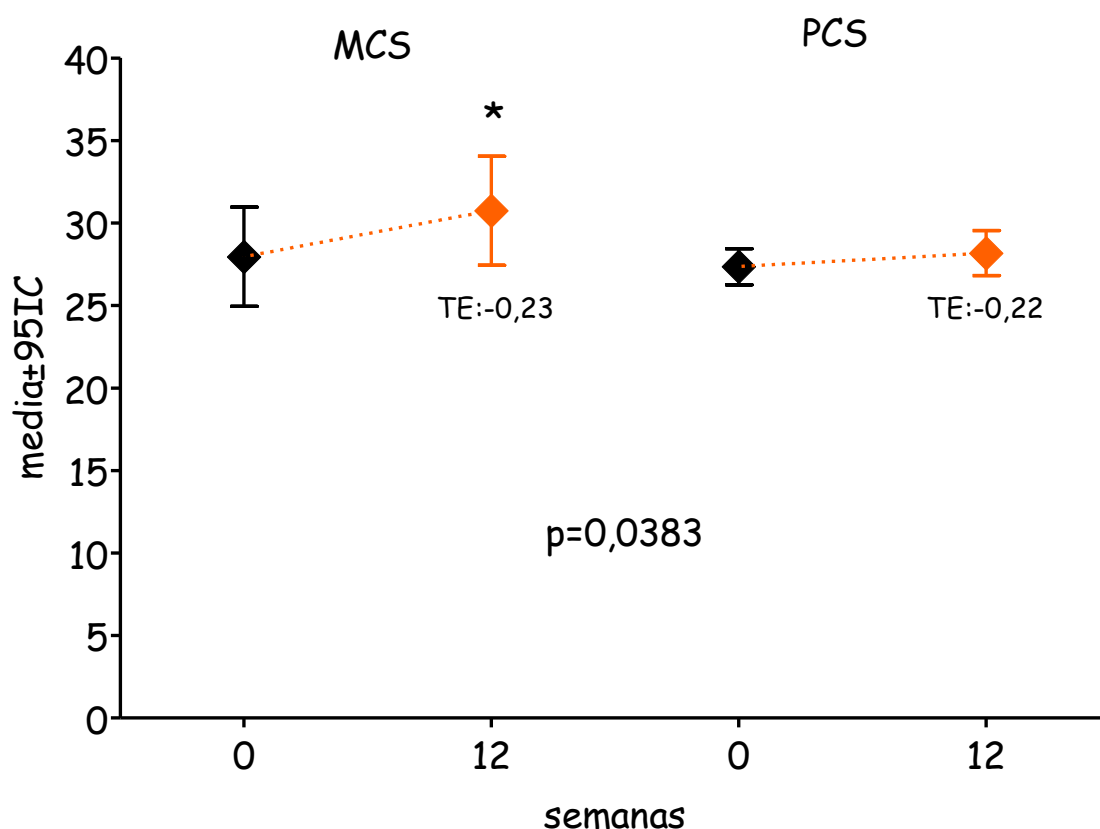


*: $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$, y *** : $p < 0,001$ en relación con la basal
 TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes.

4.1.2.6. CUESTIONARIO SF-36

En cuanto a la valoración de la calidad de vida, encontramos una mejoría estadísticamente significativa en el componente mental (MCS), con un aumento en la puntuación de $28 \pm 11,5$ a $30,7 \pm 12,5$, mientras que el discreto aumento que experimenta el componente físico (PCS) de $27,3 \pm 4,1$ a $28,2 \pm 5,2$ no resulta estadísticamente significativo. El tamaño del efecto en ambos casos fue pequeño (Figura 12).

Figura 12. Componente mental (MCS) y físico (PCS) del cuestionario SF-36.



*: $p < 0,05$, ** : $p < 0,01$, y *** : $p < 0,001$ en relación con la basal
 TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes.

Entre los dominios del SF-36, encontramos una mejoría significativa en el dolor corporal, la vitalidad y la salud mental, con tamaños del efecto pequeños para los dos últimos y moderado para el dolor corporal, como muestra la Tabla 7.

Tabla 7. Puntuación de los diferentes componentes del SF-36

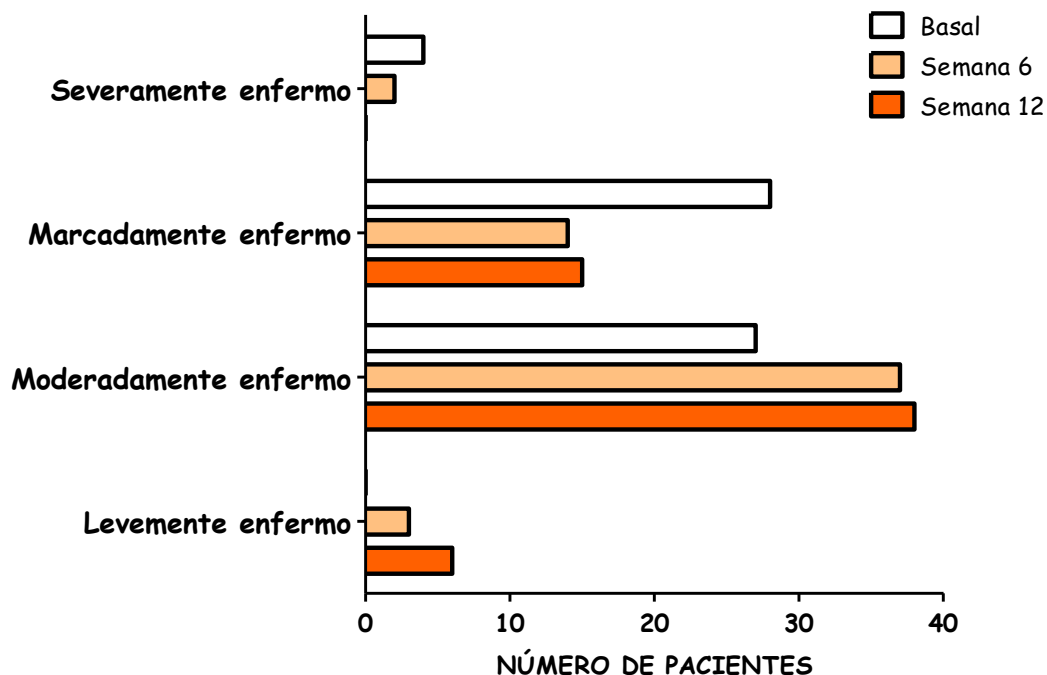
	Basal	Semana 12	P
Función física	28,5±19,3	30,5 ±18,2	=0,3402
TE		-0,10	
Rol físico	2,3±11,9	8,1±24,2	=0,0864
TE		-0.49	
Dolor corporal	11,4±14,6	19,9±20,3**	=0,0022
TE		-0,58	
Salud general	27,3±18,4	28,7±18,9	=0,6105
TE		-0,07	
Vitalidad	13,5±13,7	20,2±22,0*	=0,0173
TE		-0,49	
Función social	32,9±27,7	41,0±29,4	=0,0750
TE		-0,29	
Rol emocional	19,4±31,9	24,8±39,2	=0,3413
TE		-0,17	
Salud Mental	30,8±22,3	38,7±22,2**	=0,0093
TE		-0,35	

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, y *** : $p < 0,001$ en relación con la basal
TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes.

4.1.2.7. ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD (CGIs)

Como vemos en la Figura 13, encontramos una mejoría en la sensación de enfermedad según los pacientes, que fue estadísticamente significativa ($p=0,0056$). Mientras que de forma basal, ningún paciente se encontraba levemente enfermo y la mayoría se encontraban marcadamente enfermos, en la semana 12, ningún paciente se encontraba severamente enfermo y la mayoría se encontraban moderadamente enfermos.

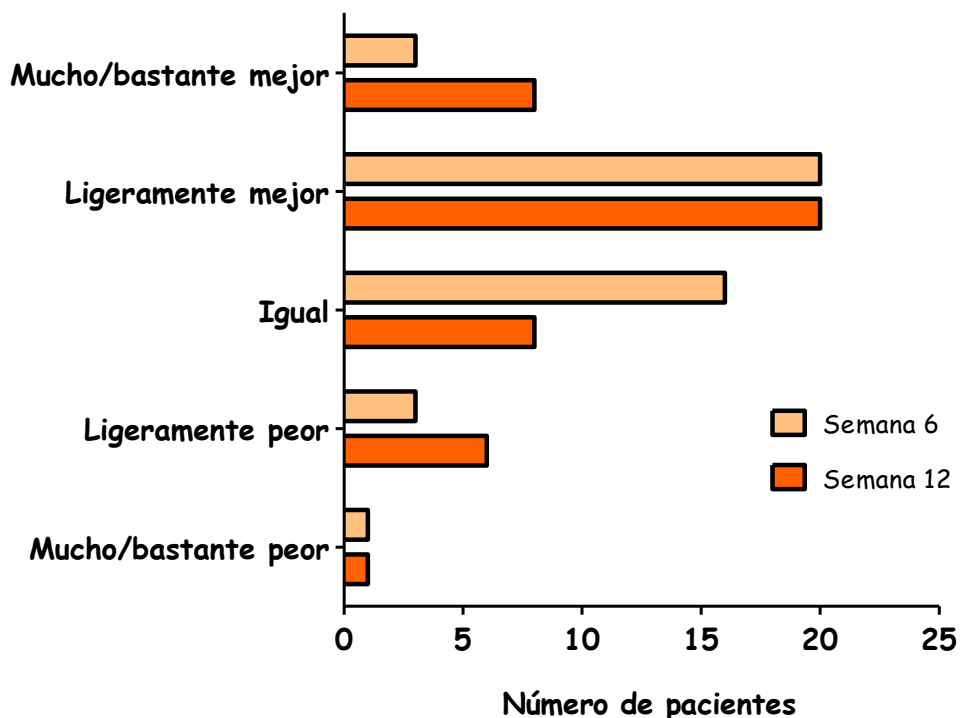
Figura 13. Escala de Impresión Clínica Global de Severidad (CGIs)



4.1.2.8. ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE MEJORÍA DE LA ENFERMEDAD, EVALUADA POR EL PACIENTE (PGI)

Como podemos apreciar en la Figura 14, de los 43 pacientes que terminaron el estudio, el 18,6% refirieron estar mucho o bastante mejor y el 46,5% refirieron estar ligeramente mejor. No obstante a pesar de observar una tendencia de los pacientes a la mejoría, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,2037$).

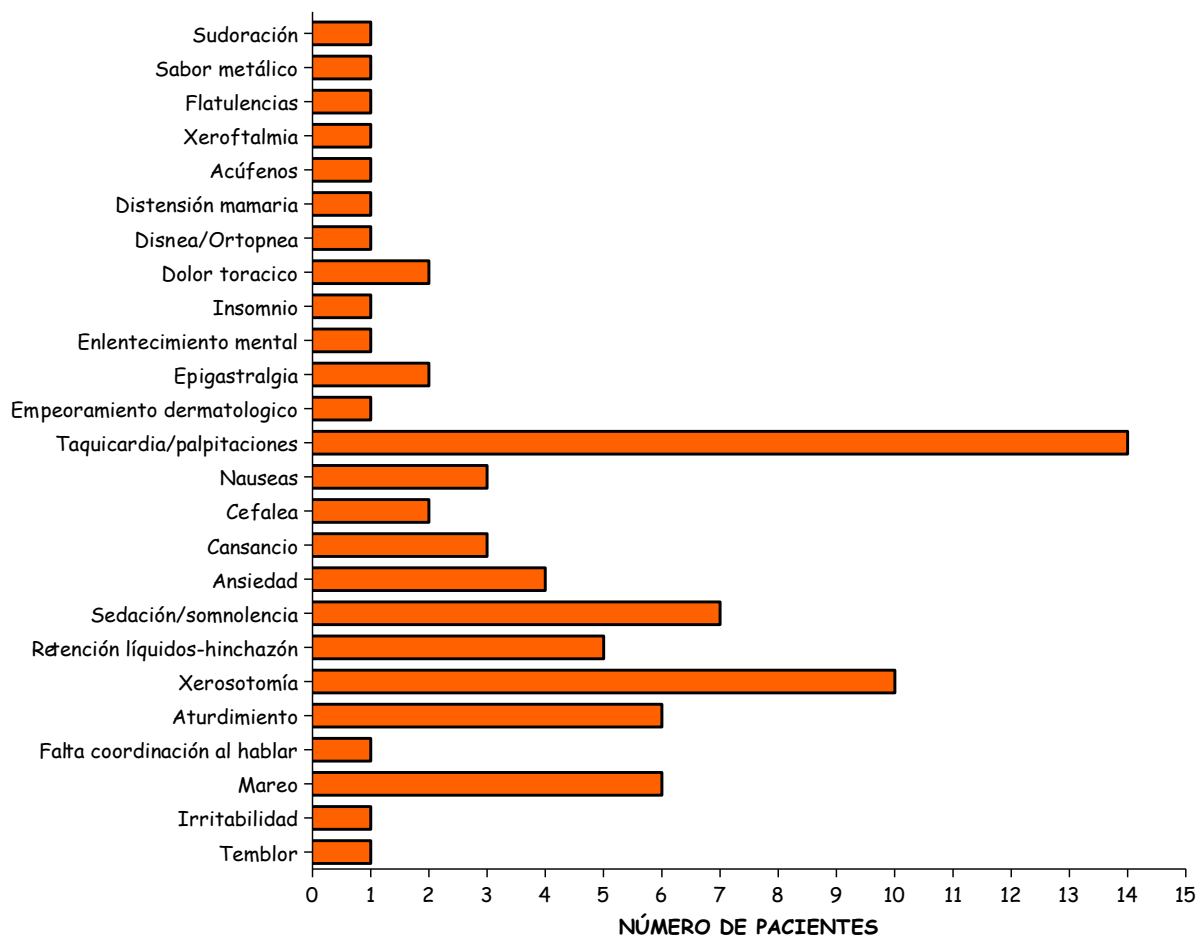
Figura 14. Escala de Impresión Clínica Global de Mejoría de la enfermedad evaluada por el paciente (PGI)



4.1.3. TOLERABILIDAD

De los 59 pacientes que iniciaron la administración de la trazodona, 12 abandonaron el estudio por efectos secundarios, siendo 6 de estos abandonos debidos a taquicardia. Como podemos observar en la Figura 15, esta fue el efecto secundario más frecuente, afectando a un 21,2% del total de la muestra. Siguen, por orden de frecuencia, la sequedad de boca que afectó a un 15,2%, la somnolencia a un 10,6% y el mareo y aturdimiento que afecto cada uno a un 9,1% respectivamente.

Figura 15. Efectos secundarios de la trazodona

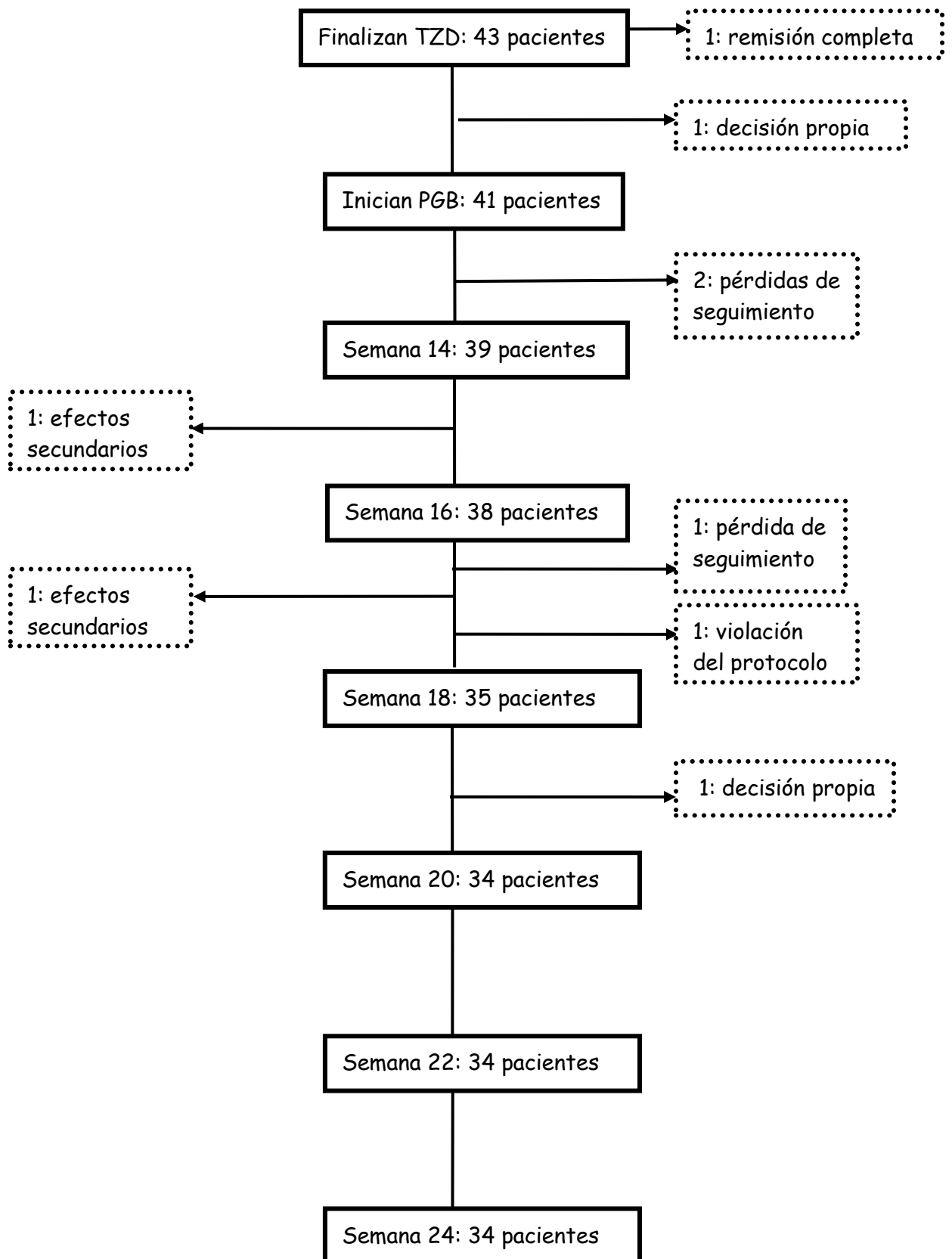


4.2. SEGUNDA FASE: TRAZODONA MÁS PREGABALINA

4.2.1. PACIENTES: DISPOSICIÓN, DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

De los 43 pacientes que finalizaron el tratamiento con trazodona, dos no comenzaron tratamiento con pregabalina, uno de ellos por remisión completa y otro por decisión propia. Los 41 pacientes restantes aceptaron añadir pregabalina a su tratamiento con trazodona. De ellos, 39 tenían una evaluación posterior a la basal después de empezar con pregabalina, siendo esta la muestra que analizamos por intención de tratar. Como vemos en la figura 16, finalizaron las 12 semanas 34 pacientes.

Figura 16: Evolución de la muestra de pacientes.



Los datos demográficos y clínicos de los 41 pacientes en el registro basal, se presentan a continuación en la Tabla 8

Tabla 8: Datos demográficos y clínicos

Sexo (mujer/hombre)	39/2
Edad (rango en años)	22-63
(media \pm D.E.)	48 \pm 10
Peso (rango en Kg)	54-94
(media \pm D.E.)	69,3 \pm 10,9
Talla (rango en ms)	1,47-1,83
(media \pm D.E.)	1,59 \pm 0,07
Nº de puntos sensibles iniciales (rango)	10-18
(media \pm DE)	17,71 \pm 1,06
Tiempo desde el diagnóstico (rango en años) (media \pm D.E.)	1 - 19
	4,6 \pm 4,1
Tiempo desde inicio de los síntomas (rango en años) (media \pm D.E.)	1-38
	11,5 \pm 10,3
Comorbilidad	N (%)
Disfunción cráneomandibular	30 (73)
Migraña	19 (46,3)
Trastorno ansioso-depresivo	14 (34)
Colon irritable	13 (32)
Disfunción tiroidea	7 (17,9)
Síndrome de fatiga crónica	7 (17,9)
Otras	34 (82,3)

En cuanto a los tratamientos farmacológicos previos, encontramos que un 56,1% de los pacientes tomaban 3 o más fármacos para el tratamiento de su fibromialgia, los cuales incluían en algunos casos más de un AINE y más de una benzodiazepina; mientras que el 7,3% no tomaba ningún fármaco y el 15,4% tomaba sólo uno.

Los datos detallados de los fármacos, se exponen a continuación en la Tabla 9:

Tabla 9: Fármacos previos para el tratamiento de la FM.

FÁRMACO	N (%)
ANALGÉSICOS	36 (87,8)
Paracetamol	22 (53,6)
Tramadol	12 (29,3)
Metamizol	4 (9,7)
Ibuprofeno	15 (36,5)
Otros AINE	8 (19,5)
ANTIDEPRESIVOS	19 (46,3)
Amitriptilina	6 (14,6)
Venlafaxina	4 (9,8)
ISRS	4 (9,8)
Otros	5 (12,2)
ANTIEPILEPTICOS	3 (7,3)
Gabapentina	1 (2,4)
Pregabalina	1 (2,4)
Topiramato	1 (2,4)
BENZODIAZEPINAS	25 (60,9)
Alprazolam	7 (17,1)
Diazepam	6 (14,6)
Otras	16 (39,0)

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS PREVIOS	5 (12,2)
Tai Chi	2 (4,9)
Natación	2 (4,9)
Ozonoterapia	1 (2,4)
Yoga	1 (2,4)
Fisioterapia	1 (2,4)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos, ISRS: antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

En cuanto a las características clínicas basales de los pacientes, las vemos resumidas a continuación en la Tabla 10.

Tabla 10. Características clínicas basales de los pacientes:

TEST	RANGO	MEDIA ± DE
FIQ	38 - 93,4	78,6 ± 11,5
BPI SEVERIDAD	2,8 - 10	7,6 ± 1,5
BPI INTERFERENCIA	1,9 - 10	8,1 ± 1,6
PITTSBURGH	10 - 21	16,0 ± 3,2
BECK	10 - 56	27,9 ± 11,0
HADS-ANSIEDAD	5-20	13,9 ± 3,9
HADS-DEPRESIÓN	2-20	12,2 ± 4,6
SF-36-COMPONENTE FÍSICO	19,6-39,3	27,2 ± 4,1
SF-36 COMPONENTE MENTAL	12,7-58,0	28,5 ± 11,6

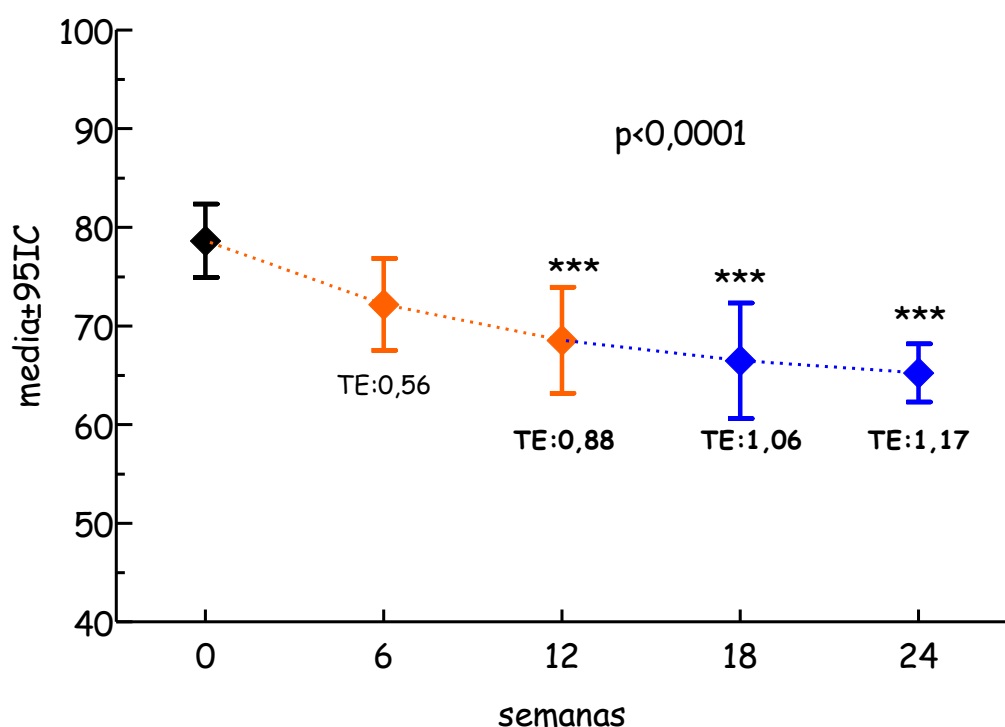
La dosis de trazodona administrada osciló entre los 50 a 300 mg diarios, con una media ± desviación estándar de 199 ± 71 en la semana 12 y de 194 ± 78 en la semana 24. La dosis de pregabalina osciló entre los 75 a los 450 mg diarios (324 ± 92) mg.

4.2.2. EVOLUCIÓN: EFICACIA

4.2.2.1. CUESTIONARIO DE IMPACTO DE LA FIBROMIALGIA

Como podemos ver en la Figura 17, la puntuación total del FIQ va disminuyendo a lo largo de todo el estudio, siendo estadísticamente significativa desde la semana 12. Pasa de una media de $78,6 \pm 11,5$ en basal a $68,6 \pm 16,6$ en la semana 12 y a $65,2 \pm 18,5$ en la semana 24, con tamaño del efecto grande en las semanas 12, 18 y 24.

Figura 17. Puntuación media del cuestionario de impacto de fibromialgia FIQ



*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, y ***: $p < 0,001$ en relación con la basal
TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes

En cuanto a las subescalas del FIQ hubo una disminución estadísticamente significativa en la mayoría de ellas, con tamaños del efecto grandes en el trabajo, dolor, fatiga, cansancio matutino y rigidez (Tabla 11).

Tabla 11: Efectos de la trazodona en el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (media \pm desviación típica y tamaño del efecto).

	basal	sem 6	sem 12	sem 18	sem 24	P
Trabajo	8,19 \pm 1,4	7,44 \pm 1,9*	7,21 \pm 2,1**	7,17 \pm 2,1**	6,77 \pm 2,4***	<0,0001
TE		0,54	0,71	0,73	1,02	
Dolor	8,46 \pm 1,4	7,92 \pm 1,3	7,51 \pm 1,8**	7,33 \pm 1,09**	7,05 \pm 2,3***	<0,0001
TE		0,38	0,70	0,81	1,04	
Fatiga	8,72 \pm 1,2	8,02 \pm 1,9	7,92 \pm 1,6**	7,97 \pm 1,7**	7,55 \pm 2,3***	<0,0001
TE		0,58	0,67	0,62	1,00	
Cansancio matutino	8,85 \pm 1,2	7,64 \pm 2,4	7,63 \pm 2,4**	7,51 \pm 2,3**	7,17 \pm 2,4***	<0,0001
TE		1,00	1,02	1,12	1,39	
Rigidez	8,44 \pm 1,7	7,55 \pm 2,5**	7,26 \pm 2,6**	7,15 \pm 2,6**	1,06 \pm 2,5***	=0,0006
TE		0,52	0,72	0,81	0,83	
Ansiedad	8,31 \pm 1,7	7,47 \pm 2,7	6,99 \pm 2,5**	7,03 \pm 2,4**	6,96 \pm 2,4**	=0,0006
TE		0,49	0,78	0,75	0,78	
Depresión	7,90 \pm 2,8	6,88 \pm 2,9	7,01 \pm 3,1	6,97 \pm 2,7	6,58 \pm 3,0	=0,0754
TE		0,36	0,32	0,33	0,38	

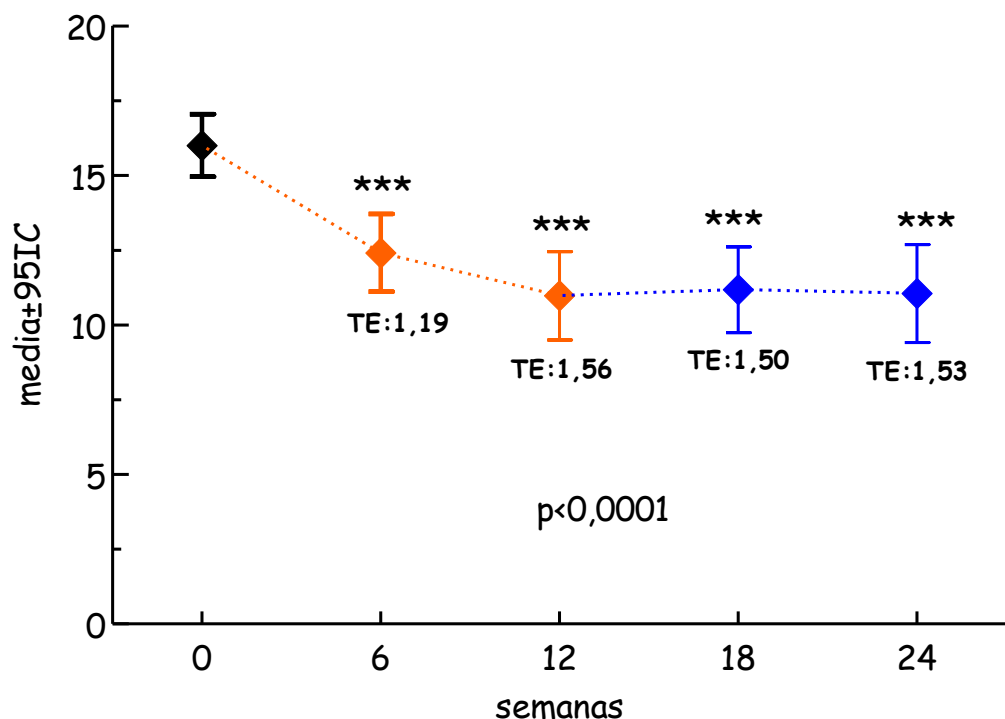
*:p<0,05, **:p<0,01, y ***:p<0,001 respecto al valor basal

TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes.

4.1.2.2. ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH

La puntuación del PSQI disminuyó de forma significativa con la administración de la trazodona, pasando de una puntuación basal de 16,0 \pm 3,2 a 11,0 \pm 4,6 en la semana 12, con un tamaño del efecto grande. Posteriormente esta mejoría se mantuvo en esos valores durante las siguientes 12 semanas en las que se administró la pregabalina (Figura 18).

Figura 18. Puntuación media del cuestionario de Pittsburgh.



*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, y ***: $p < 0,001$ en relación con la basal
TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes.

Este patrón de disminución significativa en la puntuación en la fase de trazodona, que se mantiene sin apenas cambios en la de trazodona asociada a pregabalina, lo observamos en la mayoría de las subescalas del PSQI (Tabla 12), con tamaño del efecto grande en las subescalas que miden la calidad, duración y eficacia del sueño. La única medida que mejoró significativamente después de la introducción de pregabalina fue la subescala que mide las alteraciones del sueño, con una reducción importante entre las semanas 12 y 24 ($p < 0,05$).

Tabla 12: Componentes del Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh.

	basal	sem 6	sem 12	sem 18	sem 24	P
Calidad	2,54±0,5	1,67±0,8***	1,46±0,8***	1,44±0,8***	1,53±0,9***	<0,0001
TE		1,74	2,16	2,20	2,02	
Latencia	2,51±0,7	2,10±0,9	1,80±1,1***	2,08±1,0*	1,87±1,0***	<0,0001
TE		0,59	0,99	0,61	0,89	
Duración	2,56±0,6	1,90±1,0***	1,56±1,1***	1,51±1,2***	1,54±1,2***	<0,0001
TE		1,10	1,66	1,75	1,72	
Eficacia	2,62±0,7	1,92±1,2***	1,72±1,3***	1,69±1,2***	1,62±1,2***	<0,0001
TE		1,00	1,27	1,33	1,41	
Perturbación	2,33±0,5	1,97±0,6	1,85±0,6**	1,97±0,7	1,44±1,0***	<0,0001
TE		0,72	0,90	0,72	1,68	
Hipnóticos	1,41±1,4	0,82±1,3	0,51±1,1**	0,62±1,2*	0,72±1,2*	=0,0028
TE		0,42	0,62	0,56	0,48	
Disfun. diurna	2,28±0,6	2,00±0,9	1,95±0,9	1,92±0,9	1,92±1,0	=0,0454
TE		0,47	0,51	0,55	0,55	

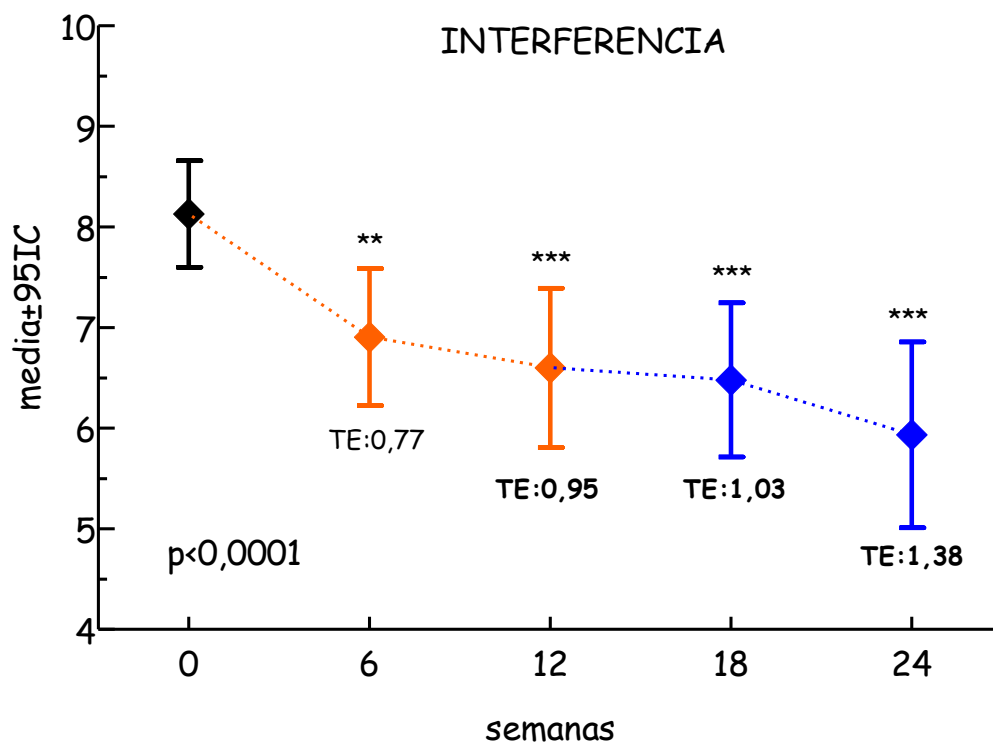
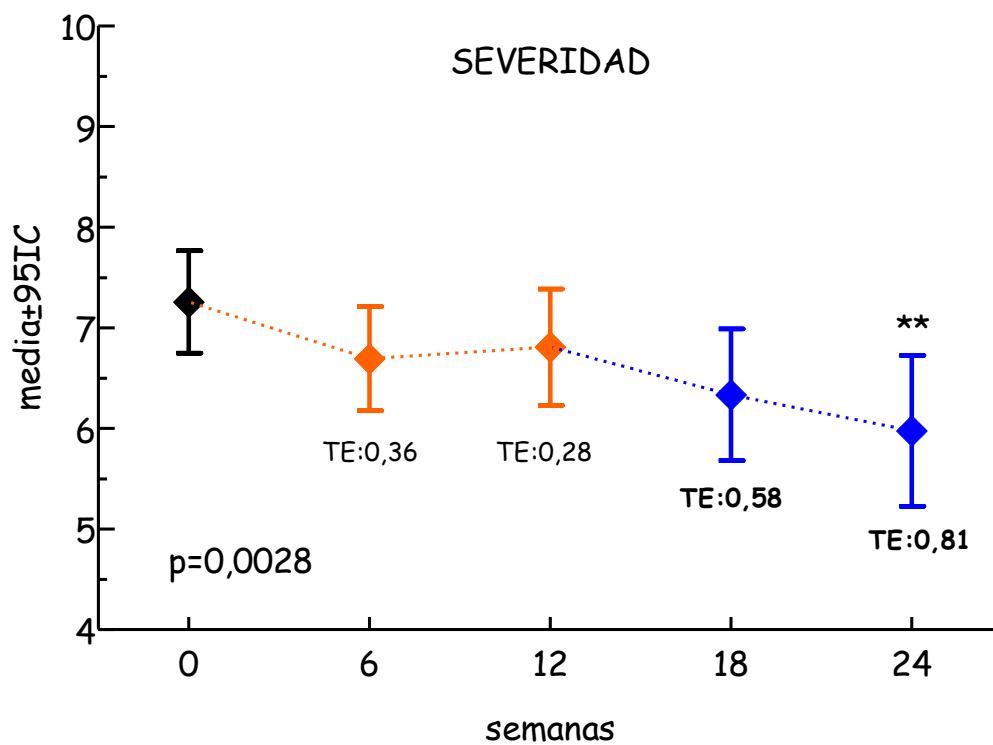
*:p<0,05, **:p<0,01, y ***:p<0,001 en relación con la basal

TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes

4.1.2.3. INVENTARIO BREVE DE DOLOR (BPI)

En cuanto al dolor, no encontramos que la trazodona mejorara de forma significativa la intensidad del dolor pasando de 7,26±1,6 en basal a 6,81±1,8 en la semana 12, aunque sí lo hizo tras la adición de la pregabalina, como puede verse en los datos correspondientes a la semana 24 con una puntuación de 5,97±2,3 y con un tamaño del efecto moderado. Por otro lado, sí encontramos una marcada mejoría durante la fase de trazodona en el test que mide la interferencia del dolor con las actividades diarias, que se hace evidente ya en la semana 6 pasando de un 8,13±1,6 en basal a 6,90±2,1 y a 6,60±2,4 en la semana 12, con tamaño del efecto moderado y grande respectivamente. La puntuación de este test sigue disminuyendo tras añadir pregabalina, llegando a 6,48±2,4 en la semana 18 y a 5,93±2,8 en la semana 24, con tamaño del efecto grande en ambas (Figura 19).

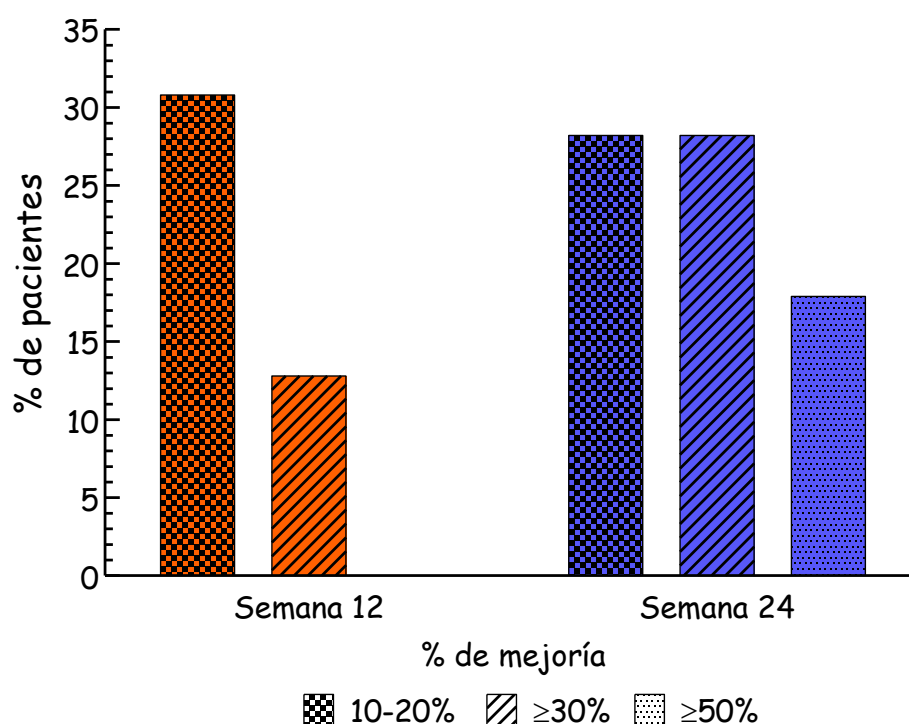
Figura 19: Inventario breve de dolor (BPI)



*:p<0,05, **:p<0,01, y ***:p<0,001 en relación con la basal
 TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes

Un análisis por respondedores del test BPI de severidad fue realizado de acuerdo con los criterios IMMPACT (*Dworkin et al, 2008*)-22-E2, considerando una disminución del dolor mínimamente importante a una disminución de la puntuación de un 10 a un 20%, una disminución del dolor moderadamente importante aquella en la que la puntuación disminuye al menos un 30% y una disminución del dolor sustancial aquella en la que la puntuación del dolor cae un 50% o más. Durante la primera fase del estudio, de los 39 pacientes que componían la muestra ITT, 12 (30,8%) pacientes mostraron una disminución mínimamente importante de la puntuación del dolor y 5 (12,8%) pacientes mostraron una disminución moderadamente importante del dolor mientras que ninguno mostró una disminución del dolor sustancialmente importante. Tras la administración de pregabalina, al final del estudio, 11 (28,2%) pacientes tuvieron una disminución del dolor mínimamente significativa, 11(28,2%) pacientes tuvieron una disminución del dolor moderadamente significativa y 7 (17,9%) pacientes tuvieron una disminución sustancialmente significativa (Figura 20).

Figura 20: Análisis del BPI de severidad por respondedores.



Al analizar las subescalas que componen el BPI (Tabla 13) encontramos que hubo diferencias significativas tanto al terminar la fase de trazodona como al terminar la fase de trazodona más pregabalina. No obstante encontramos que el tamaño del efecto fue moderado en la práctica totalidad de ellas al terminar la fase 1, salvo en las subescalas que valoran el sueño y la capacidad disfrutar, en las cuales, el tamaño del efecto fue grande. Por otro lado, encontramos un tamaño del efecto grande en la práctica totalidad de las subescalas al terminar la fase 2, salvo en las subescalas que valoran las relaciones y el humor, donde el tamaño del efecto fue moderado.

Tabla 13: Subescalas del Inventario Breve de Dolor (BPI).

	basal	sem 6	sem 12	sem 18	sem 24	P
Actividad	8,51±1,7	7,28±2,2**	7,51±2,2*	7,26±2,1**	6,49±2,6***	<0,0001
TE		0,72	0,59	0,74	1,19	
Humor	8,21±2,3	7,51±2,6	7,10±3,1*	6,51±2,9***	6,39±3,1***	<0,0001
TE		0,30	0,48	0,74	0,79	
Caminar	8,00±1,7	6,82±2,7*	6,82±2,9*	6,72±2,3**	6,39±2,6***	0,0017
TE		0,69	0,69	0,75	0,94	
Trabajo	8,44±1,6	7,39±2,3*	7,41±2,5*	7,05±2,2**	6,59±2,9***	<0,0001
TE		0,67	0,64	0,87	1,16	
Relaciones	7,13±2,8	5,87±3,4*	5,72±3,4*	5,87±3,3*	5,64±2,3*	=0,0191
TE		0,45	0,50	0,45	0,53	
Sueño	8,62±1,9	6,69±3,1***	5,21±3,4***	5,18±3,3***	4,82±3,6***	<0,0001
TE		1,02	1,79	1,81	2,00	
Disfrutar	8,31±2,2	7,23±2,8	6,49±2,9***	6,10±3,3***	5,85±3,5***	<0,0001
TE		0,49	0,83	1,00	1,12	

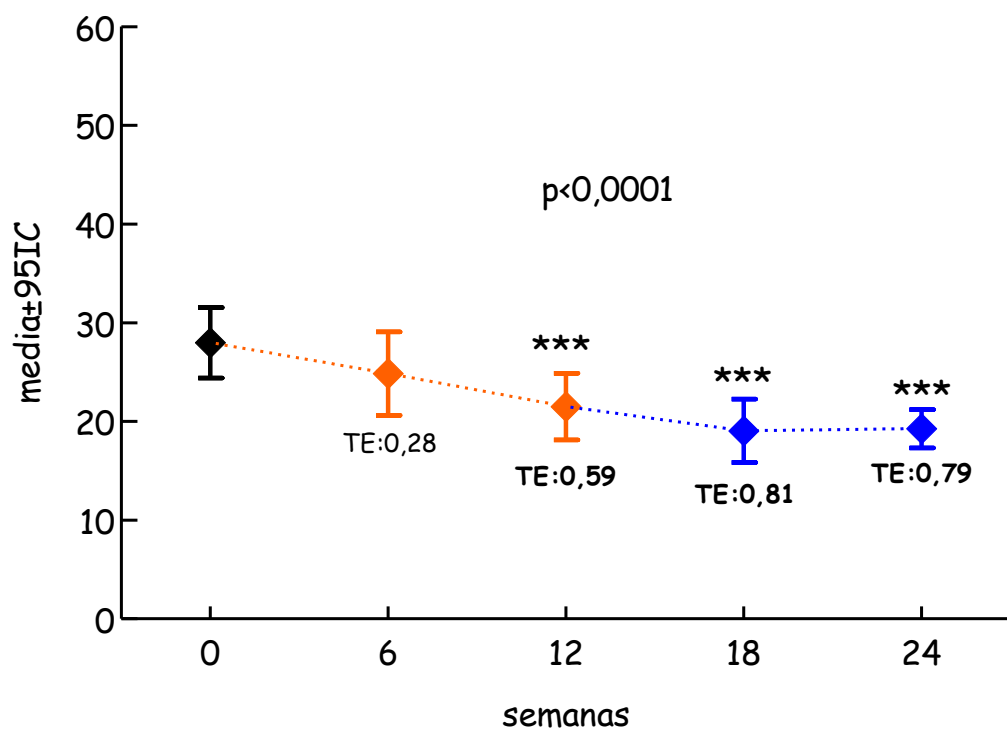
*:p<0,05, **:p<0,01, y ***:p<0,001 en relación con la basal

TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes

4.1.2.4. INVENTARIO DE DEPRESIÓN DE BECK

La severidad de la depresión disminuyó de forma estadísticamente significativa con la administración de la trazodona, pasando de $28 \pm 11,0$ en basal a $21,5 \pm 10,4$ en la semana 12, con un tamaño del efecto moderado. Tras añadir pregabalina, continuó disminuyendo a $19,3 \pm 12,1$ en la semana 24, con un tamaño del efecto moderado en el límite con grande (Figura 21).

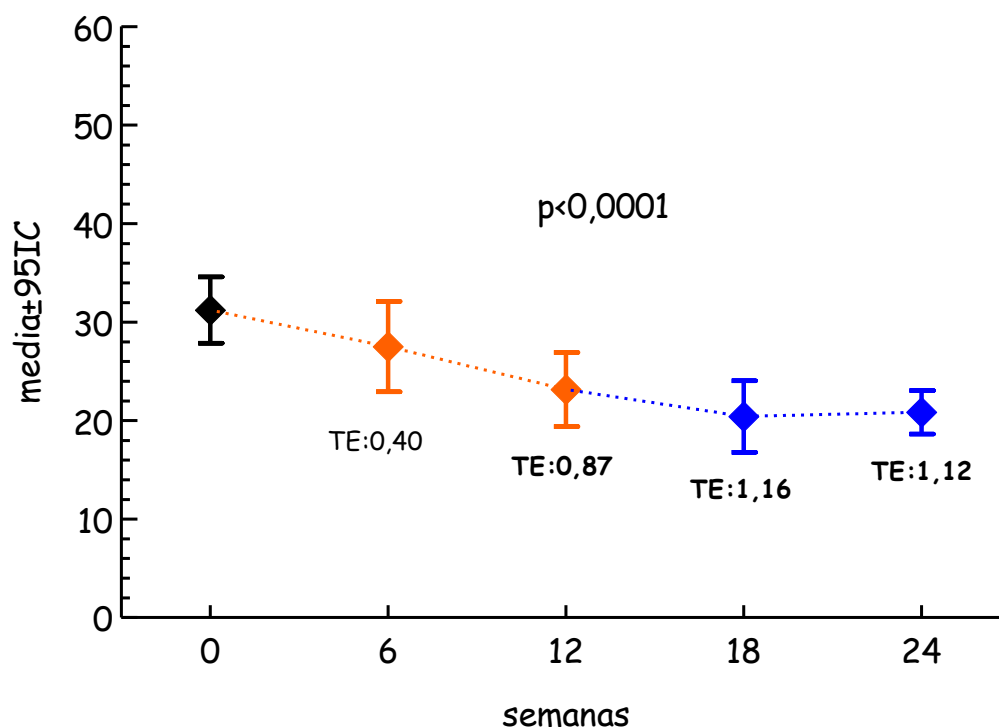
Figura 21: Inventario de depresión de Beck



*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, y ***: $p < 0,001$ en relación con la basal
TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes

El efecto antidepresivo fue superior en aquellos pacientes que presentaban niveles de depresión clínicamente relevantes (aquellos con puntuación por encima de 18, $n=32$), pasando de $31,2 \pm 9,3$ en basal a $23,2 \pm 10,4$ en la semana 12. Tras añadir pregabalina, continuó disminuyendo a $20,8 \pm 12,5$ en la semana 24. El tamaño del efecto fue grande en ambas ocasiones (Figura 22).

Figura 22: Inventario de depresión de Beck, pacientes con puntuación >18.



*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, y ***: $p < 0,001$ en relación con la basal
 TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes

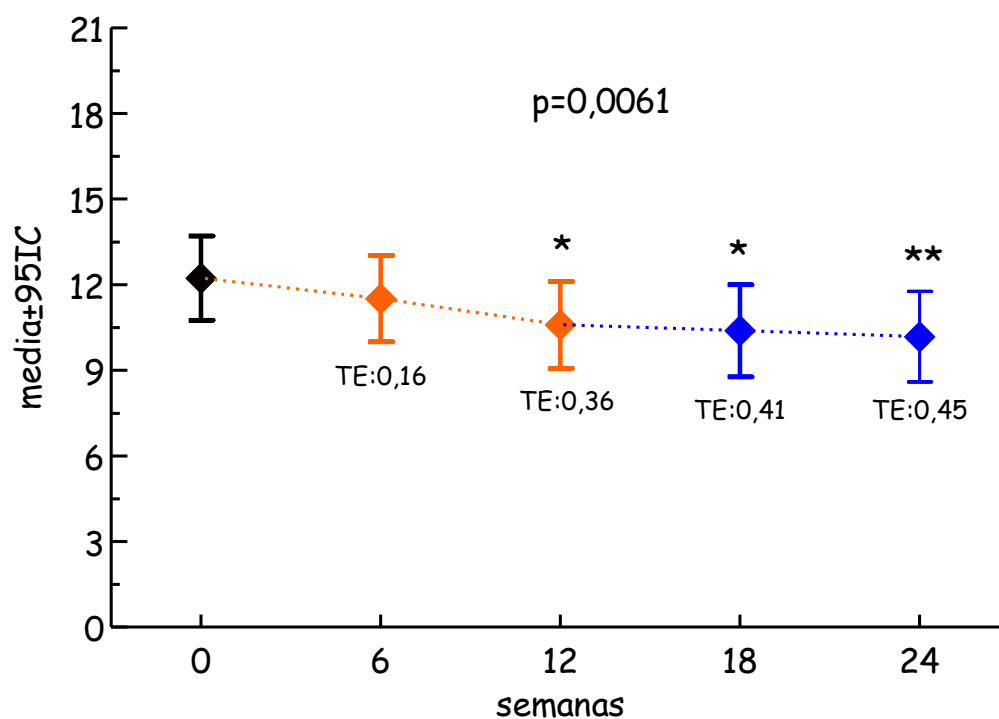
Un análisis por respondedores del inventario de depresión de Beck fue realizado de acuerdo con los criterios IMMPACT, considerando un cambio clínicamente relevante a una disminución de la puntuación de 5 puntos (*Dworkin y cols, 2008*)-22-E2. Encontramos que de los 39 pacientes que componían la muestra ITT, 11 (28,2%) pacientes mostraron un cambio clínico relevante en la semana 6 y 21 (53,8%) pacientes en la semana 12. Tras la administración de pregabalina, encontramos que 22 (56,4%) pacientes mostraron un cambio clínicamente relevante en la semana 18 y 24 (61,5%) pacientes en la semana 24.

4.1.2.5. ESCALA HOSPITALARIA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN (HADS)

La valoración de la depresión muestra nuevamente cómo se produjo una mejoría de los síntomas que fue estadísticamente significativa en la semana 12, pasando de una puntuación de $12,2 \pm 4,6$ a $10,6 \pm 4,7$, con un tamaño del efecto pequeño. Tras la

administración de pregabalina, la puntuación bajó a $10,2 \pm 4,9$ en la semana 24, con tamaño del efecto pequeño (Figura 23).

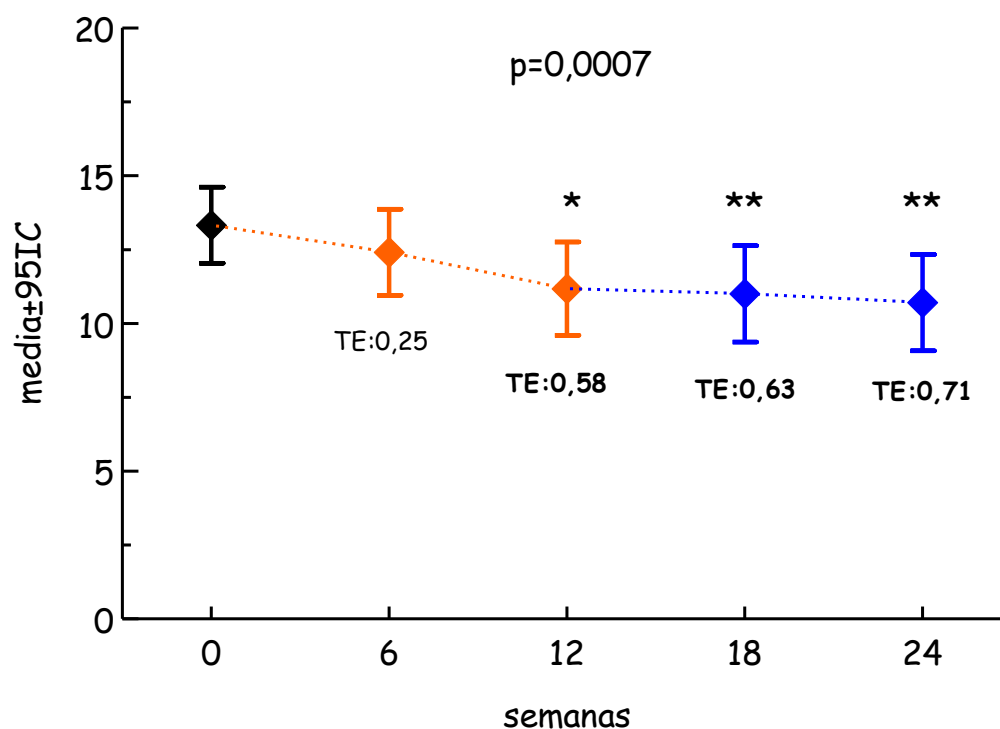
Figura 23. Escala Hospitalaria de Depresión (HADS-D)



*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, y ***: $p < 0,001$ en relación con la basal
TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes

Esta mejoría vuelve a ser más notable en aquellos pacientes que mostraban una puntuación basal > 7 ($N=34$) que pasaron de $13,3 \pm 3,7$ en basal a $11,2 \pm 4,5$ en la semana 12, con un tamaño del efecto moderado. Tras añadir pregabalina, continuó disminuyendo a $10,7 \pm 4,7$ en la semana 24, con un tamaño del efecto moderado (Figura 24).

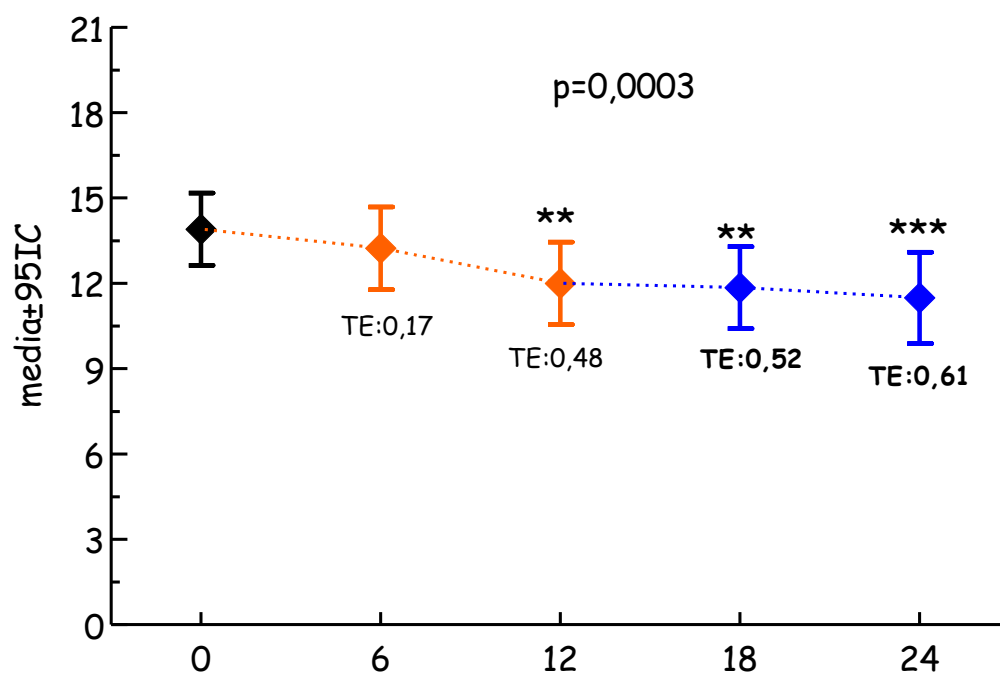
Figura 24. Escala Hospitalaria de Depresión, pacientes con puntuación >7



*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, y ***: $p < 0,001$ en relación con la basal
 TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes

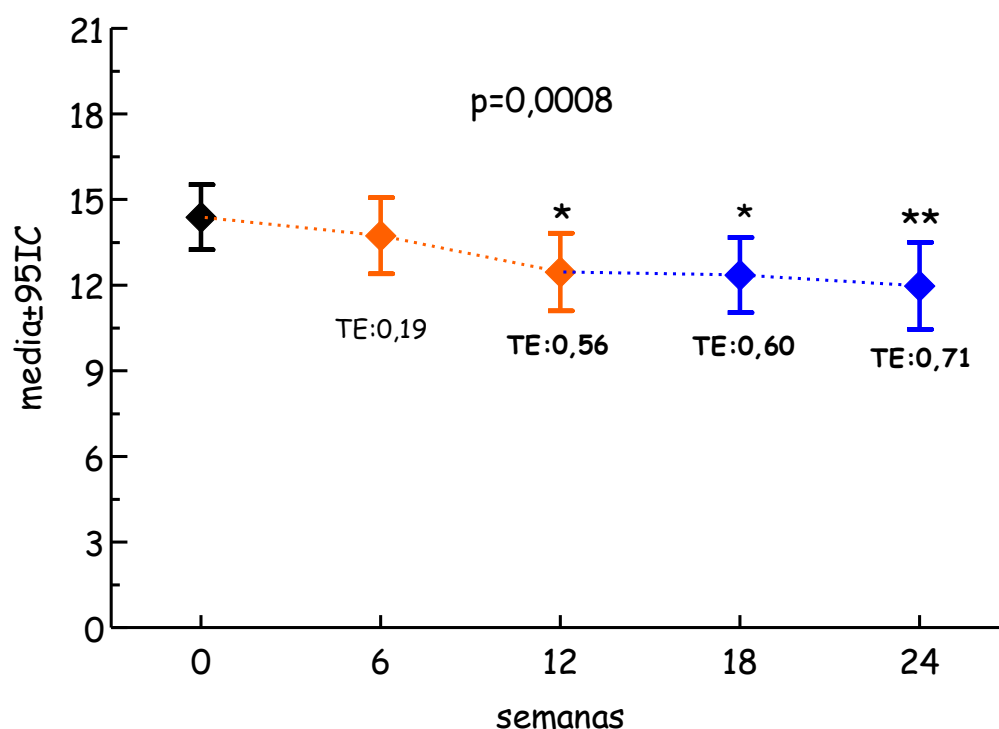
En cuanto a la valoración de la ansiedad, también encontramos una mejoría estadísticamente significativa en la semana 12, con una puntuación basal de $13,9 \pm 3,9$, que disminuye a $12,0 \pm 4,5$ y un tamaño del efecto pequeño. Durante la administración de pregabalina, la puntuación sigue disminuyendo de forma significativa, $11,5 \pm 5,0$ en la semana 24 con un tamaño del efecto moderado (Figura 25).

Figura 25. Escala Hospitalaria de Ansiedad (HADS-A).



*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, y ***: $p < 0,001$ en relación con la basal
 TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes

Al igual que con la depresión si valoramos a los pacientes con niveles basales de ansiedad con puntuación > 7 ($N=37$), encontramos que el efecto es mayor, y pasan de un $14,4 \pm 3,4$ en basal a un $12,5 \pm 4,1$ en la semana 12, con un tamaño del efecto moderado. Tras añadir pregabalina, continuó disminuyendo a $12,0 \pm 4,6$ en la semana 24, con un tamaño del efecto moderado también (Figura 26).

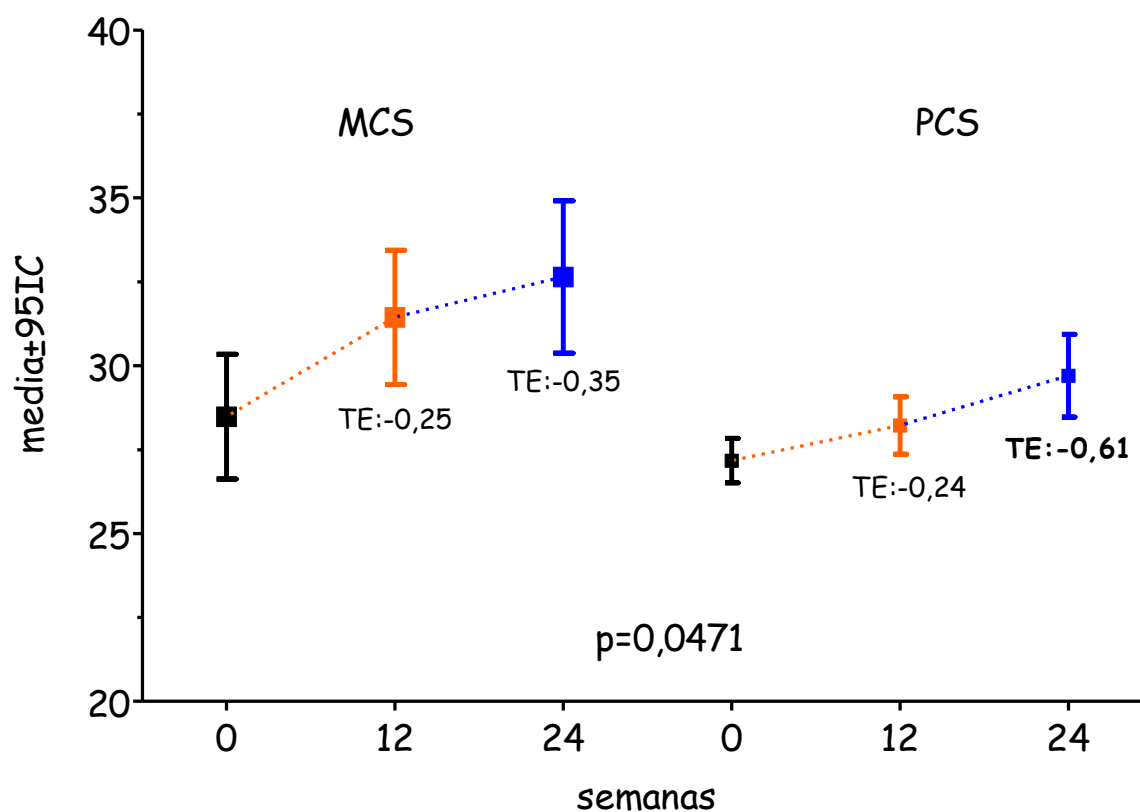
Figura 26. Escala Hospitalaria de Ansiedad, pacientes con puntuación >7 .

*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, y ***: $p < 0,001$ en relación con la basal
 TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes

4.1.2.6. CUESTIONARIO SF-36

En cuanto a la valoración de la calidad de vida, encontramos una mejoría en el componente mental (MCS) que no fue significativa, con un aumento en la puntuación de $28,5 \pm 11,6$ a $31,4 \pm 12,5$ en la semana 12 y a $32,6 \pm 14,2$ en la semana 24 con tamaños del efecto pequeños. La mejoría que presenta el componente físico (PCS), tampoco fue significativa, pasando de $27,2 \pm 4,1$ a $28,2 \pm 5,3$ en la semana 12 y a $29,7 \pm 7,7$ en la semana 24, con tamaños del efecto pequeño y moderado respectivamente (Figura 27).

Figura 27: Componente mental (MCS) y físico (PCS) del cuestionario SF-36



*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, y ***: $p < 0,001$ en relación con la basal
 TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes

A pesar de la mejoría observada tanto en la severidad de la fibromialgia, como en la calidad del sueño, la depresión y la ansiedad, el único dominio del cuestionario SF-36 que mostró una notable mejoría fue el dolor corporal. Encontramos también mejorías significativas, aunque con tamaños del efecto pequeños o moderados en la función física, el rol físico, la vitalidad y la salud mental (Tabla 14).

Tabla 14. Puntuación de los diferentes componentes del SF-36

	Basal	Semana 12	Semana 24	P
Función física	27,2±18,4	29,2±16,5	36,0±21,4**	=0,0079
TE		-0,11	-0,48	
Rol físico	2,56±12,6	8,33±25,2	11,54±28,0*	=0,0657
TE		-0,46	-0,71	
Dolor corporal	10,9±14,4	18,2±17,9*	24,2±20,6***	<0,0001
TE		-0,51	-0,92	
Salud general	26,3±17,9	28,4±18,5	29,6±17,4	=0,4321
TE		-0,12	0,18	
Vitalidad	13,6±13,4	18,7±19,4	19,9±18,6*	=0,0301
TE		-0,38	-0,47	
Función social	35,6±27,4	41,0±28,5	42,2±29,9	=0,2150
TE		-0,20	-0,26	
Rol emocional	19,7±32,2	24,8±38,8	29,1±39,9	=0,3293
TE		-0,16	-0,29	
Salud Mental	31,5±21,5	38,1±21,3	42,8±24,6**	=0,0023
TE		-0,31	-0,53	

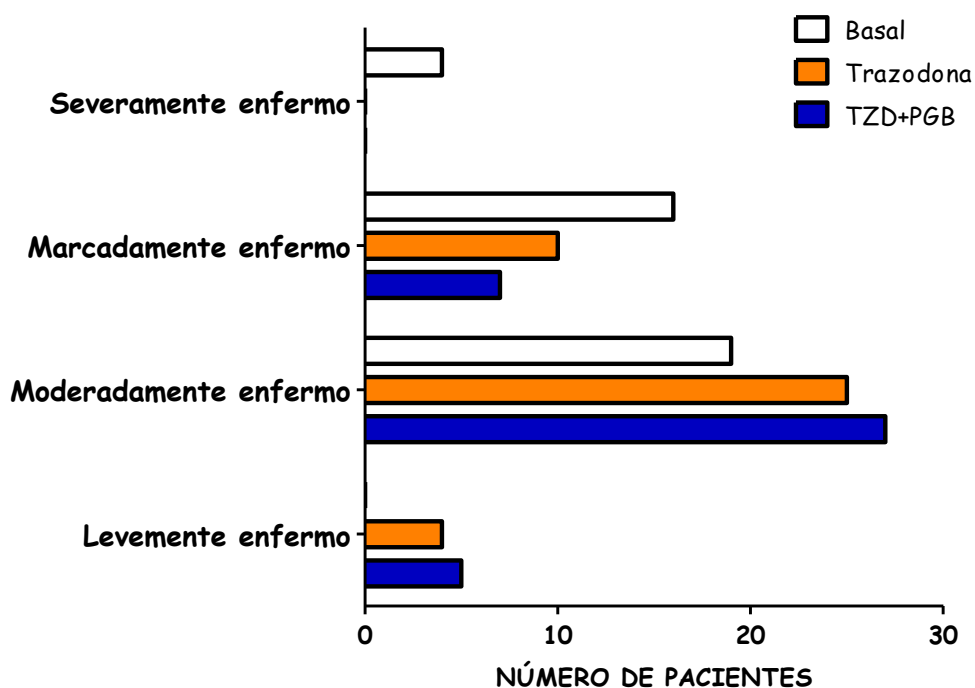
*:p<0,05, **:p<0,01, y ***:p<0,001 en relación con la basal
TE: tamaño del efecto. En negrita: tamaños del efecto moderados y grandes

4.1.2.7. ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD (CGIs)

Como vemos en la Figura 28, encontramos una mejoría en la sensación de enfermedad según los pacientes, estadísticamente significativa (p=0,0064). Mientras que en la semana basal ningún paciente se encontraba levemente enfermo y la mayoría se encontraban marcada-severamente enfermos, tras la fase de trazodona, ninguno se encontraba severamente enfermo y la mayoría se

encontraban moderadamente enfermos, circunstancia que sigue mejorando discretamente tras la introducción de pregabalina.

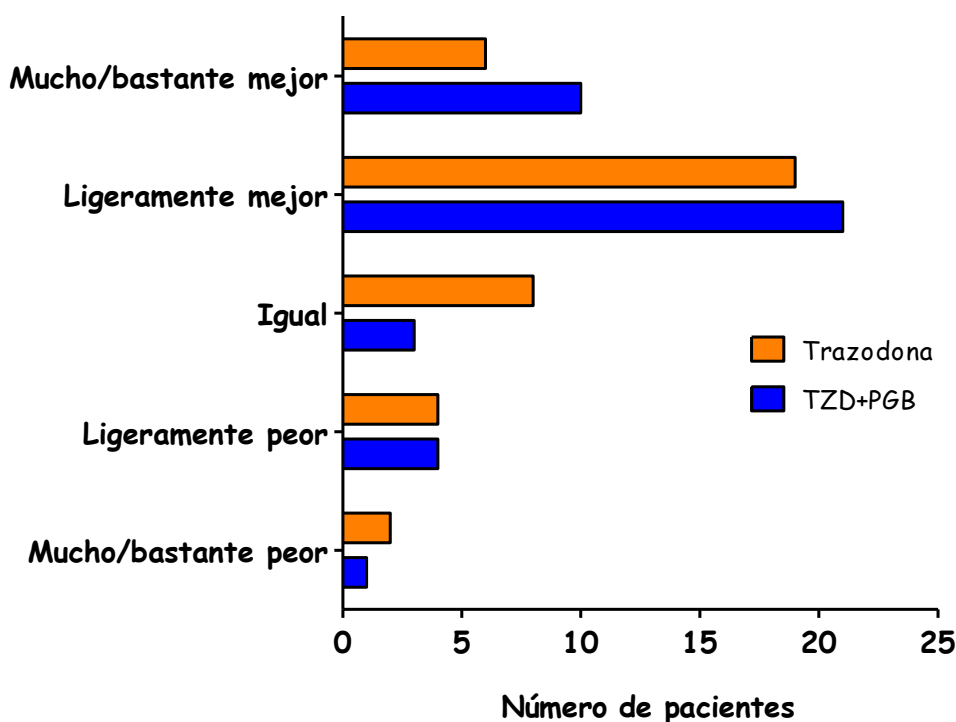
Figura 28. Escala de Impresión Clínica Global de Severidad (CGIs)



4.1.2.8. ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE MEJORÍA DE LA ENFERMEDAD, EVALUADA POR EL PACIENTE (PGI)

Aunque las diferencias en la mejoría de la enfermedad según el paciente no fueron estadísticamente significativas ($p=0,4472$), podemos apreciar en la Figura 29 cómo son más los pacientes que refieren encontrarse mejor con la combinación de trazodona y pregabalina que con trazodona solamente.

Figura 29. Escala de Impresión Clínica Global de Mejoría de la enfermedad evaluada por el paciente (PGI)

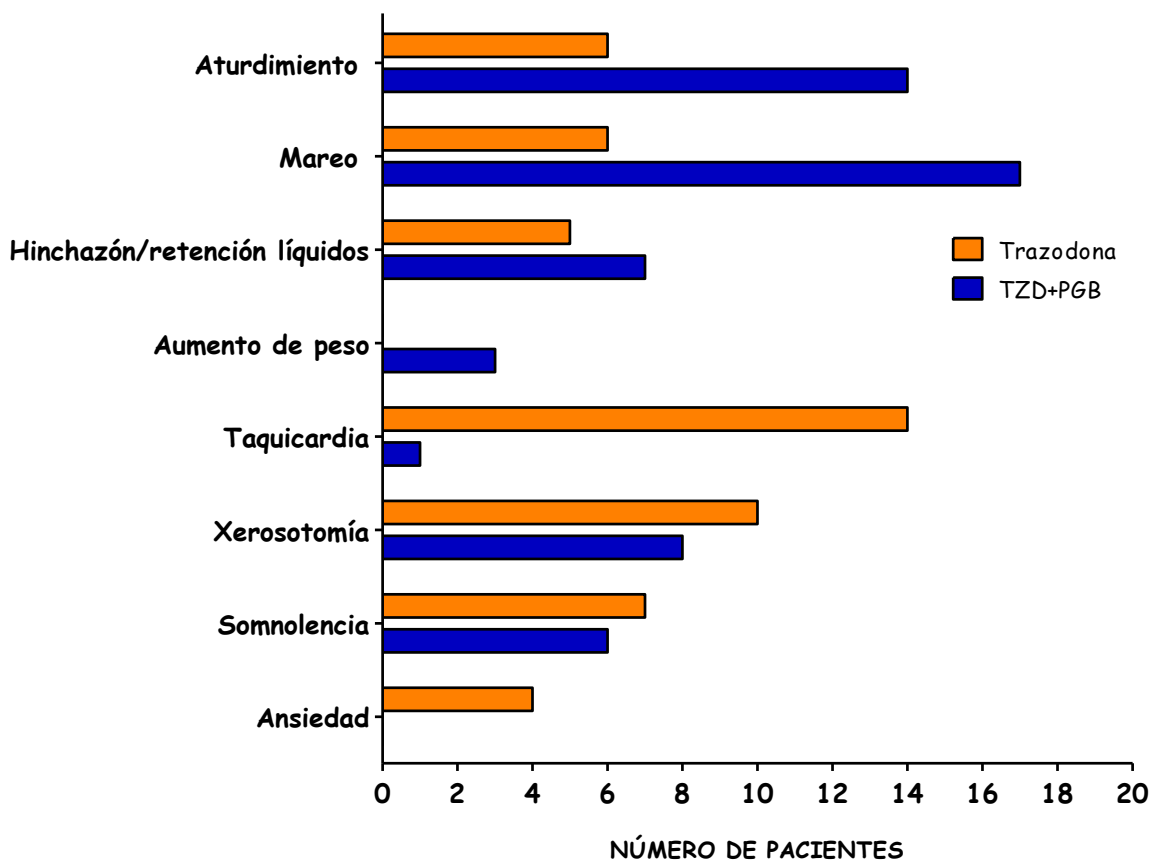


4.1.3. TOLERABILIDAD

De los 39 pacientes que componen la muestra ITT, 34 pacientes (87,2%) refirieron algún efecto secundario en relación con los fármacos administrados durante el estudio, siendo la mayoría de ellos leves y transitorios, mientras que ninguno manifestó algún efecto secundario grave. Durante la fase de trazodona encontramos que los más frecuentes fueron la taquicardia (35,9%), la xerostomía (25,6%), la somnolencia (17,9%), el mareo (15,4%) y el aturdimiento (15,4%). Mientras que durante la fase de combinación con pregabalina, los más frecuentes fueron el mareo (43,6%), el aturdimiento (35,9%), la xerostomía (20,5%), la hinchazón (17,9%) y la somnolencia (15,4%) (Figura 30).

Debidos a problemas de tolerabilidad, abandonaron el estudio 14 pacientes, 12 de ellos durante la fase de trazodona y 2 durante la fase de trazodona y pregabalina, siendo 10 de los abandonos debidos a múltiples efectos secundarios.

Figura 30. Efectos secundarios



Discusión

5. DISCUSIÓN

5.1. DISCUSIÓN GENERAL

La fibromialgia es una enfermedad de difícil control terapéutico, no sólo por su complejidad etiopatogénica y su falta de conocimiento al completo, sino también por la diversidad de síntomas que habitualmente se superponen y por la falta de fármacos estudiados y aprobados para su manejo.

En cuanto a las características demográficas de nuestra muestra de pacientes, hemos visto cómo son muy similares en ambas fases del estudio y cómo son representativas del perfil de paciente que encontramos en nuestro país (*Gamero y cols, 2005*). La mayoría de los pacientes son mujeres, con un amplio rango de edad, aunque predomina una edad media en torno los 45-50 años.

El número de puntos sensibles al inicio del estudio era alto, con una media de 17,71 sobre los 18 explorados en ambas fases y sin diferencias significativas al terminar ninguna de las dos fases del estudio, hecho que era esperable. Desde la publicación de los primeros criterios diagnósticos de la enfermedad (*Wolfe y cols, 1990*), se ha diagnosticado la enfermedad en función de la presencia de un número determinado de puntos sensibles. No obstante, se ha dudado de la especificidad de los mismos como criterio diagnóstico (*Schochat y Raspe, 2003*). El dolor a la palpación de estos puntos sensibles también se encuentra en personas que sufren estrés, que tienen problemas de sueño o que padecen dolor generalizado; incluso se ha publicado que hasta en un 5% de la población sana se pueden explorar como positivos (*Croft et al, 1994*). De hecho, con la publicación de los nuevos criterios diagnósticos, encontramos que ya no se tiene en cuenta el número de puntos dolorosos a la palpación, sino el número de áreas de dolor espontáneo referidas por el paciente (*Wolfe y cols, 2010*). Por otro lado, una vez establecida la enfermedad,

podemos encontrar mejoría en cuanto a la intensidad del dolor se refiere, pero muy difícilmente conseguiremos una restauración del procesamiento del dolor del paciente, por lo que es muy poco probable que desaparezcan los puntos sensibles.

En el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad, nos encontramos con una media que ronda los 4 años, por lo que en general nos encontramos con pacientes con una enfermedad establecida. No obstante, si nos fijamos en el tiempo que los pacientes referían haber comenzado con los síntomas, encontramos que la media de este se encuentra en los 11,5 años, un periodo de tiempo muy superior. Este hecho ha sido encontrado en otros estudios y el periodo de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es muy similar, Fernández-Dapica y cols (2005) encontraron un retraso medio de $7,1 \pm 5,4$ años y Casanueva y cols (2004) de 11,64 años. Este es uno de los grandes problemas de la enfermedad, la dificultad que tienen los pacientes para que se les diagnostique. Son varias las circunstancias que hacen que este hecho sea así; las principales son la falta de aceptación de la enfermedad por diversos sectores médicos o el desconocimiento de la misma, la ausencia de una atención específica, la diversidad de síntomas que pueden presentar y la elevada comorbilidad que la puede ocultar. De cualquier forma el resultado es siempre el mismo: un retraso en el diagnóstico del paciente, quien suele pasar una gran cantidad de tiempo acudiendo a múltiples consultas que aumentan su ansiedad por no conocer qué enfermedad tiene y dada la ausencia de diagnóstico, tampoco tiene un tratamiento orientado para el mismo.

En cuanto a la comorbilidad, encontramos en nuestra muestra que el 66,7% de nuestros pacientes presentaban 3 o más patologías concomitantes, siendo las más frecuentes la disfunción cráneo-mandibular, la migraña y el trastorno ansioso-depresivo. Tanto la alta comorbilidad, como el tipo de patología concomitante coinciden con lo descrito por otros autores para los pacientes con esta enfermedad (Bennet y cols, 2009). Puede que nuestros resultados hubieran sido más llamativos si hubiésemos incluido a pacientes solo con fibromialgia y sin

enfermedades asociadas, pero como hemos visto, la elevada comorbilidad en la fibromialgia, es más una regla que una excepción, por lo que de haberlo hecho así, los datos obtenidos solo podrían ser aplicados a un grupo de pacientes muy restringido.

En lo que respecta al tratamiento previo, el 53% de nuestros pacientes tomaban 3 o más fármacos para el tratamiento de su enfermedad. Este es un hecho que ocurre en la práctica clínica habitual, ya que la mayoría de los pacientes son tratados con varios fármacos, con un rango de media que oscila entre los 2,7-3,3 fármacos por paciente (*Wolfe y cols, 2010; Bennet y cols, 2007*). De hecho, cada vez más se apunta la necesidad de la politerapia para el tratamiento de esta enfermedad (*American Pain Society 2005*), aunque los estudios relativos a las combinaciones farmacológicas son escasos.

- *Goldenberg y cols (1986)* publicaron un estudio aleatorizado a doble ciego con amitriptilina, naproxeno, una combinación de ambos o placebo. Los resultados mostraron una mejoría significativa de los pacientes tratados con amitriptilina en todos los parámetros, respecto a naproxeno y placebo. Los pacientes que tomaron amitriptilina y naproxeno experimentaron alguna mejoría adicional del dolor que no fue significativa (posiblemente por el escaso número de la muestra) respecto a amitriptilina sola.

- Posteriormente, *Vaerøy y cols (1989)* llevaron a cabo un estudio aleatorizado a doble ciego con carisoprodol asociado a paracetamol y a cafeína frente a placebo. Al finalizar el estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las mejorías de ambos grupos. Los autores concluyeron que la combinación farmacológica era efectiva para el tratamiento de la enfermedad y que la falta de significación entre los grupos era debida a la gran cantidad de medicación de rescate que se había consumido en el grupo de placebo.

- En 1991, Russell y cols compararon en un estudio aleatorizado a doble ciego ibuprofeno y alprazolam en monoterapia, combinados y frente a placebo. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento activo y placebo

- Otro estudio aleatorizado a doble ciego, comparó ciclobenzaprina sola con la combinación de ciclobenzaprina e ibuprofeno (*Fossaluzza y cols, 1992*). Los resultados mostraron que sólo la rigidez matutina mejoró en el grupo de politerapia respecto a la monoterapia, el resto de parámetros no mostraron diferencias significativas.

- Un segundo estudio aleatorizado con ciclobenzaprina, la comparó con la asociación de la misma con fluoxetina (*Cantini y cols, 1994*). La mejoría de los pacientes fue significativamente mayor en el grupo de la politerapia respecto a la monoterapia.

- Goldenberg y cols (*1996*) compararon fluoxetina y amitriptilina en monoterapia, con la combinación de ambas y con placebo, en un estudio aleatorizado, cruzado a doble ciego. Encontraron que la combinación de ambos fármacos mejoró la puntuación del dolor y la puntuación total del FIQ más que cualquiera de los dos fármacos en monoterapia y el placebo.

- Bennet y cols (*2003*) compararon la eficacia de la combinación de paracetamol más tramadol frente a placebo en un estudio aleatorizado a doble ciego. Tanto la intensidad del dolor, el alivio del dolor y la puntuación total del FIQ mejoraron significativamente en el grupo de activo frente a placebo

- Calandre y cols (*2007*) realizaron un estudio no controlado añadiendo pregabalina a pacientes con fibromialgia que habían mejorado previamente con quetiapina. Encontraron que tanto el dolor como la rigidez matutina (subescalas del

FIQ), así como el componente físico del SF-12, mejoraban adicionalmente con la combinación de ambos fármacos.

- Recientemente, Hussain y cols (2011) han publicado un estudio aleatorizado a doble ciego que valoraba la eficacia de dos dosis de melatonina (3 y 5 mg) añadidas a fluoxetina frente a melatonina (5mg) y fluoxetina en monoterapia. Han encontrado que la combinación de ambas dosis de melatonina con fluoxetina producen una mejoría significativamente mayor sobre la enfermedad que la monoterapia.

Tanto el trabajo de Vaerøy y cols, como el de Bennet y cols comparaban una combinación de fármacos con placebo, no con los fármacos en monoterapia. Por lo que no podemos saber si el efecto que produjeron sobre la enfermedad se debió a la eficacia exclusiva de alguno de ellos o a la combinación de los mismos.

Los estudios de Goldenberg y cols en 1986, de Russell y cols y de Fossaluzza y cols, incluyeron en su combinación un AINE y sus resultados encontraron que no existían diferencias en cuanto a su eficacia respecto a la monoterapia. Este hecho no sorprende en la actualidad, ya que sabemos que los AINEs no son efectivos en el manejo de la fibromialgia a largo plazo.

El resto de estudios sí encuentran un poder superior en la combinación de dos fármacos con distintas dianas terapéuticas, en cuanto a la mejoría de síntomas, sobre la administración de uno solo, sin incidencias significativas en cuanto a la tolerabilidad.

No obstante y a pesar de parecer la politerapia una buena alternativa para el tratamiento de gran parte de estos pacientes, la falta de estudios sobre esta, nos indica la necesidad de continuar investigando en esta dirección. Es por ello por lo

que se diseñó este estudio en dos fases de trazodona más pregabalina, con periodo de lavado previo.

En cuanto a las características clínicas basales, nos encontramos que nuestra muestra de pacientes presenta unos niveles de dolor (EVA dolor 8,2) y de calidad de vida (FIQ 78,6) sustancialmente peores que los que encontramos en otros trabajos. Si analizamos las características clínicas basales de las muestras utilizadas en los distintos ensayos de los fármacos aprobados para la fibromialgia, encontramos que con pregabalina (*Arnold y cols, 2007; Crofford y cols, 2008; Mease y cols, 2008*) la media de dolor es más baja (EVA dolor 6,8) y la calidad de vida es mejor (FIQ 61,7). Con duloxetina (*Arnold y cols, 2004; Arnold y cols, 2005; Brannan y cols, 2005; Russell y cols, 2008*), la media de dolor (EVA dolor 6,3) y la calidad de vida (FIQ 51,4) de las muestras basales también son sustancialmente más bajas. Con milnacipram ocurre lo mismo (*Mease y cols, 2008; Clauw y cols, 2008*), la media de dolor (EVA dolor 6,9) y la calidad de vida (FIQ 64,5) también son mejores. No sabemos hasta qué punto este hecho puede haber influido en los resultados obtenidos puesto que, por un lado, cabe pensar que unos pacientes más afectados responderían peor a la nueva medicación o necesitarían más tiempo para mejorar pero, por otro lado, tenemos el fenómeno de regresión a la media, según el cual una muestra con valores más extremos tendería a acercarse a la media en una segunda medición, con lo que nuestros pacientes, al estar más graves, podrían haber mejorado más.

La principal limitación de nuestro estudio, es su carácter no controlado. La realización de un ensayo clínico aleatorizado, presenta unos costes económicos no asumibles por un promotor individual, y la industria farmacéutica no se mostró interesada en la financiación del proyecto. La principal razón pudo ser que la trazodona es un fármaco antiguo sin interés económico para la industria farmacéutica, que salvo excepciones muy concretas, no suele estar interesada en la investigación de combinaciones farmacológicas. Por este motivo, el estudio fue

diseñado como una investigación preliminar dirigida a evaluar por un lado la potencia de un fármaco tradicionalmente utilizado en la enfermedad, pero escasamente estudiado como es la trazodona y por otro, valorar si la combinación con la pregabalina, la cual sí ha demostrado mejoría del dolor en pacientes con fibromialgia, presentaba un efecto sinérgico en el control de dicha enfermedad.

Otra de sus limitaciones es el tiempo de seguimiento. Las 12 semanas de seguimiento, para la valoración de cada fármaco, parecen un periodo de tiempo insuficiente si tenemos en cuenta que el diseño abierto del estudio no nos permite controlar un efecto placebo potencial. Además, un periodo de seguimiento más largo para cada fármaco nos habría permitido evaluar más a fondo la efectividad tanto de la trazodona como de su combinación con pregabalina. No obstante, el aumento del tiempo de seguimiento también podría haber facilitado el abandono de aquellos pacientes que hubiesen experimentado escasos beneficios con la trazodona en monoterapia y, por otra parte, la duración de la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados realizados en la evaluación del tratamiento farmacológico de esta enfermedad es de 8 a 12 semanas.

La realización de un periodo de lavado previo es otro hecho que limita nuestro estudio, dado que podría haber aumentado las expectativas de las pacientes en relación con el tratamiento con trazodona. Sin embargo, dado que nos enfrentamos a una enfermedad en la que la politerapia es frecuente, nos planteamos la necesidad de realizar un periodo de lavado para evitar efectos secundarios debidos a la interacción de los distintos fármacos y además poder valorar qué aporta cada fármaco del estudio al control de la enfermedad. No obstante la duración del periodo de lavado se realizaba en el menor tiempo posible, siendo el máximo 4 semanas de duración para los pacientes más polimedcados.

Por otro lado, la disminución del tamaño de la muestra debido a los abandonos, podría haber reducido la representatividad de la misma y la posibilidad de

extrapolación de los resultados. Por este motivo, se realizó el análisis estadístico por intención de tratar, por lo cual no parece probable que el menor tamaño de la muestra afecte a la validez externa del estudio de forma importante.

Por último, la utilización de preguntas abiertas para la valoración de los efectos secundarios de los fármacos, podría haber subestimado la frecuencia real de los mismos. Sin embargo, este es el método de evaluación de los efectos adversos que utilizan los ensayos clínicos, que suele captar los efectos secundarios graves o inesperados. Además, el uso de un listado para valorar las reacciones adversas tiene el riesgo, contrario al anterior, de sobrestimar la frecuencia de las mismas.

5.2 TRAZODONA

Como esperábamos, los mayores beneficios obtenidos con la trazodona en nuestros pacientes, los encontramos a nivel del sueño. Además también encontramos una mejoría significativa en la sintomatología general de la enfermedad, así como en la ansiedad y la depresión.

Hubo una mejoría de la calidad del sueño de forma global ya desde la semana 6 y aún mayor a la semana 12, con tamaños del efecto grandes en ambas ocasiones. Además, todas las subescalas encontraron una mejoría estadísticamente significativa ya desde la semana 6, con tamaños del efecto grandes en la calidad, duración y eficacia del mismo. De manera que la mejoría de la calidad del sueño con trazodona es notable, especialmente si consideramos además de los resultados que la mayoría de los pacientes habían recibido previamente benzodiazepinas, zolpidem o zopiclona sin haber obtenido buenos resultados. Tanto la trazodona, como las benzodiazepinas, el zolpidem y la zopiclona aumentan el tiempo total de sueño; la principal diferencia se encuentra en que la trazodona aumenta la duración de las fases 3 y 4 del mismo, mientras que todos los restantes aumentan principalmente la duración de la fase 2 (Parrino y Terzano, 1996; Saletu y cols, 2005). Los

pacientes con fibromialgia presentan una reducción del sueño de onda lenta, con una intrusión de ondas alfa que se superponen en las ondas delta en el sueño de onda lenta (Branco y cols, 1994). Branco y cols (1996) demostraron que la trazodona, además de aumentar el sueño de onda lenta, reduce el patrón alfa-delta, en pacientes con fibromialgia, y pueden ser precisamente estas diferencias en la restructuración de la arquitectura del sueño lo que haga que nuestros pacientes hayan mejorado especialmente la calidad del sueño. No obstante en el estudio de Branco y cols, la mejoría del sueño no se reflejó en una mejoría de los síntomas de la enfermedad, ni en los parámetros funcionales o perfil psicológico. A este respecto hemos de comentar que no sabemos la dosis de trazodona que utilizó en su estudio ya que no la detalla, el número de sujetos estudiados fue muy bajo (n=13) y el periodo de seguimiento fue de dos meses, tiempo que probablemente fuera insuficiente para poder valorar la eficacia del fármaco, sobre todo si tenemos en cuenta que el estudio STAR*D (Trivedi y cols, 2006) ha demostrado que para valorar los efectos antidepresivos de los tratamientos de los pacientes con depresión, se necesita un mínimo de 8 semanas.

La disminución en la puntuación del PSQI total no estuvo relacionada con la dosis de la trazodona, lo que sugiere que la mejoría de la calidad del sueño asociada al fármaco pudo ser conseguida con dosis bajas.

En cuanto al dolor, síntoma cardinal de la enfermedad, a pesar de disminuir de forma estadísticamente significativa, el tamaño del efecto fue pequeño. Este resultado lo corrobora el BPI, que no encontró una mejoría significativa en cuanto a la intensidad del mismo, de hecho el análisis por respondedores según los criterios IMMPACT encuentra que sólo el 11,9% de los pacientes presentan una disminución del dolor moderadamente importante (que se corresponde con una disminución del dolor de un 30% o más).

Son muchos los fármacos antidepresivos que presentan propiedades analgésicas, que no están mediadas por la mejoría de los síntomas depresivos. Los mecanismos de acción por los que presentarían estos efectos analgésicos incluirían la inhibición de recaptación de monoaminas (serotonina y noradrenalina), el antagonismo de los receptores alfa-adrenérgicos y el receptor NMDA, el bloqueo o activación de distintos canales iónicos, el aumento de la función del receptor GABA, y la actuación sobre receptores opioides y sobre la producción de citoquinas inflamatorias (Verdu y cols, 2008).

En cuanto a la analgesia de los antidepresivos en fibromialgia, así como la actuación sobre el resto de los síntomas, Verdu y cols (2008) encuentran dos metaanálisis que indican que los antidepresivos tricíclicos, (con su amplio perfil de mecanismos de acción) pueden ser efectivos en el tratamiento de la enfermedad, con una mejoría del dolor, sueño, estado general y fatiga, que no se encuentra correlacionada con los efectos antidepresivos o ansiolíticos. Los resultados obtenidos en diferentes trabajos con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son limitados e inconsistentes, tan solo encuentran un trabajo donde la fluoxetina fue superior a placebo mejorando el dolor, la fatiga y la depresión, aunque no el número de puntos dolorosos. Por último enumeran los distintos estudios que evalúan los antidepresivos inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duloxetina y milnacipram) que producen una mejoría de la enfermedad a distintos niveles.

La trazodona tiene escasos estudios en este sentido y con resultados dispares. Por un lado encontramos dos estudios cuyos resultados sí sugieren el poder analgésico de la trazodona. El primero de ellos, controlado a doble ciego en pacientes pediátricos con migrañas, encuentra que la trazodona es más efectiva que el placebo en la reducción del dolor de cabeza (Battistella y cols, 1993); en este caso, no obstante, no se trataría de un efecto analgésico propiamente dicho ya que se administró en calidad de tratamiento preventivo no sintomático. El segundo, en

pacientes con neuropatía diabética en el que el 61% de los 31 pacientes tratados, experimentó al menos algún alivio con la trazodona (*Wilson, 1999*). Por otro lado, encontramos cinco estudios (sin contar el nuestro) en los que la trazodona no mostró un poder superior a placebo en el tratamiento de distintos síndromes/enfermedades dolorosas como fueron: disestesias tras una mielopatía traumática (*Davidoff y cols, 1987*), lumbalgia (*Goodkin y cols, 1990*), dolor en la artritis reumatoide (*Frank y cols, 1988*) y dolor torácico asociado a contractura esofágica (*Clouse y cols, 1987*). Tampoco encontraron mejoría del dolor en la fibromialgia Branco y cols (*1996*), como ya se ha mencionado antes.

A la luz de todo esto, y aún a pesar de no disponer de evidencia, podemos concluir que la trazodona no posee efecto analgésico o éste es escaso, a diferencia de otros antidepressivos como los tricíclicos o los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina, que sí lo poseen de forma manifiesta (*Mease, 2009*). Diferentes estudios han demostrado la importancia de la noradrenalina y la serotonina en el procesamiento del dolor, mostrando un efecto antinociceptivo el incremento en sus concentraciones (*Fields y cols, 1991*). Ambos neurotransmisores están implicados en los mecanismos moduladores del dolor en las vías descendentes a nivel central (*Kranzler y cols, 2002*). Además se ha demostrado en estudios animales que el aumento de la concentración de ambas sustancias a la vez, serotonina y noradrenalina, mediante inhibidores de la recaptación duales, produce un alivio del dolor mayor que el aumento de noradrenalina o serotonina aisladamente (*Mochizucki, 2004*). Esto concuerda con el escaso efecto que ejerce sobre el dolor la trazodona, ya que a dosis medias-altas actúa sobre la serotonina pero no sobre noradrenalina (*Stahl, 2009*).

No obstante, encontramos que a pesar de no mejorar el dolor, mejora de forma significativa la interferencia que este causa en las actividades de la vida diaria del paciente, tal y como muestra el BPI de interferencia, con un tamaño del efecto grande. Además, esta mejoría en la interferencia del dolor, podría explicar

también cómo, aunque el componente físico del cuestionario de salud SF-36 no mejoró de forma significativa, la dimensión del dolor corporal del mismo sí lo hizo.

La mejoría encontrada en la sintomatología general de la fibromialgia, se refleja en una disminución de la puntuación del FIQ estadísticamente significativa ya desde la semana 6 y con un tamaño del efecto grande para la semana 12. En cuanto a las subescalas del cuestionario, casi todas disminuyeron de forma estadísticamente significativa con tamaños del efecto moderados y grandes en el cansancio, sueño, rigidez y ansiedad. Tanto la depresión como la ansiedad fueron los parámetros que mejoraron de forma relevante, con tamaños del efecto superiores en aquellos pacientes que presentaban niveles de ansiedad y depresión mayores. Observamos además que tanto para el FIQ como para el BDI, mejoraron más aquellos pacientes que tomaban dosis del fármaco superiores a 200 mg/día en comparación con aquellos que recibían dosis de 100 mg/día o inferiores, circunstancia que concuerda con el mecanismo de acción del fármaco, ya que en dosis superiores a 150 mg/día, la trazodona actúa como antidepresivo y ansiolítico al actuar sobre la concentración de serotonina (*Stahl, 2009*). De manera que nuestros resultados parecen indicar que a dosis similares a aquellas usadas en el rango inferior para el tratamiento de la depresión (150-600 mg), la trazodona podría ser útil para el tratamiento de la fibromialgia, aportando mayores beneficios que la dosis mínima de 50 mg diarios que se suelen utilizar en la enfermedad para la mejoría del sueño (*Bennet y cols, 2007*).

En definitiva encontramos que la trazodona a dosis bajas-medias, sin actuar directamente sobre el dolor de la enfermedad, actúa a nivel de una amplia variedad de síntomas como es el sueño, el cansancio, la ansiedad, la rigidez y la depresión que hacen que el paciente se encuentre globalmente mejor e incluso que su dolor (siendo prácticamente el mismo), le interfiera menos en su vida. No obstante, es precisamente este perfil clínico, sin eficacia directa sobre el dolor (que es uno de los síntomas principales de la enfermedad), lo que hace que sea un mal candidato

para tratar a pacientes en monoterapia. Sin embargo podría ser combinado con fármacos con mejores propiedades analgésicas como el tramadol o la duloxetina que presentan escasos efectos a nivel del sueño (*Walder y cols, 2001; Chalon y cols, 2005*) o, como hemos hecho en este trabajo, la propia pregabalina que no mejora la sintomatología depresiva asociada (*Calandre y cols, 2011*)

En cuanto a su tolerabilidad, el efecto secundario más frecuente (21.2%) y responsable de la mitad de abandonos (9%) fue la taquicardia. Apareció principalmente durante la primera semana de inicio del tratamiento, con dosis mínimas de trazodona de 50 mg. La taquicardia se encuentra dentro de los efectos secundarios poco frecuentes de la trazodona (*trazodone package insert*), habiéndose encontrado en un porcentaje del 0 al 7% en ensayos clínicos. La razón por la cual encontramos una mayor prevalencia de este efecto secundario en nuestra cohorte de pacientes podría estar relacionada con la disfunción del sistema nervioso autónomo que sufren estos pacientes (*Martínez-Lavín y Vargas, 2009*).

Encontramos al menos 31 estudios controlados, *Martínez-Lavín y Vargas (2009)* hicieron una revisión de todos ellos y mostraban las evidencias de la disfunción del sistema nervioso autónomo en la fibromialgia. La mayoría de los estudios encontraban una hiperactividad simpática basal acompañada de una respuesta simpática disminuida ante los diferentes tipos de estímulos estresantes. Es posible que esto haya sido lo sucedido en nuestro estudio: por un lado la trazodona es un fármaco que puede interactuar a nivel de la frecuencia cardiaca, aunque sea de forma poco común y, por otro, hemos trabajado con pacientes con disfunción autonómica por la cual, un mínimo estímulo pueda aumentar la frecuencia cardiaca. Es probable que al unir ambas variables, el número de casos de pacientes con taquicardia como efecto secundario se haya presentado en una frecuencia tan elevada.

Por otro lado, dada la alta tasa de abandonos en las primeras semanas de tratamiento, tanto por efectos secundarios como por pérdidas de seguimiento que podrían estar relacionados con la intolerancia al fármaco, sugiere que el tratamiento con trazodona debería de ser monitorizado estrechamente durante las primeras semanas de administración.

5.3. TRAZODONA Y PREGABALINA

Dado que el tamaño de la muestra ITT en la segunda fase del estudio (39 pacientes) es diferente al de la primera fase (59 pacientes), tanto por las pérdidas como por los pacientes que no entraron en la segunda fase, hemos repetido el análisis de los pacientes que tomaban trazodona y hemos encontrado unos resultados paralelos a los primeros.

Vemos cómo la trazodona mejora la calidad del sueño de forma importante, circunstancia esperable por la capacidad de reestructuración de la arquitectura del sueño que posee. También mejora la sintomatología general de la enfermedad, como muestra la disminución del FIQ, disminuyendo prácticamente todas las subescalas de forma estadísticamente significativa con tamaños del efecto moderados. El cansancio matutino es la subescala del FIQ que mejora de forma significativa con un tamaño del efecto grande en comparación con la evaluación basal, probablemente otro reflejo de la mejoría de la calidad del sueño que produce el fármaco.

Volvemos a encontrar una disminución estadísticamente significativa en la ansiedad y depresión, con tamaños del efecto moderados, que aumentan si analizamos a aquellos que parten de niveles de ansiedad y depresión mayores. Resultados que concuerdan con sus efectos antidepresivos y ansiolíticos que aparecen a dosis medias.

Vemos cómo la trazodona no actúa sobre la severidad del dolor, con una escasa disminución del BPI no significativa, aunque sí actúa sobre la interferencia que causa el dolor en las actividades diarias de los pacientes, con un tamaño del efecto grande. Además encontramos una mejoría significativa en la semana 12 de la dimensión del dolor corporal en el SF-36. Estos datos reflejan que aunque la trazodona no ejerza un efecto significativo sobre la intensidad del dolor, puede que el paciente pueda tolerar mejor el dolor corporal al realizar las actividades cotidianas, en relación con la mejoría general que le ha proporcionado el fármaco.

Tras añadir pregabalina, continúa la disminución de la puntuación del FIQ. La puntuación total disminuye significativamente con un tamaño del efecto grande. Esta disminución significativa también afecta a la práctica totalidad de las subescalas, con una mejoría más evidente en las subescalas que evalúan el cansancio matutino, el dolor y la ansiedad, reflejando los conocidos efectos hipnóticos, ansiolíticos y analgésicos que la pregabalina posee (*Arnold, 2009*).

La calidad del sueño en general, no experimentó una mejoría adicional a la disminución observada en la primera fase del estudio. Tanto la puntuación total del PSQI como de las diferentes subescalas permanecieron en valores muy similares excepto la subescala que mide las perturbaciones del sueño, la cual disminuyó significativamente entre las semanas 12 y 24. Este resultado concuerda con los hallazgos en ensayos clínicos previos con pregabalina en fibromialgia, donde el parámetro del sueño que mejora de forma más prominente es la alteración del mismo, medido con la escala de sueño del Medical Outcomes Study-MOS (*Crofford y cols, 2005*), que viene a ser equivalente al parámetro de perturbaciones del sueños del PSQI. En el resto de parámetros no encontramos una mejoría adicional a la aportada por la trazodona.

La mejoría más importante que observamos después de la adición de la pregabalina al tratamiento, fue en el dolor corporal. La puntuación del BPI de severidad media

disminuyó significativamente en relación con el basal, con un tamaño del efecto grande. Vemos cómo al realizar un análisis por respondedores, el dolor corporal de los pacientes que apenas disminuye durante la primera fase, sí lo hace marcadamente durante la segunda fase, sugiriendo un aumento en la analgesia, que vendría dado por introducción de la pregabalina. El BPI de interferencia con las actividades de la vida diaria, también disminuyó adicionalmente, tras la mejoría ya obtenida con la trazodona. Todas las subescalas del BPI mejoran de forma significativa y la mayoría con tamaños del efecto grandes. Todo esto concuerda con los resultados de ensayos clínicos previos que encuentran un efecto analgésico de la pregabalina en el dolor de los pacientes con fibromialgia (*Crofford y cols, 2005; Mease y cols, 2008; Arnold y cols, 2008; Crofford y cols, 2008*).

En cuanto a la severidad de la depresión vemos como el efecto antidepresivo es mayor en aquellos pacientes que presentaban niveles de depresión clínicamente relevantes según el BDI, con un tamaño del efecto grande desde la semana 12 y que sigue aumentando discretamente durante la adición de pregabalina. El análisis por respondedores según los criterios IMMPACT (*Dworkin y cols, 2008*) encuentra que el 53,8% de los pacientes presentaron un cambio clínicamente relevante tras su tratamiento con trazodona y que este porcentaje aumentó hasta un 61,5% tras la adición de pregabalina. Lo mismo ocurre al analizar la depresión con el HADS, los tamaños del efecto son equivalentes entre los que sólo recibieron trazodona y los que recibieron trazodona y pregabalina, aunque aumenta sensiblemente tras la adición de pregabalina. *Arnold y cols (2010)* valoraron los efectos antidepresivos de la pregabalina mediante las variaciones en los resultados del HADS de 3 ensayos controlados con placebo y doble ciego de pacientes con fibromialgia a los que se les trató con pregabalina en monoterapia. Encontraron que a dosis de 450 mg diarios, existía una pequeña disminución de la subescala de la depresión del HADS que era estadísticamente significativa. Todo esto podría apuntar a la existencia de un sinergismo en el efecto antidepresivo entre los dos fármacos. Aunque por otro lado, dado que en nuestro trabajo utilizamos dosis generalmente

menores a 450 mg, la discreta mejoría que encontramos en la segunda fase, también podría deberse a un aumento del efecto antidepresivo de la trazodona por el mayor tiempo transcurrido, ya que el efecto antidepresivo suele ser lento.

Similarmente a lo que pasa con la depresión, pasa con la ansiedad, la disminución estadísticamente significativa que comienza con trazodona continúa durante la adición de pregabalina, con tamaños del efecto equivalentes. En el trabajo de Arnold y cols mencionado anteriormente, también se valoró la ansiedad con la subescala correspondiente del HADS y encontraron que existía una disminución de la misma estadísticamente significativa, normalizándose desde estados ansiosos moderados. De manera que, parece probable que la mejoría adicional que encontramos en la ansiedad tras la introducción de pregabalina se deba al sinergismo entre ambos fármacos, ya que en este caso el efecto ansiolítico no suele tardar tanto en aparecer como para pensar que pueda ser un mayor efecto de la trazodona.

Estos resultados sugieren que el tratamiento con pregabalina mejora adicionalmente la sintomatología de la fibromialgia sobre la mejoría ya conseguida con la trazodona, especialmente en cuanto a dolor físico se refiere, aunque también sobre la ansiedad y depresión y vendría a apoyar la hipótesis de que el tratamiento farmacológico combinado podría conseguir un mejor control de la enfermedad que la monoterapia, como ya se ha mencionado en la discusión general. No obstante, dado que el estudio es no controlado, no es posible comprobar si la mejoría de los pacientes es únicamente debida a la combinación de ambos fármacos o si el largo periodo de seguimiento ha podido influir también en los resultados.

En cuanto a la tolerabilidad, encontramos que de los 14 abandonos en todo el estudio por efectos secundarios, 12 ocurrieron durante la primera fase, lo cual podría indicar que la tolerabilidad de la trazodona es mucho más baja que la de la pregabalina. De hecho, la aparición de taquicardia fue referida por 14 (21%)

pacientes y fue motivo de retirada del estudio en 6 casos durante la primera fase del estudio. No obstante podemos pensar en otra explicación alternativa. Es bien conocido que los pacientes con fibromialgia son altamente sensibles a los efectos secundarios de los fármacos. Es posible que durante la primera fase del estudio los pacientes que abandonaron por problemas de tolerabilidad fueran aquellos más sensibles a los efectos secundarios y por lo tanto intolerantes ante cualquier tipo de fármaco.

Conclusiones

6. CONCLUSIONES

En relación al uso de la trazodona en la fibromialgia cabría afirmar que:

1. Produce una marcada mejoría en el sueño de los pacientes con fibromialgia, aumentando no sólo la cantidad, sino la calidad del mismo y disminuyendo de forma significativa el cansancio matutino.
2. A dosis bajas-medias actúa sobre los síntomas ansiosos y depresivos de los pacientes con fibromialgia, particularmente en aquellos que presentan puntuaciones más elevadas.
3. Aunque apenas actúa sobre el dolor de los pacientes con fibromialgia, los pacientes encuentran una menor interacción del dolor en sus vidas diarias.
4. Este fármaco se presenta, por tanto, como una posible opción a tener en cuenta en politerapia para la enfermedad, con fármacos que presenten un perfil complementario.
5. Dada la aparición de taquicardia como reacción adversa frecuente y relevante en estos pacientes, su uso debería ser monitorizado estrechamente, sobre todo al inicio del tratamiento.

Respecto a la asociación de la pregabalina a la trazodona consideramos que:

6. La pregabalina, administrada a dosis medias y combinada con la trazodona, ejerce un efecto sinérgico sobre la mejoría de la enfermedad, actuando de forma predominante sobre el dolor.
7. También actúa a nivel de la ansiedad y de la depresión, siendo su efecto mayor en aquellos pacientes con puntuaciones más altas.
8. Nuestro trabajo apunta que el tratamiento farmacológico combinado consigue un mejor control de la enfermedad sobre la monoterapia, sin suponer un empeoramiento en la tolerabilidad.

Anexos

7. ANEXOS

7.1. ANEXO I: Consentimiento informado del paciente.

Yo, D/D^a: _____

DECLARO QUE:

El Dr. /Dra. _____ como médico especialista en _____ en presencia del testigo D/D^a _____ con D.N.I. _____ me comunica la posibilidad de utilizar el fármaco Trazodona

Se me ha informado del tipo de medicamento que es, de su mecanismo de acción y de los beneficios y riesgos que implica su utilización. Igualmente se me han comunicado los tratamientos alternativos disponibles.

Soy consciente de que este medicamento no se encuentra todavía autorizado en la indicación para que voy a tomarlo y que podría producir algún tipo de efecto indeseable no descrito anteriormente, si bien asumo su posible presentación a cambio de un posible beneficio para el tratamiento de mi enfermedad.

El hecho de recibir la medicación es absolutamente voluntario y puedo renunciar a su administración en el momento en que lo considere oportuno.

Lo que firmo en _____, a, ____ de _____ de 200__.

7.2. ANEXO II: Aprobación del Comité Ético de la Universidad de Granada:



Universidad de Granada
Vicerrectorado de Investigación
y Tercer Ciclo

COMISIÓN DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

La Comisión de Ética en Investigación de la Universidad de Granada, oído el informe preliminar del Presidente del Comité en Experimentación Animal, emite autorización previa a la metodología en la investigación titulada "EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE LA TRAZODONA ASOCIADA A PREGABALINA EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBROMIALGIA: UN ESTUDIO DE POLITERAPIA RACIONAL." que dirige D./Dña. Elena Pita Calandre.

La documentación acreditativa del informe definitivo que emita la Comisión, tras estudio del proyecto y deliberación entre sus miembros, estará a disposición del responsable y de la Comisión de Selección.

Granada a 10 de octubre de 2007



EL PRESIDENTE

Fdo: Francisco J. Martos Perales

LA SECRETARIA

Fdo: M^o Concepción Iribar Ibabe

7.3. ANEXO III: Instrumentos de medida.

1. Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ)

INSTRUCCIONES: En las preguntas que van de la a a la j, por favor rodee con un círculo el número que mejor describa cómo se encontró en general durante la última semana. Si no tiene costumbre de realizar alguna de las siguientes actividades, tache la pregunta.

1. Ha sido usted capaz de:	Siempre	La mayoría de las veces	En ocasiones	Nunca
a. Hacer la compra	0	1	2	3
b. Hacer la colada con lavadora	0	1	2	3
c. Preparar la comida	0	1	2	3
d. Lavar los platos y los cacharros de la cocina a mano	0	1	2	3
e. Pasar la fregona, la mopa o la aspiradora	0	1	2	3
f. Hacer las camas	0	1	2	3
g. Caminar varias manzanas	0	1	2	3
h. Visitar a amigos/parientes	0	1	2	3
i. Utilizar transporte público/conducir	0	1	2	3
j. Subir escaleras	0	1	2	3

2. ¿Cuántos días de la última semana se sintió bien?

0 1 2 3 4 5 6 7

3. ¿Cuántos días de la última semana faltó usted al trabajo o dejó de hacer las tareas de la casa por causa de su fibromialgia?

0 1 2 3 4 5 6 7

Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (cont.)

En las siguientes preguntas, marque con una (X) sobre la línea el punto que mejor indique cómo se sintió en general durante la semana pasada. Cuanto más a la izquierda marque mejor se sintió, cuanto más a la derecha marque peor se sintió.

4. Cuando fue a trabajar, ¿cuánta dificultad le causaron el dolor u otros síntomas de su fibromialgia en el desempeño de su trabajo o de las tareas de la casa?

Sin problema |-----| Mucha dificultad

5. ¿Cómo ha sido de fuerte el dolor?

Sin dolor |-----| Dolor muy fuerte

6. ¿Cómo se ha encontrado de cansada?

Nada cansada |-----| Muy cansada

7. ¿Cómo se ha sentido al levantarse por las mañanas?

Bien |-----| Muy cansada

8. ¿Cómo se ha notado de rígida o agarrotada?

Nada rígida |-----| Muy rígida

9. ¿Cómo se ha notado de nerviosa, tensa o angustiada?



10. ¿Cómo se ha sentido de deprimida o triste?



2. ÍNDICE DE CALIDAD DE SUEÑO DE PITTSBURGH (PSQI)

Instrucciones: Las siguientes preguntas hacen referencia a cómo ha dormido Vd. normalmente durante las últimas 4 semanas. Intente ajustarse en sus respuestas de la manera más exacta posible a lo ocurrido durante la mayor parte de los días y noches del último mes.

¡Muy importante! Conteste a todas las preguntas.

1. Durante el último mes, ¿cuál ha sido, normalmente, su hora de acostarse?

APUNTE SU HORA HABITUAL DE ACOSTARSE _____

2. ¿Cuánto tiempo habrá tardado en dormirse, normalmente, las noches del último mes?

APUNTE EL TIEMPO EN MINUTOS _____

3. Durante el último mes ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?

APUNTE SU HORA HABITUAL DE LEVANTARSE _____

4. ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes? (El tiempo puede ser diferente al que Vd. permanece en la cama)

APUNTE LAS HORAS QUE CREA HABER DORMIDO _____

Para cada una de las siguientes preguntas, elija la respuesta que más se ajuste a su caso, intente contestar a todas las preguntas.

5. Durante el último mes, cuántas veces ha tenido Vd. problemas para dormir a causa de...

- a) No poder conciliar el sueño en la primera media hora.

Ninguna vez Menos de una Una o dos veces Tres o más veces
en el último mes _____ vez a la semana _____ a la semana _____ a la semana _____

- b) Despertarse durante la noche o de madrugada

Ninguna vez Menos de una Una o dos veces Tres o más veces
en el último mes _____ vez a la semana _____ a la semana _____ a la semana _____

c) Tener que levantarse para ir al servicio

Ninguna vez Menos de una Una o dos veces Tres o más veces
en el último mes _____ vez a la semana _____ a la semana _____ a la semana _____

d) No poder respirar bien

Ninguna vez Menos de una Una o dos veces Tres o más veces
en el último mes _____ vez a la semana _____ a la semana _____ a la semana _____

e) Toser o roncar ruidosamente

Ninguna vez Menos de una Una o dos veces Tres o más veces
en el último mes _____ vez a la semana _____ a la semana _____ a la semana _____

f) Sentir frío

Ninguna vez Menos de una Una o dos veces Tres o más veces
en el último mes _____ vez a la semana _____ a la semana _____ a la semana _____

g) Sentir demasiado calor

Ninguna vez Menos de una Una o dos veces Tres o más veces
en el último mes _____ vez a la semana _____ a la semana _____ a la semana _____

h) Tener pesadillas o “malos sueños”

Ninguna vez Menos de una Una o dos veces Tres o más veces
en el último mes _____ vez a la semana _____ a la semana _____ a la semana _____

i) Sufrir dolores

Ninguna vez Menos de una Una o dos veces Tres o más veces
en el último mes _____ vez a la semana _____ a la semana _____ a la semana _____

j) Otras razones (por favor, descríbalas a continuación): _____

Ninguna vez Menos de una Una o dos veces Tres o más veces
en el último mes _____ vez a la semana _____ a la semana _____ a la semana _____

6. Durante el último mes ¿cómo valoraría en conjunto, la calidad de su sueño?

Muy buena..... _____
Bastante buena... _____
Bastante mala.... _____
Muy mala..... _____

7. Durante el último mes ¿cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?

Ninguna vez Menos de una Una o dos veces Tres o más veces
en el último mes _____ vez a la semana _____ a la semana _____ a la semana _____

8. Durante el último mes ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?

Ninguna vez Menos de una Una o dos veces Tres o más veces
en el último mes _____ vez a la semana _____ a la semana _____ a la semana _____

9. Durante el último mes ¿ha representado para Vd. mucho problema el “tener ánimos” para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?

Ningún problema..... _____
Sólo un leve problema.... _____
Un problema..... _____
Un grave problema..... _____

3.- Cuestionario Breve de Dolor (BPI):

1. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la **INTENSIDAD MÁXIMA** de su dolor en la **última semana**:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ningún dolor										El peor dolor imaginable

2. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la **INTENSIDAD MINIMA** de su dolor en la **última semana**:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ningún dolor										El peor dolor imaginable

3. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la **INTENSIDAD MEDIA** de su dolor en la **última semana**:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ningún dolor										El peor dolor imaginable

4. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la **INTENSIDAD** de su dolor **AHORA MISMO**:

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ningún dolor										El peor dolor imaginable

5.- Rodee con un círculo el número que mejor describa hasta qué punto el dolor lo ha afectado en los siguientes aspectos de la vida, durante la **última semana**:

A. Actividad General:
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 No me ha afectado Me ha afectado por completo

B. Estado de ánimo
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 No me ha afectado Me ha afectado por completo

C. Capacidad de caminar
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 No me ha afectado Me ha afectado por completo

D. Trabajo habitual (incluye tanto el trabajo fuera de casa como las tareas domésticas)
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 No me ha afectado Me ha afectado por completo

E. Relaciones con otras personas
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 No me ha afectado Me ha afectado por completo

F. Sueño
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 No me ha afectado Me ha afectado por completo

G. Disfrutar de la vida
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 No me ha afectado Me ha afectado por completo

4.- INVENTARIO DE BECK (BDI):

En este cuestionario aparecen varios grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada uno de ellos. A continuación, señale con un redondel cuál de las afirmaciones de cada grupo describe mejor cómo se ha sentido DURANTE ESTA ÚLTIMA SEMANA, INCLUIDO EL DÍA DE HOY. **Asegúrese de leer todas las afirmaciones dentro de cada grupo antes de efectuar la elección.**

1. 0. No me siento triste
 1. Me siento triste
 2. Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo
 3. Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo.

2. 0. No me siento especialmente desanimado respecto al futuro
 1. Me siento desanimado respecto al futuro.
 2. Siento que no tengo que esperar nada
 3. Siento que el futuro es desesperanzador y las cosas no mejorarán

3. 0. No me siento fracasado/a
 1. Creo que he fracasado más que la mayoría de las personas.
 2. Cuando miro hacia atrás, sólo veo fracaso tras fracaso
 3. Me siento una persona totalmente fracasada

4. 0. Las cosas me satisfacen tanto como antes.
 1. No disfruto de las cosas tanto como antes.
 2. Ya no obtengo una satisfacción auténtica de las cosas.
 3. Estoy insatisfecho/a o aburrido/a de todo

5. 0. No me siento especialmente culpable
 1. Me siento culpable en bastantes ocasiones
 2. Me siento culpable en la mayoría de ocasiones
 3. Me siento culpable constantemente.

6.
 0. No creo que esté siendo castigado/a
 1. Siento que quizá pueda ser castigado/a.
 2. Espero ser castigado/a
 3. Siento que estoy siendo castigado/a

7.
 0. No estoy decepcionado de mí mismo.
 1. Estoy decepcionado de mí mismo.
 2. Me avergüenzo de mí mismo.
 3. Me destesto.

8.
 0. No me considero peor que cualquier otro/a.
 1. Me autocrítico por mis debilidades o por mis errores.
 2. Continuamente me culpo por mis faltas.
 3. Me culpo por todo lo malo que sucede.

9.
 0. No tengo ningún pensamiento de suicidio.
 1. A veces pienso en suicidarme, pero no lo cometería.
 2. Desearía suicidarme.
 3. Me suicidaría si tuviese la oportunidad.

10.
 0. No lloro más que lo que solía.
 1. Ahora lloro más que antes.
 2. Lloro continuamente.
 3. Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo incluso aunque quiera.

11.
 0. No estoy más irritado/a de lo normal en mí
 1. Me molesto o irrito más fácilmente que antes.
 2. me siento irritado/a continuamente.
 3. No me irrito en absoluto por las cosas que antes solían irritarme.

12.
 0. No he perdido interés por los demás.
 1. Estoy menos interesado en los demás que antes.
 2. He perdido la mayor parte de mi interés por los demás.
 3. He perdido todo mi interés por los demás.

13. 0. Tomo decisiones más o menos como siempre he hecho.
 1. Evito tomar decisiones más que antes
 2. Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes.
 3. Ya me es imposible tomar decisiones.

14. 0. No creo tener peor aspecto que antes.
 1. Me temo que ahora parezco más viejo/a o poco atractivo/a
 2. Siento que se han producido cambios permanentes en mi aspecto que me hacen parecer poco atractivo/a
 3. Creo que tengo un aspecto horrible.

15. 0. Trabajo igual que antes.
 1. Me cuesta un esfuerzo extra comenzar a hacer algo.
 2. Tengo que obligarme mucho para hacer todo.
 3. No puedo hacer nada en absoluto.

16. 0. Duermo tan bien como antes.
 1. No duermo tan bien como antes.
 2. Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y me resulta difícil volver a dormir.
 3. Me despierto varias horas antes de lo habitual y no puedo volver a dormirme.

17. 0. No me siento más cansado de lo normal.
 1. Me canso más que antes.
 2. Me canso en cuanto hago cualquier cosa.
 3. Estoy demasiado cansado para hacer nada.

18. 0. Mi apetito no ha disminuido.
 1. No tengo tan buen apetito como antes.
 2. Ahora tengo mucho menos apetito.
 3. He perdido completamente el apetito.

- 19 A 0. Últimamente he perdido poco peso o no he perdido nada.
 1. He perdido más de 2 kilos.
 2. He perdido más de 4 kilos.
 3. He perdido más de 7 kilos.

19. B 0. Estoy bajo dieta para adelgazar.
1. No estoy bajo dieta para adelgazar.
20. 0. No estoy más preocupado/a por mi salud que lo normal.
1. Estoy preocupado por problemas físicos como dolores, molestias, malestar de estómago o estreñimiento.
2. Estoy preocupado/a por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar en algo más.
3. Estoy tan preocupado/a por mis problemas físicos que soy incapaz de pensar en cualquier cosa.
21. 0. No he observado recientemente ningún cambio en mi interés por el sexo.
1. Estoy menos interesado por el sexo que antes.
2. Estoy mucho menos interesado por el sexo
3. He perdido totalmente mi interés por el sexo

5.- Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión

(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)

Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de las enfermedades. Si el médico sabe cuál es el estado emocional del paciente puede prestarle entonces mejor ayuda.

Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. **Lea cada pregunta y subraye la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana.**

No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- 1. De vez en cuando
- 0. Nunca

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

- 0. Ciertamente, igual que antes
- 1. No tanto como antes
- 2. Solamente un poco
- 3. Ya no disfruto con nada

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

- 3. Sí, y muy intenso
- 2. Sí, pero no muy intenso
- 1. Sí, pero no me preocupa
- 0. No siento nada de eso

D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

- 0. Igual que siempre
- 1. Actualmente, algo menos
- 2. Actualmente, mucho menos
- 3. Actualmente, en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- 1. De vez en cuando
- 0. Nunca

D.3. Me siento alegre:

- 3. Nunca
- 2. Muy pocas veces
- 1. En algunas ocasiones
- 0. Gran parte del día

A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a, tranquilo/a y relajado/a: 0. Siempre 1. A menudo 2. Raras veces 3. Nunca
D.4. Me siento lento/a y torpe: 3. Gran parte del día 2. A menudo 1. A veces 0. Nunca
A.5. Experimento una desagradable sensación de «nervios y hormigueos» en el estómago: 0. Nunca 1. Sólo en algunas ocasiones 2. A menudo 3. Muy a menudo
D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal: 3. Completamente 2. No me cuido como debería hacerlo 1. Es posible que no me cuide como debiera 0. Me cuido como siempre lo he hecho
A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme: 3. Realmente mucho 2. Bastante 1. No mucho 0. En absoluto
D.6. Espero las cosas con ilusión: 0. Como siempre 1. Algo menos que antes 2. Mucho menos que antes 3. En absoluto
A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor: 3. Muy a menudo 2. Con cierta frecuencia 1. Raramente 0. Nunca
D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión: 0. A menudo 1. Algunas veces 2. Pocas veces 3. Casi nunca

6.- CUESTIONARIO DE SALUD SF-36:

INSTRUCCIONES:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

E-mail: pbarbas@imim.es

MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1 Excelente
- 2 Muy buena
- 3 Buena
- 4 Regular
- 5 Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1 Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 Algo mejor ahora que hace un año
- 3 Más o menos igual que hace un año
- 4 Algo peor ahora que hace un año
- 5 Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A
ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN
UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A

PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1 Sí
- 2 No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

- 1 Sí
- 2 No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

1 Nada

2 Un poco

3 Regular

4 Bastante

5 Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1 No, ninguno
- 2 Sí, muy poco
- 3 Sí, un poco
- 4 Sí, moderado
- 5 Sí, mucho
- 6 Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A **CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS**. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Algunas veces
- 4 Sólo alguna vez
- 5 Nunca

**POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA
CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.**

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

7.- ESCALA DE IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD (CGIs)-EVALUADA POR EL MÉDICO:

Basándose en su experiencia, señale el grado de enfermedad que presenta el paciente en este momento

1. Normal, sin enfermedad
2. Muy levemente enfermo
4. Moderadamente enfermo
5. Marcadamente enfermo
6. Severamente enfermo
7. Extremadamente enfermo

8.- ESCALA DE IMPRESIÓN GLOBAL DE MEJORÍA DE LA ENFERMEDAD (PGI):

¿Cómo se encuentra usted de su enfermedad?. Valore cómo ha cambiado globalmente los síntomas de su fibromialgia comparando su estado actual con el del inicio de este nuevo tratamiento, tanto si usted cree que se debe o no enteramente al tratamiento como si no.

1. Mucho mejor
2. Bastante mejor
3. Ligeramente mejor
4. Igual
5. Ligeramente peor
6. Bastante peor
7. Mucho peor

Abreviaturas y siglas

8.- ABREVIATURAS Y SIGLAS:

- ACR: colegio americano de reumatología.
- AINE: antiinflamatorios no esteroideos.
- AR: artritis reumatoide.
- ATC: antidepresivos tricíclicos.
- BDI: inventario de depresión de Beck.
- BPI: inventario breve de dolor.
- CGIs: escala de impresión global de severidad.
- COMT: catecol-O-metil transferasa.
- CoQ10: coenzima Q10.
- CRH: hormona liberadora de corticotropina.
- DE: desviación estándar.
- DFV: asociación alemana de fibromialgia.
- DNIC: controles inhibitorios del daño difuso.
- EEG: electroencefalograma.
- EMEA: agencia europea del medicamento.
- EVA: escala visual analógica.
- FDA: administración americana de fármacos.
- FIQ: cuestionario de impacto de fibromialgia.
- FM: fibromialgia.
- GH: hormona de crecimiento.
- HADS: escala hospitalaria de ansiedad y depresión.
- HHA: hipotálamo hipófiso adrenal.
- IC: intervalo de confianza.
- ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
- ITT: intención de tratar.
- LFESSQ: cuestionario de screening epidemiológico de fibromialgia de Londres.
- MRIf: resonancia funcional magnética.
- NAF: asociación nacional de fibromialgia americana.
- OMERACT: resultados a medir en los ensayos clínicos en reumatología.
- OMS: organización mundial de la salud.

- PGB: pregabalina.
- PGI: escala de impresión global de mejoría.
- PSQI: índice de calidad del sueño de Pittsburgh.
- SOD: super-óxido dismutasa.
- SS: gravedad de síntomas.
- TA: tensión arterial.
- TCC: terapia cognitivo conductual.
- TE: tamaño del efecto.
- TRH: hormona liberadora de tiotropina.
- TZD: trazodona.
- T3: triyodotironina.
- VHC: virus de la hepatitis C.
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
- VSG: velocidad de sedimentación globular.
- WPI: índice de dolor generalizado.

BIBLIOGRAFÍA

9.- BIBLIOGRAFÍA

A

Aaron LA, Bradley LA, Alarcon GS et al.: Perceived physical and emocional trauma as a precipitating events in fibromialgia. Associations with Elath care seeking and disability status but not pain severity. *Arthritis Rheum* 1997; 40(3):453-460.

Adler GK, Geenen R: Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31(1):187-202.

Affleck G, Urrows S, Tennen, et al.: Sequential daily realations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain* 1996; 68:363-368.

Albornoz J, Povedano, J, Quijada J, et al: Características clínicas y sociolaborales de la fibromialgia en España: descripción de 193 pacientes. *Rev Esp Reumatol* 1997;24:38-44.

Alonso J, Prieto L, Antó JM. The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results. *Med Clin (Barc)* 1995, 104:771-776.

Altindag O, Celik H: Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep* 2006; 11(3):131-135.

Alvarez Lario B, Alonso-Valdivieso JL, Alegre López J, et al.: Síndrome de fibromialgia: Características clínicas de las pacientes españolas. *Rev Esp Reumatol* 1996;23:76-82.

American Pain Society. Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children (complete summary). National Guideline Clearinghouse. <http://www.guideline.gov>.

Amir M, Kaplan Z, Neumann L, et al: Posttraumatic stress disorder, tenderness and fibromyalgia. *J Psychosom Res* 1997; 42(6):607-613.

Anthony KK, Schanberg L: Juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2001; 3(2):165-171.

Arnold LM: Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. *Pain Med* 2007;8(2):S63-74.

Arnold LM: New therapies in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2006;8:212-232.

Arnold LM: Pregabalin: An Alpha2-delta ligand for the management of fibromyalgia. *Am J Manag Care* 2010;16:S138-S143.

Arnold LM.: Strategies for managing fibromyalgia. *Am J Medicine* 2009;122:S31-S43.

Arnold LM, Crofford LJ, Martin SA, Young JP, Sharma U: The effect of anxiety and depression on improvements in pain in a randomized, controlled trial of pregabalin for the treatment of fibromyalgia. *Pain Medicine* 2007;8(8):633-638.

Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr, Welge JA, Bishop F, Stanford KE, Hess EV, Hudson JI. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007;56(4):1336-1344.

Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, et al.: A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose, study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002;112:191-197.

Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;50:944-952.

Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA.: Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000;41:104-113.

Arnold LM, Leon T, Whalen E, Barrett J: Relationships among pain and depressive and anxiety symptoms in clinical trials of pregabalin in fibromyalgia. *Psychosomatics* 2010;51(6):489-497.

Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al: A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004;50:2974-2984.

Arnold LM, Rosen a, Pritchett L, et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119:5-15.

Arnold LM, Russell IJ, Dirig EW, et al.: A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain* 2008;9:792-805.

B

Badia X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, Perulero N, Galvez R, Carulla J, Cleeland CS; Grupo Vesbpi. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med Clin (Barc)* 2003. 120:52-59.

Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan B, Erdogan C: Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder?. *Rheumatol Int* 2005;25(3):188-190.

Bailey BE, Freedendfeld RN, Kiser RS, et al: Lifetime physical and sexual abuse in chronic pain patients: psychosocial correlates and treatment outcomes. *Disabil. Rehabil.* 2003;25:331-342.

Battisttella PA, Ruffilli R, Cernetti R, et al: A placebo-controlled crossover trial using trazodone in pediatric migraine. *Headache* 1993;33(1):36-63.

Baumgartner E, Finckh A, Cedraschi C, Vischer TL: A six year prospective study of a cohort of patients with fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(7): 644-645.

Beck AT. Thinking and depression: Theory and therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1964;10:561-71.

Bennet RM: Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 2009;35:215-232.

Bennett RM.: The rational management of fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28(2):181-199.

Bennet RM, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Zlateva G, Sadosky AB: Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire. *J Rheum* 2009;36(6):1034-1311.

Bennett RM, Clark SC, Campbell SM, et al: Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992;35:1113-1116.

Bennett RM, Clark SC, Walczyk J: A randomized double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998;104:227-231.

Bennet RM, Jones J, Turk DC, et al: An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;9:27-38.

Bennet RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N: Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003;114:537-545.

Black RG: The chronic pain syndromes. *Surg Clin N Am*.1975;55:4.

Boland EW: Psychogenic Rheumatism: the musculoskeletal expression of psychoneurosis. *Ann Rheum Dis*. 1947;6:195.

Bou-Holaigah I, Calkins H, Flynn JA, et al.: Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:239-246.

Bradley LA: Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Medicine* 2009;122:S22-S30.

Bradley LA, Fillingim R, Sotolongo A, et al: Family aggregation of pain sensitivity in fibromyalgia. *J Pain* 2006;7(4,suppl 1):S1.

Branco JC. The diagnosis and treatment of fibromyalgia. *Acta Med Port* 1995;8:233-238.

Branco JC, Atalaia A, Palva T.: Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheum* 1994;21:1113-1117.

Branco JC, Bannawrth B, Failde I, Abello JC, Blotman F, Spaeth M, Saraiva F, Nacci F, Thomas E, Caubère JP, Le Lay K, Taieb C. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum* 2010;39(6):448-453.

Branco JC, Martini A, Pavia T. Treatment of sleep abnormalities and clinical complaints in fibromyalgia with trazodone. *Arthritis Rheum* 1996;39(Suppl):S91.

Branco JC, Zachrisson O, Perrot S, et al: A European, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2010;37(4):851-859.

Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, et al: The "Chronic, active Epstein-Barr virus infection" syndrome and the primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1987;30(10):1132-1136.

Burckhardt CS.: Arthritis and musculoskeletal patient education standards. *Arthritis Care Res* 1994;7:1-4.

Burckhardt CS, Bjelle A.: Education programmes for fibromyalgia patients: description and evaluation. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:935-955.

Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991; 18: 728-733.

Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, Bjelle A. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1994; 21(4):714-20.

Busch AJ, Barber KAR, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL. Ejercicio para el tratamiento del síndrome de fibromialgia. (Revisión Cochrane traducida). *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 1. Oxford.

Buskila D, Cohen H: Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11(5):333-338.

Buskila D, Gladman DD, Lagevitz P, et al: Fibromyalgia in human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1990;17(9):1202-1206.

Buskila D, Neumann L, Hazanov I & Carmi R.: Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1996;26:605-611.

Buskila D, Neumann L : Fibromyalgia syndrome and nonarticular tenderness in relatives of patients with fibromyalgia . *Journal of Rheumatology* 1997;24:941-944.

Buskila D, Neumann L: Genetics of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2005;9(5):313-315.

Buskila D, Sarzi-Puttini P: Fibromyalgia and autoimmune diseases: the pain behind the autoimmunity. *Isr Med Assoc J* 2008;10:77-78.

Buskila D, Schnaider A, Neumann L, et al: Musculoskeletal manifestations and autoantibody profil in 90 hepatitis C virus infected israeli patients. *Sem Arthritis Rheum* 1998;28(2):107-113.

Buyse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburg Slep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193-213.

C

Calandre EP, Morillas-Arques P, Molina-Barea R, Rodriguez-López CM, Rico-Villademoros F: Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromialgia: a two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011;12:95.

Calandre EP, Morillas-Arques P, Rodriguez-Lopez CM, Rico-Villademoros F, Hidalgo J. Pregabalin augmentation of quetiapine therapy in the treatment of fibromyalgia: an open-label, prospective trial. *Pharmacopsychiatry*. 2007;40(2):68-71.

Calandre EP, Vilchez-Pérez JS, Molina-Barea R, Tovar I, García-Leiva JM, Hidalgo J, Rodríguez-López CM, Rico-Villademoros F.: Suicide attempts and risk of suicide in patients with fibromyalgia: a survey in Spanish patients. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(10):1889-1893.

Calandre EP y Rico-Villademoros F.: The role of antipsychotics in the management of fibromialgia. *CNS Drugs* 2012;26(2):135-153.

Campbell SM, Clark S, Tindall EA, Forehand ME, Bennett RM: Clinical characteristics of fibrositis. I. A "blinded" controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum* 1983;26:817-824.

Cantini F, Bellandi F, Niccoli L, Di Munno O: Fluoxetine combined with cyclobenzaprine in the treatment of fibromyalgia. *Minerva Med* 1994;85(3):97-100.

Carli G, Suman AL, Biasi G, Marcolongo R: Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain* 2002;100:259-269.

Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER study Group: The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):1040-1045.

Casanueva B, Tejeiro V, Díaz-Gómez M, et al: Sintomatología nasal en pacientes con fibromialgia. X Congreso Luso-Espanhol de otorrinolaringología. Lisboa 2004.

Chaitow L: *Fibromyalgia Syndrome. A Practitioner's Guide to Treatment*. 1st Edition. Churchill Livingstone, 2000.

Chalon S, Pereira A, Lainely E, et al: Comparative effects of duloxetine and desipramine on sleep EEG in healthy subjects. *Psychopharmacology* 2005;177:357-365.

Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, Detke MJ, D'Souza DN, Spaeth M.: A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *In J Gen Med* 2008;1:91-102.

Chiwchanwisawakit P, Koolvisoot A, Ratanasuwan W, et al: Prevalence of rheumatic disease in HIV infected Thai patients. *J Med Assoc Thai* 2005;88(12):1775-1781.

Chu LF, Clark DJ, Angst MS.: Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J Pain* 2006;7:43-48.

Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, et al: The effects of melatonin in patients with fibromialgia: a pilot study. *Clin. Rheumatol*. 2000;19(1):9-13.

Clark SR, Bennett RM: Supplemental dextrometorphan in the treatment of fibromyalgia. A double-blind, placebo controlled study of efficacy and side-effects. *Arthritis Rheum* 2000;43:5333.

Clark SR, Tindall EA, Bennett RM.: A double blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. *J Rheumatol* 1985;12:980-983.

Clauw DJ: Fibromyalgia: An Overview. *Am J Med* 2009;122(Suppl 12):S3-S13.

Clauw DJ, Chrousos GP: Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. *Neuroimmunomodulation* 1997;4:134-153.

Clauw DJ, Katz P: The overlap between fibromyalgia and inflammatory rheumatic disease: when and why does it occur? *J Clin Rheumatol* 1995;1:335-342.

Claw DJ, Mease P, Palmer RH, Gendreau RM, Wang Y. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: A 25-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clinical Therapeutics* 2008; 30(11): 1988-2004.

Clayton AH; West SG.: Combination therapy for fibromyalgia. *Curr Pharm Design* 2006, 12:11-16.

Clouse RE, Lustman PJ, Eckert TC, Ferney DM, Griffith LS: Low-dose trazodone for symptomatic patients with esophageal contraction abnormalities: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 1987;92(4):1027-1036.

Cohen H, Buskila D, Neumann L, et al: Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum* 2002;46:845-847.

Cohen SP, Verdolin MH, Chang AS, et al: The intravenous ketamine test predicts subsequent response to an oral dextrometorphan treatment regimen in fibromyalgia patients. *J Pain* 2006;7(6):391-398.

Collins DH: Fibrositis and infection. *Ann Rheum Dis.* 1940; 22: 28-34.

Cordero MD, Demiguel M, Carmona-López I, Bonal P, Campa F, Moreno-Fernández AM: Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia. *Neuroendocrinol Lett* 2010;31(2):101-105.

Cordero MD, Moreno-Fernández AM, Demiguel M, Bonal P, Campa F, Jiménez-Jiménez LM, et al: Coenzyme Q10 distribution in blood is altered in patients with fibromyalgia. *Clin Biochem* 2009;42(7-8):732-735.

Cote KA, Moldofsky H: Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheum* 1997;24:2014-2023.

Cremers T, Rea K, Bosker FJ, et al: Augmentation of SSRI effects on serotonin by 5HT2C antagonists: mechanistic studies. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:1550-1557.

Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, et al: Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008;136:419-431

Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, et al: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37:1583-1592.

Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al, for the pregabalin 1005-108 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1264-1273.

Croft P, Schollum J, Silman A. population study of tender point counts and pain as evidence of fibromyalgia. *BMJ* 1994; 309: 696-699.

D

Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC: Development of the Winsconsin Brief Pain Questionnaire to asses pain in cancer and other diseases. *Pain* 1983;17(2):197-210

Davidoff G, GuarraciniM, Roth E, Sliwa J, Yarkony G: Trazodone hydrochloride in the treatment of dysesthetic pain in traumatic myelopathy: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Pain* 1987;29(2):151-161

Davidson P: Fibromyalgia: a painful and treatable illness. San Francisco Medical Society. Feb. 2002.

Davies KA, Macfarlane GJ, Nicholl BI, et al: Restorative sleep predicts the resolution od chronic widespreads pain: results from the EPIFUND study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1809-1813.

Douche-Aourik F, Berlier W, Feasson L, et al: Detection of enterovirus in human skeletal muscle from patients with chronic inflammatory muscle disease or fibromyalgia and healthy subjects. *J Med Virol* 2003;71 (4):540-547.

Drewers AM, Andreasen A, Jennum P, Nielsen KD. Zopiclone in the treatment of sleep abnormalities in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 288-293.

Drewers AM, Gade J, Nielsen KD et al: Clustering of sleep electroencephalografic patterns in patients with the fibromyalgia syndrome. *Br J Rheumatol* 1995,34:1151-1156.

Dreyer L, Kendall S, Daneskiöld-Samsøe, Bartels EM, Bliddal H: Mortality in a cohort of danish patients with fibromyalgia: increased frequency of suicide. *Arthritis Rheum* 2010; 62:3101-3108.

Duncan AJ, Heales SJ, Mills K, Eaton S, Land JM, Hargeaves IP: Determination of coenzyme Q10 status in blood mononuclear cells, skeletal muscle, and pasma by HPLC with di-propoxy-coenzyme Q10 as an internal standard. *Clin Chem* 2005;51(12):2380-2382.

Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al.: Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *The Journal of Pain* 2008;9(2):105-121.

E

Edwards RR, Bingham CO 3rd, Bathon J, et al. Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2006 Apr 15;55(2):325-32.

Emad Y, Ragab Y, Zeinhom F, et al: Hippocampus dysfunction may explain symptoms of fibromyalgia syndrome. A study with single-voxel magnetic resonance spectroscopy. *J Rheumatol* 2008;35(7):1371-1377.

F

Fabre LF: United States experience and perspectives with trazodone. *Clin Neuropharmacol* 1989;12(Suppl1):S11-S17.

Färber L, Stratz T, Bruckle W, for the German Fibromyalgia Study Group. Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia-a highly selective and competitive 5-HT₃ receptor antagonist. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2000;113:49-54.

Fernández-Dápica MP, Reyero Pantigoso F, González-Crespo MR, et al: Fibromialgia: retraso en el diagnóstico de la enfermedad. *Reumatol Clin* 2005;1:59.

Fields HL, Heinricher MM, Mason P: Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 1991;14:219-245.

Finestone HM, Stenn P, Davies F, et al: Chronic pain and health care utilization in women with a history of childhood sexual abuse. *Child Abuse Negl* 2000;24(4):547-556.

Fishbain DA: Evidenced-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med* 2000;32:305-316.

Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS: Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain?. A review. *Clin J Pain* 1997;13:116-137.

Fitzcharles MA, Costa DD, Pöyhiä R: A study of standard care in fibromyalgia syndrome: a favorable outcome. *J Rheumatol* 2003;30(1):154-159.

Fossaluzza V, De Vita S: Combined therapy with cyclobenzaprine and ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome. In *J Clin Pharmacol Res* 1992;12:99-102.

Frank RG, Kashani JH, Parker JC, et al: Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1988;15(11):1632-1638.

Fromm GH: Baclofen as an adjuvant analgesic. *J Pain Symptom Manage* 1994;9:500-509

G

Gamero Ruiz F, Gabriel Sánchez R, Carbonell Abello J, Tornero Molina J, Sánchez-Magro I: Pain in Spanish rheumatology outpatient offices: EPIDOR epidemiological study. *Rev Clin Esp.* 2005 Apr;205(4):157-63.

Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, et al.: Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2005;32:1975-1985.

Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, et al.: The relationship between depression, clinical pain and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1577-1584.

Giesecke T, Williams DA, Harris RT, et al.: Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure pain threshold and psychological factors. *Arthritis Rheum* 2003;48:2916-2922.

Glass JM: Fibromyalgia and cognition. *J Clin Psychiatry* 2008;69(2):20-24.

Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L.: Management of fibromyalgia syndrome. JAMA 2004;292:2388-2395.

Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H.: A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. Arthritis Rheum 1986;29:1371-1377 .

Goodkin K, Gullion C, Agras S: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of trazodone hydrochloride in chronic low back pain syndrome. J Clin Psychopharmacology 1990;10:269-278.

Gowers WR.: A lecture on lumbago. Its lessons and analogues. Br Md J. 1904;i:117-121.

Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. Brain 2004 ;127(Pt 4):835-43.

Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ: Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis Rheum 2002;46:1333-1343.

Gralow I: Fibromyalgia-is it a disease?-pro. Dtsch Med Wochenschr. 2004;129(239):1337.

Graven-Nielsen T, Aspergen Kendall S, Henkirsson KG, Bengtsson M, Sorensen J, Johnson A, et al: Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. Pain 2000;85:483-491.

Greenfield S, Fitzcharles MA, Esdail JM: Reactive fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum.1992;35:678-681.

Grönblad M, Nykanen J, Konttinen Y, Jarvinen E, Helve T. Effect of zopiclone on sleep quality, morning stiffness, widespread tenderness and pain and general discomfort in primary fibromyalgia patients. A double-blind randomized trial. Clin Rheumatol 1993; 12: 186-191.

Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B, Erdal N: Significance of catechol-O-methyltransferase genes: a study on fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2003;23:104-107.

Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology.* 1976. Rockville,MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare.

H

Haas RH, Parikh S, Falk MJ, Saneto RP, Wolf NI, Darin et al. Mitochondrial Medicine Society's Committee on Diagnosis. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol Genet Metab* 2008;94(1):16-37.

Haddad JJ: Redox and oxidant-mediated regulation of apoptosis signalling pathways: Immuno-pharmaco-redox conception of oxidative siege versus cell death commitment. *Int Immunopharmacol* 2004;4:475-493.

Hakki Onen S, Abdelkrim Alloui, Annette Gross et al: The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects. *J Sleep Res* 2001;10:35-42.

Hassett AL, Cone JC, Patella SJ, et al. The role catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43(11):2493-500.

Hassett AL, Gervitz RN: Nonpharmacologic Treatment for Fibromyalgia: Patient Education, Cognitive-Behavioral Therapy, Relaxation Techniques, and Complementary and Alternative Medicine: *Rheum Dis Clin North Am.* 2009 May ; 35(2): 393-407

Hauri P, Hawkins DR: Alpha delta sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973;34:233-237.

Häuser W, Bernardy K, Uceyler N, Sommer C: Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA* 2009;301:198-209.

Häuser W, Zimmer C, Felde E, et al.: What are the key symptoms in fibromyalgia? Results of a survey of the German Fibromyalgia Association. *Schmerz* 2008;22(2):176-183.

Hazemeijer I, Raskr JJ: Fibromyalgia and the therapeutic domain. A philosophical study on the origins of fibromyalgia in a specific social setting. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(4):507-515.

Hein G, Franke S: Are advanced glycation end-product modifies proteins of pathogenetic importance in fibromyalgia?. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41(10):1163-1167.

Hench PK: Nonarticular Rheumatism. 22nd rheumatism review. Review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum.* 1976;19 (Supl):1081-1089.

Hocking G, Cousins MJ: Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg* 2003;97:1730-1739.

Holdcraft LC, Assefi N, Buchwald D.: Complementary and alternative medicine in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:667-683.

Holman AJ. Impulso control disorder behaviors associated with pramipexole used to treat fibromialgia. *J Gambi Stud*, 2009;25(3):425-431.

Hughes G, Martinez C, Myon E, Taieb C, Wessely S: The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK. An observational study based on clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006, 54:177-183.

Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res* 2011;50(3):267-271.

J

Jennum P, Drewes AM, Anddreasen A, et al.: Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *J Rheum* 1993;20:1756-1759.

Jensen MP, Turner JA, Romano JM.: Self-efficacy and outcome expectancies: relationship to chronic pain coping strategies and adjustment. *Pain* 1991;44(3):263-269.

K

Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care* 1989; 27:S178-189.

Kemple KL, Smith G, Wong-Ngan J: Opioid therapy in fibromyalgia- a four year prospective evaluation of therapy selection, efficacy, and predictors of outcome. *Arthritis Rheum* 2003;(suppl 48):88.

Kendall SA, Schaadt ML, Graff LB, et al: No effect of antiviral (valacyclovir) treatment in fibromyalgia: a double blind, randomized study. *J Rheumatol* 2004;31(4):783.

Kennedy M, and Nelson DT: A prospective long term study of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1996, 34 (4): 682-685.

King S, Wessel J, Bhambhani Y, et al.: A randomized controlled trail of exercise, education, and the combination of exercise and education in persons with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1999;42:S343.

Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, et al: Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1034-1039.

Korszum A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E et al: Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 1999;26:2675-2680.

Kosek E, Hansson P: Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 1997;70:41-51.

Kozanoglu E, Canataroglu A, Abayli B, et al: Fibromyalgia syndrome in patients with hepatitis C infection. *Rheumatol Int* 2003;23(5):248-251.

Kranzler JD, Gendreau JF, Rao SG: The psychopharmacology of fibromyalgia: a drug development perspective. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:165-213.

L

Land JM, Heales SJ, Duncan AJ, Hargreaves IP: Some observations upon biochemical causes of ataxia and a new disease entity ubiquinone, CoQ10 deficiency. *Neurochem Res* 2007;32(4-5):837-843.

Lautenbacher S, Rollman GB: Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain* 1997;13:189-196.

Leventhal L: FMS and parvovirus infection. *Arthritis and Rheumatism* 1991; 34: 1319-1324.

Levy O, Maslakov I, Amit-Vazina M, et al: The effect of whiplash on the appearance of fibromyalgia. 69th Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. San Diego, CA, Nov 13-17, 2005.

López-Roig S., Terol M.C., Pastor M.A., Neipp M.C., Massutí B., Rodríguez-Marín J., Leyda J.I., Martín-Aragón M., Sitges, E.: Ansiedad y depresión. Validación de la escala HAD en pacientes oncológicos. *Journal of Health Psychology* 2000; 12(2):127-155.

Lowe JC: Results of an open trial of T3 therapy with 77 euthyroid females fibromyalgia patients. *Clin Bull Myofascial Ther* 1997;2(1):35-37.

M

Mannerkopi K, Nyberg B, Ahlmen M, et al.: Pool exercise combined with an education program for patients with fibromyalgia syndrome. A prospective, randomized study. *J Rheumatol* 2000;27(10):2473-2481.

Márquez J, Restrepo CS, Candia L, et al: Human immunodeficiency virus-associated rheumatic disorders in the HAART era. *J Rheumatol* 2004;31(4):741-746.

Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME: Circadian Studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1966-1971 .

Martínez-Lavín M, Lopez S, Medina M, et al: Use of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs questionnaire in patients with fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32(6):407-411.

Martínez-Lavín M, Vargas A: Complex adaptive system allostasis in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 2009;35:285-298.

McCain GA, Tilbe KS: Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1989;19:154-157.

McLain D. An Open Label Dose Finding Trial of Tizanidine [Zanaflex (TM)] for Treatment of Fibromyalgia. *J Musculoskel Pain* 2002; 10(4):7-18.

McNamara RK, Huot RL, Lenox RH et al: Postnatal maternal separation elevates the expression of the postsynaptic protein kinase C substrate RC3, but not presynaptic GAP-43, in the developing rat hippocampus. *Dev Neurosci* 2002;24:485-494.

McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, et al.: A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68(2-3):217-227.

Mease PJ.: Further strategies for treating fibromyalgia: the role of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Am J Medicine* 2009; 122:S44-S55.

Mease PJ, Arnold LM, Crofford LJ, et al: Identifying the clinical domains of fibromyalgia: contributions from clinician and patient Delphi exercises. *Arthritis Rheum* 2008;59(7):952-960.

Mease PJ, Choy EH.: Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 2009;35: 359-372.

Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, et al.: The efficacy and safety of milnacipram for treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2009;36:389-409.

Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP, Martin SA, Sharma U. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2008; 35:502-514.

Mease PJ, Seymour K. Fibromyalgia: should the treatment paradigm be monotherapy or combination pharmacotherapy? *Curr Pain Headache Rep* 2008, 12:399-405.

Mease PJ, Spaeth M, Clauw DJ, Arnold LM, Bradley LA, Jon Russell I, Kajdasz DK, Walker DJ, Chappell AS: Estimation of minimum clinically important difference for pain in fibromyalgia. *Arthritis Care & Research* 2011;63(6):821-826.

Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005;46:469-476.

Miller A, Rabed-Jablonska J: The effectiveness of antidepressants in the treatment of chronic non-cancer pain- a review. *Psychiatr Pol* 2005;39(1):21-32.

Mochizucki D: Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors in animal models of pain. *Hum Psychopharmacol* 2004;19(suppl 1):S15-S19.

Moldofsky H: Chronobiological influences on fibromyalgia syndrome: theoretical and therapeutics implications. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1994;8:801-810.

Moldofsky H: Sleep and musculoskeletal pain. *Am J Med* 1986;81:85-89.

Moldofsky H: The significance, assessment, and management of nonrestorative sleep in fibromyalgia syndrome. *CNS Spectr* 2008;13(3 Suppl 5):22-6.

Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, Alvarez-Horine SB. Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2010 Oct;37(10):2156-66.

Moldofsky H, Lue FA, Mously C, Roth-Schechter B, Reynolds WJ. The effect of zolpidem in patients with fibromyalgia: a dose ranging, double blind, placebo controlled, modified crossover study. *J Rheumatol* 1996; 23: 529-533.

Moldofsky H, Scarisbrick P: Induction of neurasthenic pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976;38(1):35-44.

Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, et al.: Musculoskeletal symptoms and no-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med*. 1975;37(4):341-351.

Moldofsky H, Wars JJ.: Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in non-articular rheumatism ("fibrositis syndrome"). *Pain* 1978;5(1):65-71.

Muller W, Stratz T: Fibromyalgia-is it a disease?-pro. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129(239):1336.

N

Nash P. Chronic coxackie B infection mimiking primary FMS. *Journal of Rheumatology* 1989; 116: 1506-1508.

Neeck G, Riedel W: Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1999;876:325-338.

Neeck G, Riedel W: Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Clin* 1992;19(7):1120-1122.

Nicassio PM, Moxham EG, Schuman CE, et al: The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain* 2002;100(3):271-279.

Nyberg F, Liu Z, Lind C, et al. : Enhanced CSF levels of substance P in patients with painful arthrosis but not in patients with pain from herniated lumbar discs. *J Musculoskel Pain*. 1995;3(Suppl 1):2.

O

Offenbacher M, Bondy B, de Jonge S, et al: Possible association of fibromyalgia with a polimorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999;42:2482-2488.

Older SA, Battafarano DF, Danning CL, et al: The effects of delta wave sleep interruption on pain thereshold and fibromyalgia -like symptoms in the healthy subjects: correlation with insulin-like growth factor I. *J Rheum* 1998,25:1180-1186.

O' Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2000;15: 659-666.

Ozgoçmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O, Ardicoglu O, Yildizhan H: Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int* 2006;26(7):598-603.

P

Papadopoulos IA, Georgiou PE, Katsimbri PP, et al: Treatment of fibromyalgia with tropisetron, a 5HT₃ serotonin antagonist: a pilot study. *Clin Rheumatol*. 2000;19(1):6-8.

Park JH, Niermann KJ, Olsen N: Evidence for metabolic abnormalities in the muscles of patients with fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2000;2(2): 131-140.

Parkin AJ: Human memory: the hippocampus is the key. *Curr Biol* 1996;6(12):1583-1585.

Parrino L, Terzano MG: Polysomnographic effects of hypnotic drugs. A review. *Psychopharmacology* 1996;126:1-16.

Popescu A, LeResche L, Truelove EL, Drangsholt MT: Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: a systematic review. *Pain* 2010;150:309-318.

Press J, Phillip M, Neumann L, et al: Normal melatonin levels in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1998;25:551-555.

Q

Quijada-Carrera J, Valenzuela-Castaño A, Povedano-Gomez J, Fernandez-Rodriguez A. Comparison of tenoxicam and bromazepam in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 1996; 65:221-225.

Quintana JM, Padierna A, Esteban C, Arostegui I, Bilbao A, Ruiz I. Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 2003, 107:216-221.

R

Raatjes B, Dantz B: Trazodone: the forgotten antidepressant. *Psychiatric Annals* 2011;41(3):148-157.

Ramos-Reus C, Salcedo-Rocha AL, et al.: How important is patient education?. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:689-703.

Raphael K, Malvin NJ, Sagenta N: Comorbidity of fibromyalgia and posttraumatic stress disorders symptoms in a community sample of women. *Pain Medicine* 2004;5:33-41.

Raphael K, Natelson B, Janal M: A community-based survey of fibromyalgia-like pain complaints following the World Trade Center terrorist attacks. *Pain* 2002;100:131-131.

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, 22:554-460.

Rodríguez-Espinosa J, Díaz-López C, Geli-Ferrer C, et al: Prevalencia de la disfunción tiroidea en mujeres con síndrome fibromiálgico. *Reumatol Clin* 2005;1:59.

Roizenblatt S, Modolfsky H, Benito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001;44:222-230.

Roizenblatt S, Tufik S, Goldenberg J, et al: Juvenile fibromyalgia: clinical and polysomnographic aspects. *J Rheumatol*. 1997;24(3):579-585.

Royal M, Wienecke G, Movva V, Ward S, Bhakta B, Jensen M, Gunyea I. Retrospective study of efficacy of tizanidine in the treatment of chronic pain. *Pain Med* 2001;2:249.

Royuela A and Macías JA. Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburg. *Vigilia-sueño* 1997; 9: 81-94.

Rúa-Figueroa I, Erasquin C, Naranjo A, et al.: Reumatología ambulatoria y hospitalaria unificadas: um año de experiencia em estratificación de consultas. *Rev Esp Reumatol* 1999;26:297-303.

Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG.: Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1991;34:552-560.

Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, et al.: Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136:432-444

Russell IJ, Michalek JE, Kang YK, et al: Reduction of morning stiffness and improvement in physical function in fibromyalgia syndrome patients treated with low doses of human interferon-alpha. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19(8):961-968.

Rusell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, et al: Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.*1989;16(Supl.19):158-163.

Rusell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Browden CA: Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1992;19:104-109.

Rusell IJ, Perkins AT, Michalek JE: Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum* 2009;60(1):299-309.

Rusell IJ, Vipraio GA: Serotonin (5HT) in serum and platelets (PTL) from fibromyalgia patients (FS) and normal controls. *Arthritis Rheum* 1994;37(Supl.):S214.

S

Saletu B, Prause W, Anderer P, Mandl M, Aigner M, Mikova O, Saletu-Zyhlarz GM: Insomnia in somatoform pain disorder: sleep laboratory studies on differences to controls and acute effects of trazodone, evaluated by the Somnolyzer 24 x 7 and the Siesta database. *Neuropsychobiology* 2005;51:148-163

Sarac AJ, Gur A.: Complementary and alternative medical therapies in fibromyalgia. *Curr Phar Des* 2006; 12(1):47-57.

Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F.: Treatment Strategy in Fibromyalgia Syndrome: Where Are We Now? *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(6):353-65.

Scharf MB, Baumann M, Berkowitz DV. The effects of sodium oxybate on clinical symptoms and sleep patterns in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003 May;30(5):1070-1074.

Schochat T and Raspe H. Elements of fibromyalgia in an open population. *Rheumatology* 2003; 42:829-835.

Simon L, A-Boukrat P, et al: Freeplasmatic tryptophan and plasma beta endorphins in primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1990;33(Supl.):S56.

Small KM, McGraw DW, Liggett SB: Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:381-411.

Sorensen J, Bengtsson A, Backman E, et al: Pain analysis in patients with fibromyalgia: effects of intravenous morphine, lidocaine, and ketamine. *Scan J Rheumatol* 1995;24:360-365.

Späth M, Stratz T, Neeck G, et al.: Efficacy and tolerability of intravenous tropisetron in the treatment of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 2004;33:267-270.

Sprott H, Salemi S, Gay Re, Bradley LA, Alarcón GS, Oh SJ, et al: Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgia muscle fibres. *Ann Rheum Dis* 2004;63(3):245-251.

Stahl SM: Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectrums* 2009;14:536-546.

Staud R: Sodium oxybate for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin On Pharmacother* 2011;12(11):1789-1798.

Staud R, Robinson ME, Vierck CJ, Price DD: Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain* 2003;101:167-174.

Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, et al.: Effects of the N-Methyl-Aspartate receptor antagonist dextromethorphan on temporal summation of pain are similar in fibromyalgia patients and normal control subjects. *J Pain* 2005;6(5):323-332.

Stehlik R, Arvidsson L, Ulfberg J: Restless leg syndrome is common among female patients with fibromyalgia. *Eur Neurol* 2008;61(2):107-111.

Sternbach RA: Transcutaneous electrical analgesia: A follow up analysis. *Pain* 1976;2:35.

Stack EC, Matson WR, Ferrante RJ: Evidence of oxidant damage in Huntington's disease: translational strategies using antioxidants. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1147:79-92.

Stahl SM: Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009;14(10):536-46.

Stockman R.: The causes, pathology and treatment of chronic rheumatism. *Edimburg Med J.* 1904;15:107-116.

Straube S, Derry S, Moore RA, Paine J, McQuay J: Pregabalin in fibromyalgia-responder analysis from individual patient data. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010;11:150.

Suhr JA: Neuropsychological impairment in fibromyalgia. Relation to depression, fatigue and pain. *J Psychosom Res* 2003;55(4):321-329.

Swick TJ, Alvarez-Horine S, Zheng Y, et al: Sodium Oxybate improved pain, fatigue, and sleep in patients with fibromyalgia: results from a 14-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sleep* 2009;32:A321.

T

Taylor-Gjevre RM, Gjevre JA: Anti-glutamic acid decarboxylase antibodies in a patient with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia syndrome. *Lupus* 2005;14(6):486-488.

Thannickal VJ, Fanburg BL: Reactive oxygen species in cell signalling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L1005-1028.

Thompson D, Lettich L, Takeshita J: Fibromyalgia: an overview. *Curr. Psychiatry Rep.* 2003;5(3):211-217.

Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004;51:9-13.

Travell JG, Simons DG: Myofascial pain and dysfunction. The trigger point manual. Baltimore, London: William & Wilkins 1983.

Trazodone package insert. (<http://www.drugs.com/pro/trazodone.html>), accessed April 2010.

Tsigos C, Chrousos GP: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res* 2002;53:865-871.

V

Vaerøy H, Abrahamsen A, Forre O, Kass E: Treatment of fibromyalgia (fibrositis syndrome): a parallel double blind trial with carisoprodol, paracetamol and caffeine (Somadril comp) versus placebo. *Clin Rheumatol* 1989;8(2):245-250.

Vaerøy H, Helle R, Forre O, et al: Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988;32(1):21-26.

Vaerøy H, Qiao ZG, Morkrid L, Forre O: Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome) *J Rheumatol* 1989;16:1460-1465.

Valero Saiz J., Valero Lanau J., Barceló P. y Alegre de Miquel Barceló P.: Prevalencia de fibromialgia en la población juvenil de un Instituto de Enseñanza Secundaria (IES) del centro de Barcelona. XXX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Poster. 191. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31(5):308.

Valverde M, Juan A, Ribas B y grupo de trabajo EPISER 2000: Prevalencia de la fibromialgia en la población española. Estudio EPISER 2000. *Rev Esp Reumatol.* 2000;25 Suppl 1.

Van Houdenhove B, Neerincx E, Lysen R, et al: Victimization in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in tertiary care: a controlled study on prevalence and characteristics. *Psychosomatics* 2001;42(1):21-28.

Vázquez C and Sanz J. Fiabilidad y valores normativos de la versión española del Inventario para la Depresión de Beck de 1978. *Clin. Salud* 1997; 8:403-422.

Verdu B, Decosterd I, Buclin T, Stiefel F, Berney A: Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs* 2008;68(18):2611-2632.

Vergne-Salle P, Dufauret-Lombard C, Bonnet C, Simon A, Tréves R, Bonnabau H, Bertin P. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dolasetron, a 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist, in patients with fibromyalgia. *European Journal of Pain* 2001;15:509-514.

W

Walder B, Tramer MR, Blois R: The effects of two single doses of tramadol on sleep: a randomized, cross-over trial in healthy volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:36-42.

Werle E, Fischr HP, Muller A, et al: Antibodies against serotonin have nodiagnostic relevance in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2001;8(3):595-600.

White KP, Carette S, Harth M, Teasell R: Trauma and fibromyalgia: is there an association and what does it mean? *Semin Arth Rheum* 2000;29:200-216.

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, 47:260-265.

White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T: The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol*. 1999 Jul;26(7):1570-1576.

Wilson RC: The use of low-dose trazodone in the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Am Pediatr Med Assoc* 1999;89(9):468-471.

Wittrup IH, Jensen B, Bliddal H, et al: Comparison of viral antibodies in 2 groups of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001;28(3):601-603.

Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, Russell IJ, Yunus MB: A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997;40:1560-1570.

Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ.: A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1994;23:255-259.

Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles Mm, Goldenberg DI, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell J, Winfield J, Yunnus M: The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care and Research* 2010; 62(5): 600-610.

Wolfe F, Hassett AL, Walitt B, Michaud K: Mortality in Fibromyalgia: A study of 8,186 patients over thirty-five years. *Arthritis Care & Research* 2011;63(1):94-101.

Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA, et al.: Fibrositis: Symptom frequency and criteria for diagnosis. An evaluation of 291 rheumatic disease patients and 58 normal individual. *J Rheumatol* 1985;12(6):1159-1163.

Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al: The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1): 19-28.

Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, et al: Serotonin levels, pain threshold and fibromyalgia symptoms in the general population. *Arthritis Rheum.* 1994;37(supl.):S213.

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P: The American College of Rheumatology. Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33(2):160-172.

Wolfe F, The Vancouver Fibromyalgia Consensus Group: The fibromyalgia syndrome: A consensus report on fibromyalgia and disability. *J Rheumatol.* 1996; 23(3):534-539.

Wood PB y Holman AJ.: An elephant among us: the role of dopamine in the pathophysiology of fibromyalgia. *J Rheumatol* 2009;36:221-224.

Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E et al: Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci* 2007;25:3576-3582.

Y

Yunnus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37(6):339-352.

Yunnus MB: Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanism with peripheral modulation (Editorial). *J Rheumatol*. 1992;19:846-850.

Yunnus MB, Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K: Primary fibromyalgia syndrome and myofascial pain syndrome: clinical features and muscle pathology. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;69(6):451-454.

Yunnus MB, Masi AT, Aldag JC: A controlled study of primary fibromyalgia syndrome : Clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol* 1989;19:62-71.

Yunnus MB, Masi AT, Aldag JC: Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1989;16:527-532.

Z

Zhou C, Huang Y, Przedborski S: Oxidative stress in Parkinson's disease: a mechanism of pathogenic and therapeutic significance. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1147:93-104.

Zigmond, A.S. y Snaith, R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale.

Acta Psychiatrica Scandinavica, 1983;67:361-370.

Zijlstra TR, Berendregt PJ, Van de Laar MAF: Venlafaxine in fibromyalgia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2002;46(suppl):S105.

Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR et al: COMT val 158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responder to a pain stressor. *Science* 2003;299:1240-1243.