

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico



Programa de doctorado:

Diseños de Investigación y Aplicaciones en Psicología y Salud

**ANÁLISIS POLISOMNOGRÁFICO DEL SUEÑO EN LA
FIBROMIALGIA: IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS
OBJETIVOS DEL SUEÑO TRAS DIVERSAS OPCIONES DE
TRATAMIENTO COGNITIVO-CONDUCTUAL**

Doctorando:

D. Germán Prados García

Directoras de tesis:

Dra. Elena Miró Morales

Dra. María Pilar Martínez Narváez-Cabeza de Vaca

Dra. Ana Isabel Sánchez Gómez

Granada, 2014

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Germán Prados García
D.L.: GR 2384-2014
ISBN: 978-84-9083-270-7

Programa de doctorado:

Diseños de Investigación y Aplicaciones en Psicología y Salud

ANÁLISIS POLISOMNOGRÁFICO DEL SUEÑO EN LA FIBROMIALGIA:

IDENTIFICACIÓN DE LOS CAMBIOS OBJETIVOS DEL SUEÑO

TRAS DIVERSAS OPCIONES DE TRATAMIENTO COGNITIVO-CONDUCTUAL

Doctorando: Germán Prados García

Directoras de tesis (Departamento de Personalidad Evaluación y Tratamiento Psicológico)

Elena Miró Morales	María Pilar Martínez	Ana Isabel Sánchez Gómez
Doctora en Psicología	Narvárez-Cabeza de Vaca	Doctora en Psicología
Profesora Titular	Doctora en Psicología	Profesora Titular
Universidad de Granada	Profesora Titular	Universidad de Granada
	Universidad de Granada	

Miembros del Tribunal

Presidente

Juan Lupiáñez Castillo
Catedrático de Psicología
Universidad de Granada

Secretaria

M^a Carmen Vives Montero
Doctora en Psicología
Profesora Titular
Universidad de Granada

Vocal 1

Rafael Ballester Arnal
Doctor en Psicología
Profesor Titular
Universidad Jaume I
de Castellón

Vocal 2

Florian ChouChou
Doctor en Neurociencias
Estudiante Post-Doctoral
Centro de Investigación
en Neurociencias de Lyon
(Francia)

Vocal 3

Lourdes Espinosa Fernández
Doctora en Psicología
Profesora Contratada Doctora
Universidad de Jaén

Granada, Septiembre de 2014

Las Doctoras **D^a. Elena Miró Morales, D^a. María Pilar Martínez Narváez-Cabeza de Vaca** y **D^a. Ana Isabel Sánchez Gómez**, profesoras titulares del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la Facultad de Psicología de la Universidad de Granada

INFORMAN

que la tesis doctoral titulada “*Análisis polisomnográfico del sueño en la fibromialgia: Identificación de los cambios objetivos en el sueño tras diversas opciones de tratamiento cognitivo-conductual*” ha sido realizada por D. Germán Prados García bajo la dirección de la Dra. Elena Miró Morales, la Dra. María Pilar Martínez Narváez-Cabeza de Vaca y la Dra. Ana Isabel Sánchez Gómez y que reúne todos los requisitos de contenido, teóricos y metodológicos para ser admitida a trámite, a su lectura y defensa pública, con el fin de obtener el Título de Doctor en Psicología, y por lo tanto **AUTORIZAMOS** la presentación de la referida tesis para su defensa y mantenimiento de acuerdo a la legislación vigente.

Granada, 24 de Junio de 2014

Directoras de la Tesis

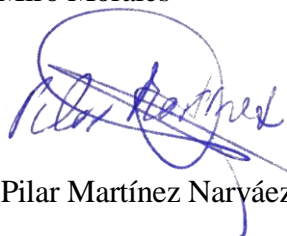


Fdo.: Dra. Elena Miró Morales

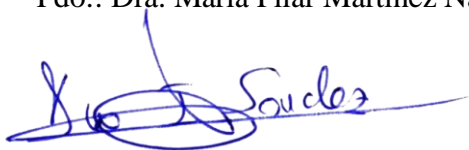
Doctorando



Fdo.: D. Germán Prados García



Fdo.: Dra. María Pilar Martínez Narváez-Cabeza de Vaca



Fdo.: Ana Isabel Sánchez Gómez

Las Doctoras **D^a. Elena Miró Morales**, **D^a. María Pilar Martínez Narváez-Cabeza de Vaca** y **D^a. Ana Isabel Sánchez Gómez**, profesoras titulares del Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la Facultad de Psicología de la Universidad de Granada, y **D. Germán Prados García**, alumno de doctorado en el citado departamento

CERTIFICAN

que la tesis doctoral titulada “*Análisis polisomnográfico del sueño en la fibromialgia: Identificación de los cambios objetivos en el sueño tras diversas opciones de tratamiento cognitivo-conductual*” ha sido realizada por **D. Germán Prados García** bajo su dirección, en el Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico de la Facultad de Psicología de Granada para optar al grado de doctor con mención internacional por la Universidad de Granada, y hasta donde su conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 24 de Junio de 2014

Directoras de la Tesis

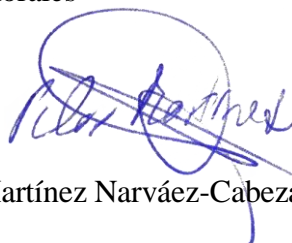


Fdo.: Dra. Elena Miró Morales

Doctorando



Fdo.: D. Germán Prados García



Fdo.: Dra. María Pilar Martínez Narváez-Cabeza de Vaca



Fdo.: Ana Isabel Sánchez Gómez

La presente tesis doctoral se ha realizado bajo la modalidad de reagrupamiento de trabajos de investigación publicados por el doctorando según las Normas Regulatoras de las Enseñanzas Oficiales de Doctorado y del Título de Doctor por la Universidad de Granada aprobadas en el Consejo de Gobierno de 2 de mayo de 2012 y modificadas en Consejo de Gobierno de 30 de Octubre de 2013 (artículo nº18).

Esta tesis doctoral ha sido desarrollada en el marco del proyecto de investigación titulado: *“Tratamiento Cognitivo-Conductual de las Alteraciones del Sueño en la Fibromialgia: Comparación de su Eficacia con el Tratamiento Psicológico y Médico Estándar”*, dirigido por la Doctora Elena Miró Morales y subvencionado por el Ministerio de Ciencia e Innovación del Gobierno de España. Referencia del proyecto: PSI2009-13765.

La estancia formativa de investigación realizada por D. Germán Prados García en la Unidad del Sueño del Hospital Neurológico y de Neurocirugía, Pierre Wertheimer de Lyon (Francia) ha sido financiada dentro del marco de las Subvenciones para la Financiación de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud de Andalucía (Resolución de 29 de Noviembre de 2011). N° Expediente: DP-0017-2011.

Porque me amaste, conozco la Verdad.

Porque me amas, hallo el Sentido.

A mi madre

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de los trabajos que componen esta tesis doctoral ha sido posible gracias a la participación y contribución de un gran número de personas, a las cuales quiero agradecer su colaboración, generosidad, esfuerzo y dedicación:

En primer lugar, quiero dar las gracias a las mujeres y hombres con fibromialgia de la provincia de Granada que han participado en nuestros estudios. Quiero destacar su amabilidad y buena predisposición para colaborar con nosotros a pesar de las inconveniencias e incomodidades derivadas de aspectos como la evaluación polisomnográfica, entre otros. El objetivo principal de esta tesis se habrá logrado si los hallazgos científicos manifestados a lo largo de los diferentes estudios que la componen contribuyen a la mejora de calidad de vida de las personas que padecen este síndrome.

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a la Doctora Elena Miró, por iniciarme y formarme en el apasionante mundo del sueño en el ámbito clínico y psicológico, por cuidar de mi formación y desarrollo como estudiante de doctorado, por hacerme uno más del equipo, infundirme valor y confianza como investigador, ...y por “*desprocrastinarme*”.

También, quiero agradecer a las Doctoras María Pilar Martínez y Ana Isabel Sánchez su buena predisposición, apoyo y enseñanzas a lo largo de estos años de mi formación como doctor.

En este apartado de agradecimientos, es importante subrayar la inestimable ayuda de mis compañeros de la Facultad de Psicología; María José Lami, Fabian Diener, Macarena Fernández y Rocío Garzón. Nuestra implicación en los diferentes estudios deja tras de sí largas horas de trabajo, preocupaciones, colodión, acetona... y alguna que otra cerveza.

Mi formación inicial en el campo de la polisomnografía no hubiera sido posible sin la ayuda y soporte de la Unidad del Sueño del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por lo que agradezco a sus responsables, el Doctor Salvador López y al Doctor Germán Sáez, su apoyo para mi formación en las estancias de dicha unidad. Asimismo, abrir los ojos a la lectura del electroencefalograma y otros parámetros de la polisomnografía, además del manejo eficaz del aparataje del laboratorio del sueño, es un regalo que les debo a Don Alejandro Leyva y Doña Rosa Moreno (enfermeros especialistas del sueño en esta unidad).

Je voudrais remercier le Dr Hélène Bastuji, ma tutrice de stage de recherche au labo d'hypnologie à l'hôpital Neurologique Pierre Wertheimer de Lyon, et aussi le chef de l'équipe *Neuropain*, le Dr Luis García-Larrea. D'eux, j'ai reçu une formation de haute qualité dans le domaine de la douleur et du sommeil. Je voudrais également souligner leur générosité et attention à mon égard qui m'ont permis de vivre à Lyon une expérience très positive.

Aussi je voudrais remercier tous les membres de l'équipe *Neuropain* qui ont facilité mon intégration dans le labo avec leur soutien et gentillesse.

Finalmente, agradezco a mi familia y amigos su apoyo y comprensión durante estos años de trabajo y estudio intenso.

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	13
Estudio 1	39
Artículo 1: Fibromialgia y sueño: una revisión	41
Estudio 2	101
Artículo 2: When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia síndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality	103
Artículo 3: Papel de las cogniciones disfuncionales sobre el sueño en la baja calidad del sueño informada por los pacientes con fibromialgia	133
Estudio 3	167
Artículo 4: Fibromyalgia: gender differences and sleep-disordered breathing	169
Estudio 4	207
Artículo 5: Effects of conventional cognitive-behavioral therapy targeting pain vs. combined cognitive-behavioral therapy targeting pain and insomnia on polysomnographic parameters and clinical symptoms in fibromyalgia: a pilot study	209
Discusión	261
Conclusiones	285
Referencias	293
Anexos	319

Resumen

Desde la primera definición de la fibromialgia (FM) como un “reumatismo muscular” a principios del siglo XX, los síntomas de dolor y sueño aparecen íntimamente asociados a la descripción del cuadro clínico de la FM. Aunque el dolor ha sido el síntoma clave en la concepción nosológica de la FM, llegando a ser el único criterio para la emisión de su diagnóstico clínico, diversas investigaciones han confirmado que el papel del sueño en la FM también es primordial para comprender la fisiopatología y la fenomenología clínica de este síndrome. El hecho de que la FM sea mucho más prevalente en el sexo femenino ha dado lugar a que la mayoría de los estudios se hayan realizado básicamente en mujeres con este síndrome. Los pocos estudios que han analizado las diferencias según el sexo en el padecimiento de la FM parecen coincidir en el hecho de que las mujeres son más sensibles al dolor que los hombres. Sin embargo, la existencia de resultados divergentes en los estudios que han analizado diversas manifestaciones clínicas según el sexo no permite establecer conclusiones definitivas al respecto. Desde los primeros estudios de Moldofsky sobre la fisiología del sueño en FM, un creciente número de investigaciones han descrito diversas alteraciones en estos pacientes que afectan a la continuidad, la arquitectura y microestructura del sueño, y que se han asociado con un sueño poco reparador y el agravamiento de las manifestaciones clínicas. Aunque algunos estudios en FM sugieren la existencia de una relación bidireccional entre la calidad del sueño y el dolor, también existe evidencia acumulada de que los problemas de sueño, además de influir en el dolor, ejercen una importante influencia en el agravamiento de otras manifestaciones clínicas como la fatiga, el estado emocional y la capacidad funcional, entre otros. La coexistencia de problemas de sueño y dolor de modo crónico se ha asociado con una importante vulnerabilidad psicológica en los síndromes de dolor crónico debido a la

existencia de factores cognitivos, emocionales y conductuales relacionados con los síntomas del dolor, el sueño y sus consecuencias. Los estudios que han analizado estos factores psicológicos en relación con las manifestaciones clínicas en FM sugieren que estos pacientes pueden estar inmersos en procesos cognitivo-conductuales disfuncionales que agravan sus síntomas e impiden la recuperación de la salud. Además, la concepción heurística de que estos procesos psicológicos disfuncionales pueden ser comunes al sueño y al dolor, interactuando sinérgicamente y contribuyendo al debilitamiento psicológico de un modo recíproco, añade un mayor riesgo de perpetuación de ambos problemas clínicos y sus consecuencias. La terapia cognitivo-conductual (TCC), como uno de los tratamientos de primera línea en el abordaje de la FM, se ha aplicado con considerable éxito en el tratamiento de estos procesos psicológicos asociados al dolor y al insomnio con dos modalidades de terapia diferenciadas para cada problema clínico. El tratamiento del sueño y el dolor a través de nuevas modalidades combinadas de TCC podría ofrecer mayores beneficios a los pacientes atendiendo a las interacciones y procesos comunes que implican al sueño y al dolor en FM.

Esta tesis se ha realizado para profundizar en el estudio del papel que juega el sueño en el cuadro clínico de la FM, y para ello se plantearon los siguientes objetivos:

- 1) examinar las publicaciones científicas existentes desde el año 1990 hasta el 2011 que habían estudiado los problemas del sueño en la FM de modo prominente,
- 2) analizar en los pacientes con FM el grado de afectación clínica en aspectos como el dolor, la calidad del sueño y los pensamientos y actitudes hacia el mismo, el estado emocional, las expectativas de autoeficacia hacia el dolor y el impacto funcional en comparación con la población sana,
- 3) analizar la contribución de la calidad del sueño y los pensamientos y actitudes disfuncionales sobre el mismo en el cuadro clínico de la FM,

4) analizar si la alteración de sueño, y el modo en que se relaciona con otras manifestaciones clínicas de la FM, difiere en función del sexo, analizando estos aspectos no sólo con medidas de autoinforme, sino también con medidas objetivas como la polisomnografía (PSG) y 5) explorar la eficacia del tratamiento conjunto del insomnio y el dolor empleando una modalidad híbrida de TCC en un grupo de pacientes con FM.

Como primer objetivo y con el fin de obtener una visión global de los hallazgos que había obtenido la investigación sobre el sueño y la FM en los últimos años, se llevó a cabo una revisión narrativa que implicó una búsqueda bibliográfica desde el año 1990 al 2011 con las palabras clave “*fibromyalgia*” y “*sleep*”. El análisis de los 112 registros seleccionados mostró el importante papel que juega la fisiología del sueño en la fisiopatología de la FM, y la influencia de la mala calidad del sueño en las diversas manifestaciones clínicas de este síndrome (dolor, fatiga, estado emocional, deterioro de la capacidad funcional, etc.). A pesar de que la creciente investigación ha empezado a dar cuenta de la importancia del sueño en la FM, en esta revisión, pudimos constatar la escasez de recursos terapéuticos (farmacológicos y no farmacológicos) centrados específicamente en el abordaje de los problemas del sueño en este síndrome. A pesar de que la TCC centrada en el insomnio parecía ofrecer resultados prometedores en el alivio de diversos síntomas en las personas con FM, este campo de la investigación clínica permanecía inexplorado. El segundo y tercer objetivos fueron desarrollados a través de dos estudios *ex post facto* de tipo retrospectivo empleando diferentes escalas y cuestionarios para medir características clínicas y psicológicas, y que se realizaron con la participación de 104 y 90 mujeres con FM que se compararon con 86 y 70 mujeres sanas, respectivamente. Los resultados en estos dos estudios indicaron que las mujeres con FM mostraban significativamente un mayor deterioro en la calidad del sueño, el

dolor, la fatiga, el estado emocional, la capacidad funcional junto a unas menores expectativas de autoeficacia ante el dolor y la presencia de mayores creencias disfuncionales sobre el sueño. En el caso de las mujeres con FM se observó que la mala calidad del sueño se asociaba a una mayor intensidad de dolor, un peor estado emocional y capacidad funcional. Así mismo, los análisis de mediación llevados a cabo en uno de los estudios indicaban que la calidad del sueño, junto a la expectativa de autoeficacia ante el dolor, influía en la relación del dolor con el malestar emocional y el funcionamiento diario. Es decir, la intensidad del dolor no llevaba al malestar emocional y deterioro del funcionamiento diario directamente, sino que la contribución del dolor al deterioro del estado emocional y la capacidad funcional estaba modulada por la calidad del sueño y la expectativa de autoeficacia hacia el dolor. También se pudo constatar que además de la intensidad del dolor y la depresión, las creencias disfuncionales sobre las consecuencias del insomnio en la salud eran predictores significativos de la calidad del sueño.

El cuarto objetivo se desarrolló a través de otro estudio transversal que comparaba las características clínicas, psicosociales y las diferencias en parámetros PSG en una muestra de 22 mujeres y 18 hombres diagnosticados de FM. Esta investigación mostró que los hombres tenían una peor calidad de sueño percibida, además de un menor porcentaje de sueño profundo. Aunque ambos grupos presentaban una importante prevalencia de alteraciones en parámetros de tipo respiratorio medidos a través de la PSG, en el caso de los hombres, este porcentaje era mucho mayor. Este hecho parecía repercutir negativamente en la homeostasis del sueño de los varones, un hecho que no se observó en el caso de las mujeres. Por otro lado, se observó que un mayor nivel de dolor en los hombres y de fatiga en las mujeres, y un deterioro en el impacto funcional en ambos sexos, se asociaba con una peor calidad de sueño

evidenciada a través de diferentes parámetros PSG. En el caso de las mujeres también se observó que un deterioro en el tiempo total de sueño y una reducción del sueño de movimientos oculares rápidos (*Rapid Eye Movement*, REM) se asociaban negativamente a su estado emocional.

El quinto objetivo se puso a prueba a través de un estudio que aplicaba dos modalidades de TCC grupal; una TCC centrada en el dolor, y otra modalidad de TCC híbrida centrada en el tratamiento del dolor y del insomnio. Los resultados obtenidos tras la aplicación de ambas terapias en 15 y 17 mujeres con FM, respectivamente, indicaron la superioridad de la modalidad híbrida en la mejora del sueño tanto a nivel subjetivo como a través de los distintos parámetros PSG medidos en el estudio. En relación a otras manifestaciones clínicas, evaluadas a través de medidas de autoinforme, se constató que la TCC centrada en el dolor era más eficaz en la mejora del funcionamiento diario mientras que la TCC centrada en el dolor y el insomnio parecía mejorar el estado depresivo. Por otro lado, ambas modalidades de terapia mostraron ser claramente eficaces en la mejora de las cogniciones y emociones disfuncionales relacionadas con el dolor.

En resumen, a la luz de los estudios realizados en esta tesis doctoral podemos concluir que las alteraciones del sueño están asociadas a diferentes manifestaciones clínicas del síndrome de la FM contribuyendo de manera activa a la exacerbación de algunos de sus principales síntomas clínicos como la ansiedad, depresión y el deterioro de la capacidad funcional. Las cogniciones disfuncionales sobre el sueño también se asocian con una peor calidad del sueño y con un mayor deterioro en el cuadro clínico general de la FM, además, contribuyen junto al dolor y el estado emocional depresivo a deteriorar la calidad del sueño del paciente. Los hombres con FM presentan una peor calidad del sueño en comparación con las mujeres que podría venir determinada por una

mayor prevalencia de trastornos respiratorios del sueño que afectan de un modo grave a la fisiología de su sueño y que repercuten en las manifestaciones clínicas en este sexo. El tratamiento del dolor y los problemas del sueño a través de una modalidad de TCC combinada mejora las manifestaciones clínicas y parámetros objetivos del sueño asociados al insomnio, además de reducir las cogniciones y emociones disfuncionales ante el dolor, y probablemente el estado emocional depresivo.

Abstract

From the first definition of fibromyalgia (FM) as a “muscular rheumatism” in the early 20th century, pain and sleep-related symptoms have been very closely linked in the description of the clinical picture of FM. Pain is considered the key symptom in the nosological concept of FM and is currently the only criterion used in the clinical diagnosis of the disease. However, a number of studies have revealed that the role of sleep in FM is also essential to understand the pathophysiology and clinical phenomenology of this syndrome. The fact that FM is much more prevalent among females than males has led most researchers to explore this syndrome with female samples. The few studies that have analyzed sex differences in FM seem to agree that women are more sensitive to pain than men. However, the fact that studies on the clinical manifestations of FM according to sex have obtained divergent results cannot be used to draw final conclusions. From the first studies conducted by Moldofsky on sleep physiology in FM, a growing number of studies have described various alterations in FM patients that affect the continuity, architecture and microstructure of sleep and have been associated with unrefreshing sleep and the worsening of clinical manifestations. Although some studies on FM suggest the existence of a bidirectional relationship between sleep quality and pain, there is also accumulating evidence that sleep problems not only influence pain but also exert an important influence on the worsening of other clinical manifestations (e.g., fatigue), emotional status and functional capacity, among others. The coexistence of chronic sleep problems and pain has been associated with a considerable psychological vulnerability in chronic pain syndromes due to the existence of cognitive, emotional and behavioral factors related to pain and sleep symptoms and their consequences. Studies in which these psychological factors have been analyzed in relation with the clinical manifestations of FM suggest

that FM patients may be immersed in dysfunctional cognitive-behavioral processes that worsen their symptoms and prevent them from recovering. In addition, the heuristic concept that such dysfunctional psychological processes may be common to sleep and pain, interacting synergically and contributing to weakening the psychological status of individuals, implies a greater risk of perpetuation of both clinical problems and their consequences. Cognitive-behavioral therapy (CBT) is one of the first-line treatments in the management of FM. It has been applied with considerable success to treat the psychological processes associated with pain and insomnia using two modalities of therapy that target each clinical problem separately. However, treating sleep and pain jointly with new combined modalities of CBT may offer greater benefits to patients, considering the interactions and common processes involving sleep and pain in FM.

The overall aim of the present thesis was to gain greater insight on the role of sleep in the clinical manifestations of FM. To this end, the following objectives were set: 1) review scientific materials published between 1990 and 2011 whose main topic was sleep problems in FM; 2) compared to the healthy population, analyze the degree of clinical impairment of patients with FM regarding aspects such as pain, sleep quality and thoughts and attitudes about sleep, emotional status, pain self-efficacy and functional impact; 3) analyze the contribution of sleep quality and dysfunctional thoughts and attitudes about sleep in the clinical picture of FM; 4) explore whether sleep disturbances and their relationship with other clinical manifestations of FM differ as a function of sex, analyzing these aspects not only with self-reported measures but also with objective measures such as polysomnography (PSG); and 5) explore the efficacy of a joint treatment of insomnia and pain using a hybrid modality of CBT.

The first objective was to obtain a global picture of the findings of research on sleep and FM in the past two decades. This was achieved by conducting a literature

search of articles published between 1990 and 2011 with the key words “fibromyalgia” and “sleep.” The analysis of the 112 records selected showed the important role played by sleep physiology in the pathophysiology of FM and the influence of poor sleep quality on the various clinical manifestations of this syndrome (e.g., pain, fatigue, emotional distress, decline in functional capacity). Although growing research has started to highlight the importance of sleep in FM, the review showed that few therapeutic resources (pharmacological and non-pharmacological) have specifically been used to target sleep problems in this syndrome. Although CBT for insomnia seems to yield promising results in improving various symptoms in patients with FM, this area of clinical research still remains unexplored. The second and third objectives were developed by means of two retrospective studies using various scales and questionnaires to measure and compare the clinical and psychological characteristics of 104 and 90 women with FM and 86 and 70 healthy women, respectively. These two studies revealed that women with FM exhibited a significantly greater deterioration in sleep quality, pain, fatigue, emotional status and functional capacity as well as lower pain self-efficacy and more dysfunctional beliefs about sleep. In women with FM, poor sleep quality was associated with greater intensity of pain and worse emotional status and functional capacity. In addition, the mediation analyses conducted in one of the studies indicated that the relationship between pain and emotional distress and daily functioning was influenced by sleep quality and pain self-efficacy. That is, pain intensity did not directly lead to emotional distress and a decline in daily functioning; instead, the contribution of pain to the decline in emotional status and functional capacity was modulated by sleep quality and pain self-efficacy. Furthermore, apart from pain intensity and depression, dysfunctional beliefs about the effects of insomnia on health were found to be significant predictors of sleep quality.

The fourth objective was tested by means of a cross-sectional study in which clinical and psychosocial characteristics and PSG parameters were compared between a sample of 22 women and 18 men diagnosed with FM. The study revealed that men had poorer self-perceived sleep quality and a lower deep sleep percentage. Although both men and women had a high prevalence of alterations in respiratory parameters measured with PSG, this percentage was much higher in men than in women. This seemed to have negative consequences on sleep homeostasis in men but not in women. In addition, greater levels of pain in men and fatigue in women and a decline in functional impact in both sexes were associated with poorer sleep quality according to several PSG parameters. In women, a decline in total sleep time and a reduction in rapid eye movement (REM) sleep were negatively associated with greater emotional distress.

The fifth objective was tested with a study in which two types of CBT were applied: a CBT targeting pain and a hybrid modality of CBT targeting pain and insomnia. Results obtained after applying both therapies to 15 and 17 women with FM, respectively, indicated that the hybrid CBT was better at improving sleep according to both subjective measures and the various PSG parameters measured in the study. As regards other clinical manifestations assessed with self-reported measures, CBT targeting pain was found to be more effective at improving daily functioning while CBT targeting both pain and insomnia seemed to improve depression. Finally, both types of therapy were clearly effective at improving dysfunctional pain-related cognitions and emotions.

In short, the following conclusions can be drawn from the studies conducted for the present doctoral dissertation: sleep disturbances are associated with various clinical manifestations of FM and actively contribute to exacerbating some of its main clinical symptoms such as anxiety, depression and declining functional capacity. Dysfunctional

cognitions about sleep are also associated with worse sleep quality and a greater decline in the overall clinical picture of FM. Along with pain and depressed emotional status, such cognitions contribute to worsening sleep quality in patients. Men with FM have worse sleep quality than women. This may be determined by the fact that men have a higher prevalence of respiratory sleep disorders that seriously affect their sleep physiology and are likely to have an impact on the clinical manifestations of FM. Treating pain and sleep problems with combined CBT improved the clinical manifestations and objective parameters of sleep associated with insomnia and reduced dysfunctional pain-related cognitions and emotions and seemed to decrease depressive emotional status.

INTRODUCCIÓN

Definición y diagnóstico clínico de la FM: los problemas de sueño como un factor clave en su conceptualización

De acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology, ACR*), la FM se define como un síndrome de dolor musculoesquelético crónico y generalizado de más de tres meses de duración y en el que la persona presenta hipersensibilidad dolorosa a la presión digital ejercida por el clínico al menos en 11 de 18 puntos anatómicos denominados “puntos gatillo” (Wolfe et al., 1990). Aunque esta definición de la FM es el principal criterio diagnóstico, y el más usado desde su publicación en 1990, consensos posteriores han considerado este síndrome como una entidad multidimensional caracterizada, además de por dolor, por fatiga, trastornos del sueño, alteraciones cognitivas, deterioro emocional y otra serie de síntomas somáticos (Wolfe et al., 2010).

Esta consideración reciente de los trastornos del sueño como una de las manifestaciones clínicas más importantes en el diagnóstico clínico de la FM viene avalada por un creciente número de investigaciones que han puesto de manifiesto que una gran mayoría de las personas que padecen FM tienen un sueño poco reparador, y el insomnio es un problema frecuente en estos pacientes (Belt, Kronholm y Kauppi, 2009; Wolfe et al., 1990). Y además, existe evidencia consolidada de que estos trastornos del sueño influyen negativamente en el agravamiento del cuadro clínico de la FM afectando negativamente en aspectos como el dolor, la fatiga, el estado emocional, la capacidad cognitiva y funcional de las personas con este síndrome (Bigatti, Hernandez, Cronan y Rand, 2008; Hamilton et al., 2008; Miró, Lupiañez, Martínez, et al., 2011; Miró, Martínez, Sánchez, Prados y Medina, 2011; Nicassio, Moxham, Schuman y Gevirtz,

2002; Theadom, Cropley y Humphrey, 2007). Aunque el dolor ha sido la manifestación clínica prototípica en la concepción nosológica de la FM desde sus inicios, ya desde la primera definición de este síndrome efectuada por Gowers en el año 1904 como un tipo de reumatismo muscular, los problemas de sueño fueron descritos como manifestaciones clínicas ligadas a los síntomas de dolor en esta enfermedad. Más allá de las quejas de sueño poco reparador expresadas por los pacientes con FM, las primeras investigaciones llevadas a cabo por Moldofsky, Scarisbrick, England y Smythe (1975) a través de estudios polisomnográficos (PSG) indicaron que la fisiología del sueño de estos pacientes tenía alteraciones tanto en la macroarquitectura como en la microestructura del sueño en comparación con los sujetos sanos, siendo de especial importancia la presencia anómala del denominado ritmo alfa-delta como indicador de un *hiperarousal* subyacente desestabilizador de la continuidad del sueño y que se asociaba con los síntomas musculoesqueléticos y problemas emocionales en estos pacientes. Moldofsky y colaboradores consideraron que estos hallazgos estaban en la base etiológica de la FM, y llegaron a conceptualizar este síndrome como “*non-restorative sleep síndrome*” (Moldofsky et al., 1975). Estudios posteriores sobre la neurofisiología del sueño en la FM han caracterizado de un modo más concreto los hallazgos de Moldofsky sobre el ritmo alfa-delta y se han descrito nuevas alteraciones relacionadas con una mayor presión de *arousal* y fragmentación del sueño, además de la detección de la coexistencia de otros trastornos asociados al sueño como el movimiento periódico de piernas, el síndrome de piernas inquietas o diferentes trastornos respiratorios del sueño (Moldofsky, 2008a).

Epidemiología de la FM

La prevalencia de la FM en la población general es relativamente alta, oscilando entre 0.5 y 5% (White y Harth, 2001) con un alto grado de discrepancia entre países que

podría ser, en parte, debido a factores metodológicos relacionados con el tipo de estudio y los criterios empleados para la evaluación de la FM (Branco et al., 2010; White, Speechley, Harth y ØStbye, 1999).

Además de su alta prevalencia, la FM conlleva un mayor impacto en la salud de los pacientes frente a otras enfermedades asociadas a dolor crónico (Hoffman y Dukes, 2008) y unos costes socio-sanitarios superiores en comparación con cualquier otro tipo de enfermedad (Lachaine, Beauchemin y Landry, 2010). Por otra parte, las diferencias entre sexos en el padecimiento de la FM son dramáticas. Así por ejemplo, en un estudio a nivel nacional en la población general española mayor de 20 años de edad, se encontró que un 4.2% de las mujeres padecían FM frente al 0.2% de los hombres (Mas et al., 2008). Aunque esta diferencia en el padecimiento de la FM puede ser debida a factores de tipo biológico, psicológico y social (Yunus, Inanici, Aldag y Mangold, 2000), la concepción de la FM como un síndrome padecido básicamente por las mujeres y determinadas expectativas de género en la expresión clínica de la enfermedad por parte de los médicos pueden estar determinando el juicio clínico ante la FM. En este sentido Katz, Mamyrova, Guzhva y Furmark (2010) han informado de que los reumatólogos podrían cometer sesgos a la hora de emitir el diagnóstico de la FM debido a que sus expectativas clínicas sobre este síndrome en los hombres presuponen la presencia de más hallazgos físicos en la exploración en comparación con las mujeres.

A pesar de las grandes diferencias en la prevalencia de la enfermedad, se ha realizado muy poca investigación en cuanto a las diferencias de sexo/género en la FM y la inmensa mayoría de los estudios incluyen muestras compuestas exclusivamente por mujeres o con muy pocos hombres. Los hallazgos sobre la percepción diferencial del dolor según el sexo, parecen ser uno de los aspectos mejor definidos a la luz de las investigaciones sobre este tema. Así por ejemplo, se ha descrito la existencia de

umbrales del dolor más bajos en las mujeres frente a los hombres con este síndrome (Miró, Diener, Martínez, Sánchez y Valenza, 2012; White et al., 1999; Yunus et al., 2000). Sin embargo, las pocas investigaciones que han analizado las diferencias entre sexos en el cuadro clínico de la FM han mostrado resultados divergentes en cuanto a síntomas clínicos como la fatiga y el deterioro de la capacidad funcional (Buskila, Neumann, Alhoashle y Abu-Shakra, 2000; Hooten, Townsend y Decker, 2007; Ruiz Pérez et al., 2007; Sánchez et al., 2013; Yunus et al., 2000). Igualmente los escasos estudios que han analizado los problemas emocionales en la FM según el sexo, o bien no han encontrado diferencias entre hombres y mujeres (Yunus, Celiker y Aldag, 2004), o los que afirman haber encontrado diferencias en cuanto al estado emocional son contradictorios entre ellos en cuanto a la mayor o menor afectación de las mujeres comparadas con los hombres (Buskila et al., 2000; Lange, Karpinski, Krohn-Grimberghe y Petermann, 2010; Ruiz Pérez et al., 2007; Vishne et al., 2008).

A pesar de que el sueño poco reparador es una de las quejas más frecuentes y uno de los síntomas que se experimenta con mayor intensidad por parte de los pacientes con FM (Rutledge, Jones y Jones, 2007), además de contribuir al agravamiento de las manifestaciones clínicas, al deterioro funcional (Bigatti et al., 2008; Hamilton et al., 2008; Theadom et al., 2007) y a un mayor consumo de recursos socio-sanitarios (Wagner, Chandran, Dibonaventura y Cappelleri, 2013), el estudio del sueño en la FM ha sido muy escaso en comparación con otros síntomas como el dolor. Así, si deficiente es el número de estudios que han analizado las diferencias entre sexos con respecto al resto de manifestaciones clínicas, la investigación sobre las diferencias entre hombres y mujeres en cuanto al sueño en la FM es casi inexistente. Al respecto, existen únicamente dos estudios, en el primero de ellos se empleó una escala visual analógica y se observó que la calidad de sueño estaba estrechamente relacionada con la calidad de vida en el

caso de los hombres pero no en el de las mujeres (Buskila et al., 2000). El segundo estudio, llevado a cabo por Vishne y colaboradores que emplearon un cuestionario de sueño validado psicométricamente, no encontró diferencias significativas en la calidad de sueño entre ambos sexos (Vishne et al., 2008).

Etiología y fisiopatología de la FM

Factores desencadenantes

Existen una serie de factores de tipo biológico que podrían desencadenar el desarrollo del síndrome de la FM como ciertas infecciones víricas o algunas que pueden alterar determinados mecanismos inmunológicos en los que participan la acción de las citoquinas (Buskila, Atzeni y Sarzi-Puttini, 2008). Por otro lado, determinados agentes causantes de estrés psicológico también pueden llegar a desencadenar este síndrome. Así algunos estudios han sugerido que una parte de los pacientes con FM, han desarrollado esta patología a raíz de un acontecimiento asociado a un proceso de estrés agudo o crónico. Situaciones relacionadas con el padecimiento de daños físicos como accidentes de transporte (Buskila et al., 2009), la vivencia de un trauma emocional fortuito o la perpetuación en el tiempo de situaciones amenazantes como una guerra (Ablin, Cohen, Eisinger y Buskila, 2010) o vivencias degradantes para la persona como el maltrato o el abuso sexual en edades tempranas (Häuser, Kosseva, Üceyler, Klose y Sommer, 2011) pueden llegar a desencadenar la FM en algunas personas.

Factores predisponentes y mantenedores

Los estudios en el campo de la epidemiología epigenética de la FM han detectado una importante agregación familiar en el padecimiento de este síndrome en los familiares de primer grado, asimismo el padecimiento de la FM presenta un considerable grado de co-agregación familiar en la percepción de bajos umbrales de

dolor y trastornos graves del estado de ánimo (Arnold et al., 2004; Hudson, Arnold, Keck, Auchenbach y Pope, 2004). También se han observado una serie de polimorfismos genéticos asociados a una mayor susceptibilidad a padecer FM, como es en el caso del gen transportador de serotonina (5-HTT) (Offenbaecher et al., 1999). Este polimorfismo también está implicado en la patogénesis de la ansiedad, la depresión y diversos trastornos emocionales, una mayor sensibilidad al dolor (Graeff, 1997; Offenbaecher et al., 1999), además de un papel moderador en la influencia del estrés cotidiano y la susceptibilidad a padecer depresión ante el mismo (Caspi et al., 2003). También se ha observado que la FM está asociada con polimorfismos específicos de la enzima que degrada las catecolaminas (catecol-O-metiltransferasa) y que está implicada en los mecanismos moduladores del dolor y el estrés. Por otra parte, se ha sugerido que las alteraciones en los mecanismos de respuesta al estrés podrían estar propiciadas por la relación de la FM con un polimorfismo en el gen que codifica el receptor D4 de la dopamina (Buskila, 2007).

En una revisión reciente, Roizenblatt y colaboradores han postulado que algunos de estos polimorfismos genéticos observados en la FM podrían estar relacionados con algunas de las enfermedades del sueño observadas en esta población clínica, considerando que algunos de estos genes intervienen directamente en la neurofisiología del sueño, y que algunos hallazgos han relacionado genotipos comunes de la FM con determinados trastornos del sueño en otras enfermedades como la apnea obstructiva del sueño, el Parkinson y la hipersomnia (Roizenblatt, Neto y Tufik, 2011).

Además de la susceptibilidad genética, la presencia de determinadas características de personalidad y patrones cognitivo-conductuales asociados con el estrés crónico han sido descritos por Van Houdenhove y Luyten (2008) como posibles agentes predisponentes y mantenedores de la FM. Así, patrones cognitivos como la

catastrofización y la hipervigilancia hacia el dolor observados con frecuencia en la FM podrían facilitar el desarrollo y/o mantenimiento de este síndrome, debido a su influencia negativa en la percepción de los síntomas clínicos, la capacidad funcional, el estado emocional y el desarrollo de conductas de afrontamiento adaptativas (Leeuw et al., 2007; Martínez, Sánchez, Miró, Medina y Lami, 2011; Meeus y Nijs, 2007). También determinadas características de personalidad como la alexitimia y el neuroticismo (Castelli et al., 2012; Martínez et al., 2011; Martínez et al., 2014), frecuentemente observadas en la FM, se han asociado con altos niveles de estrés emocional propiciados por una inadecuada regulación emocional que conduciría a estilos atribucionales negativos sobre los síntomas clínicos, y por la modulación que estos rasgos de personalidad pueden ejercer en aspectos cognitivos y emocionales como la catastrofización y la ansiedad hacia el dolor (Goubert, Crombez y Van Damme, 2004). Asimismo, los estados de ansiedad y depresión asociados a la FM han sido propuestos como factores de vulnerabilidad que contribuyen al desequilibrio del sistema neuro-endocrino, inmune y de los mecanismos de procesamiento del dolor central (Van Houdenhove y Luyten, 2006).

También la presencia de un sueño poco reparador contribuiría al riesgo de padecer FM (Mork y Nilsen, 2012) y a su perpetuación teniendo en cuenta que el deterioro del sueño en estos pacientes se ha relacionado con el agravamiento de síntomas clínicos como el dolor, la fatiga, el estrés emocional, además de un deterioro en la capacidad funcional (Affleck, Urrows, Tennen, Higgins y Abeles, 1996; Bigatti et al., 2008; Theadom et al., 2007).

Disfunción del sistema de respuesta al estrés

Van Houdenhove y colaboradores han encuadrado a la FM dentro de un modelo etiopatogénico de corte biopsicosocial que hipotetiza que en la fisiopatología de este síndrome intervienen alteraciones de la neurobiología del sistema de respuesta al estrés (el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS), diferentes neurotransmisores cerebrales, el sistema inmune, el sistema nervioso autónomo y el sistema de procesamiento central del dolor). Dichas alteraciones vendrían provocadas por la acción de situaciones estresantes agudas o crónicas y facilitada por la predisposición genética, determinadas características de personalidad, estilos cognitivo-conductuales predisponentes al estrés crónico. Así, una sobrecarga severa o prolongada del sistema de respuesta estrés en los individuos vulnerables podría conllevar, en un primer momento, un estado de hiperreactividad frente al estrés que acabaría claudicando hacia un estado de hipofuncionalidad caracterizado por una pérdida persistente de adaptabilidad frente a nuevos estresores por parte este sistema biológico característico de los mamíferos (Van Houdenhove y Egle, 2004; Van Houdenhove y Luyten, 2008). Además, la estrecha relación del sistema de respuesta al estrés con el sistema inmune y los mecanismos neurofisiológicos de procesamiento central del dolor determinaría el hecho de que parte del cuadro clínico observado en la FM vendría a ser reflejo de una respuesta neuro-inmune anómala. Así, una hipofuncionalidad en el eje HHS estaría asociada a una respuesta inflamatoria disfuncional del sistema inmunológico y activaría determinadas citocinas proinflamatorias en el cerebro (Chapman, Tuckett y Song, 2008). Esta actividad inflamatoria se traduciría en respuestas clínicas a varios niveles como conductas de evitación o autoprotección, dolor generalizado, hiperalgesia, fatiga, hipersensibilidad emocional y sensación de enfermedad (Van Houdenhove, Kempke y Luyten, 2010). Además dicha respuesta sería susceptible de ser agravada ante los acontecimientos estresantes en la vida del paciente o en los momentos de gran esfuerzo

físico o mental por la acción de los glucocorticoides en el contexto de un sistema neuroendocrino disfuncional (Chapman et al., 2008; McEwen y Kalia, 2010; Van Houdenhove et al., 2010)

Alteraciones en la percepción del dolor a nivel central y periférico

Existe un creciente cuerpo de conocimientos a nivel neurofisiológico que sugiere que la FM puede ser conceptualizada como un modelo característico de síndrome de dolor central donde un procesamiento anómalo de la percepción sensorial y una amplificación del dolor a nivel del sistema nervioso central causarían la hiperalgesia y la alodinia (percepción de un estímulo sensorial no doloroso como dolor) observadas en este síndrome. Así, por ejemplo, en un estudio llevado a cabo por Gracely, Petzke, Wolf y Clauw (2002) analizando imágenes funcionales del cerebro, se observó que las personas que padecían FM presentaban umbrales de dolor más bajos que las personas sanas a la hora de activar las regiones de la denominada neuromatriz del dolor (García-Larrea y Peyron). También se ha descrito la existencia de un déficit en el sistema de inhibición endógena del dolor en los pacientes con FM comparados con otros síndromes de dolor crónico y con los sujetos sanos (Julien, Goffaux, Arsenault y Marchand, 2005). Un dato representativo de esta sensibilización al dolor a nivel central, es el incremento anómalo y el retardo en el decaimiento de la hiperalgesia secundaria después de la aplicación de una estimulación dolorosa repetitiva descritos en pacientes con FM (Staud y Spaeth, 2008).

Alteraciones neuroendocrinas relacionadas con los mecanismos de nocicepción e inhibición endógena del dolor

Las alteraciones en el procesamiento central del dolor mencionadas anteriormente pueden ser corroboradas a nivel molecular, en parte, atendiendo al

desequilibrio neuroquímico observado en los pacientes con FM. Así se ha observado en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con FM, niveles elevados de sustancia P (un neuropéptido involucrado en la percepción del dolor) y de factor de crecimiento nervioso (un facilitador de la producción de la sustancia P). Por el contrario, la detección en el líquido cefalorraquídeo de niveles bajos de neuromoduladores (o sus metabolitos) como la norepinefrina, serotonina y dopamina indicarían un deterioro en los mecanismos descendentes de inhibición endógenos del dolor. Estos dos defectos observados en la FM (incremento de sustancias facilitadoras de la nocicepción y disminución de ciertos neuromoduladores implicados en los mecanismos de inhibición endógena del dolor) podrían explicar síntomas como la alodinia presente en la FM (Russell y Larson, 2009).

El papel del sueño en la fisiopatología de la FM

Un alto porcentaje de las personas que padecen FM perciben su sueño como poco reparador (Theadom et al., 2007) y este síntoma clínico supone una de las quejas más frecuentes en este síndrome (Rutledge et al., 2007). Así por ejemplo, Belt, Kronholm y Kauppi (2009) mostraron en un estudio retrospectivo que los pacientes con FM dormían menos horas que la población normal y se sentían menos satisfechos con sus horas de descanso en comparación con los pacientes que padecían artritis reumatoide y con la población en general. Así mismo, comparados con los pacientes con artritis reumatoide, el insomnio era cinco veces más frecuente en los pacientes con FM (Belt et al., 2009).

Los estudios con PSG en FM han mostrado la presencia de alteraciones en la continuidad, la arquitectura y microestructura del sueño, así se ha informado de una reducción en el tiempo total de sueño, y un incremento en las latencias de inicio del

sueño, el sueño de ondas lentas (*Slow Wave Sleep*, SWS) y el sueño de movimientos oculares rápidos (*Rapid Eye Movements*, REM) junto a una alta fragmentación del sueño debido al incremento en el índice de cambios de fase, la presencia de numerosos microdespertares o microarousals y patrones dinámicos anómalos en la macroestructura del sueño (Branco, Atalaia y Paiva, 1994; Drewes, Svendsen, Nielsen, Taagholt y Bjerregard, 1994; Jennum, Drewes, Andreasen y Nielsen, 1993; Rizzi et al., 2004). También se ha descrito un menor porcentaje del SWS que en los sujetos sanos (Moldofsky et al., 1975) y la superposición anómala de actividad rápida alfa en el trazado electroencefalográfico del SWS, y que se ha denominado como ritmo alfa-delta. (Roizenblatt, Moldofsky, Benedito-Silva y Tufik, 2001).

Muchas de estas alteraciones observadas en la PSG de los pacientes con FM, pueden representar la afectación de diversos procesos de la neurofisiología del sueño y como consecuencia estar asociadas a diversos síntomas clínicos, así, la reducción del SWS y la intromisión del ritmo alfa-delta (asociado con un hiperarousal fisiológico subyacente que atenta contra la continuidad del sueño) podría explicar la presencia del dolor musculoesquelético y fatiga en estos pacientes (Branco et al., 1994; Roizenblatt et al., 2001). Tanto la pérdida de sueño lento como la irrupción de ritmo alfa en las ondas lentas de la fase 3 y 4 del sueño se ha relacionado con el entorpecimiento del metabolismo de la hormona del crecimiento y de su mediador, el factor de crecimiento tipo insulina humana recombinante I, que se producen durante el sueño lento, y cuya función está implicada en la reparación y homeostasis celular del músculo (Bennett, Clark, Campbell y Burckhardt, 1992; Bradley, 2009). En este sentido, dos estudios han mostrado como la privación del sueño lento en sujetos sanos puede reproducir algunos síntomas observados en la FM como el dolor y la fatiga. (Lentz, Landis, Rothermel y Shaver, 1999; Moldofsky et al., 1975).

Otros fenómenos observados en el EEG de los pacientes con FM y que conllevan la fragmentación del sueño son determinados eventos cíclicos como la alta recurrencia de las ondas del EEG llamadas *K-complex* seguidas de ritmo alfa y que se han asociado con sensación de sueño poco reparador, dolor y fatiga en la FM (MacFarlane, Shahal, Mously y Moldofsky, 1996). También un patrón característico de oscilaciones periódicas y repetitivas de microarousals que se ha denominado patrón cíclico alternante, se ha propuesto en FM como un marcador endógeno de inestabilidad del sueño y se ha asociado con una mayor gravedad de los síntomas clínicos como el dolor y la somnolencia, y una menor eficiencia de sueño (Rizzi et al., 2004).

También se ha informado de una reducción en el número de husos de sueño o spindles que son ondas específicas del EEG en la fase 2 del sueño y cuya presencia es un marcador indirecto de los mecanismos protectores de la continuidad del sueño. Landis, Lentz, Rothermel, Buchwald y Shaver (2004) encontraron que estas ondas aparecían con menos frecuencia en el EEG de las mujeres con FM comparado con mujeres sanas lo cual podía estar indicando la presencia de anomalías en los mecanismos sensoriales talamocorticales como componente de un estado crónico de hiperalgesia. Esta reducción en los spindles del sueño también se ha constatado en pacientes con dolor crónico en un estudio llevado a cabo por Harman et al. (2002).

Por otro lado, el estudio del sistema nervioso autónomo a través del análisis de la variabilidad de la tasa cardiaca en el electrocardiograma ha mostrado que en la FM existe una baja dominancia de la actividad parasimpática asociada a una mayor actividad simpática en comparación con controles sanos (Martinez-Lavin, Hermosillo, Rosas y Soto, 1998). Además, esta afectación del sistema nervioso autónomo se ha relacionado con aspectos clínicos de la FM como el dolor y la depresión (Lerma et al., 2011).

Cabe destacar que en la FM existe con frecuencia la comorbilidad de diversas enfermedades del sueño como el movimiento periódico de piernas (Finestone, Sawyer, Ober y Marsh, 1991), el síndrome de piernas inquietas (Viola-Saltzman, Watson, Bogart, Goldberg y Buchwald, 2010) y trastornos respiratorios del sueño (Gold, Dipalo, Gold y Broderick, 2004; May, West, Baker y Everett, 1993; Sarzi-Puttini et al., 2002; Sergi et al., 1999). Así, la presencia de un sueño fragmentado y la consecuente afectación clínica podría ser debido al padecimiento de este tipo de trastornos primarios del sueño en algunos de los pacientes con FM.

Las relaciones entre el sueño, síntomas clínicos y aspectos psicológicos de la FM

Los pocos estudios que han analizado la repercusión de los problemas del sueño en el cuadro clínico de la FM, han descrito numerosas quejas en estos pacientes relacionadas con unos mayores índices de dolor, fatiga (Landis et al., 2003; Roizenblatt et al., 2001), somnolencia, alteraciones cognitivas (Côté y Moldofsky, 1997; Miró, Lupiañez, Hita et al., 2011) y deterioro del estado emocional con mayor presencia de estados afectivos negativos, pensamientos, actitudes y conductas disfuncionales y un importante impacto funcional negativo (Bigatti et al., 2008; Theadom y Cropley, 2008).

En cuanto a la interacción entre las alteraciones del sueño y el dolor, en general, es aceptada la existencia de una relación bidireccional (Lautenbacher, Kundermann y Krieg, 2006; Smith y Haythornthwaite, 2004), no obstante, los estudios que han investigado esta relación en la FM han sido escasos, y apenas se ha analizado la existencia de relaciones secuenciales entre el sueño y el dolor. Además, casi todos los estudios realizados muestran que las alteraciones del sueño se asocian de un modo complejo con otras manifestaciones clínicas de la FM como la fatiga, el estado emocional y el funcionamiento diario, además del dolor. En esta línea, Affleck y

colaboradores (1996) informaron en una muestra de 50 mujeres con FM de la existencia de una relación secuencial diaria entre la calidad del sueño y la intensidad del dolor: una noche de sueño poco reparador era seguida de modo significativo de un día con más dolor, y un día con más intensidad de dolor tenía como consecuencia una noche de sueño de baja calidad. En otro estudio, Bigatti et al. (2008) llevaron a cabo un análisis prospectivo en 600 pacientes con FM donde estudiaron el impacto del sueño, el dolor, la depresión y el impacto funcional, y llegaron a la conclusión de que la alteración del sueño precedía el dolor y que este último, precedía el impacto funcional. También Hamilton, Catley y Karlson (2007) han mostrado en un grupo de pacientes con FM y artritis reumatoide que el sueño mediaba la relación entre el estrés y las emociones negativas, y la relación entre el dolor y las emociones en general. Así mismo, en otro estudio posterior con una muestra mayor de mujeres con FM, estos investigadores también informaron de que la calidad y duración del sueño de los días previos influía en los niveles y la reactividad emocional en estas pacientes, y que un sueño deficiente tenía efectos acumulativos, llegando a impedir una adecuada recuperación emocional en los días en que sucedían un elevado número de experiencias negativas (Hamilton et al., 2008). Por otro lado, algunos estudios en la FM han descrito el sueño como un predictor o mediador significativo en la compleja relación del dolor con las manifestaciones clínicas de este síndrome. Así, Theadom y colaboradores (2007) encontraron en una muestra de 101 pacientes con FM que prácticamente el 99% presentaban problemas de sueño, y la calidad del sueño percibida por estos pacientes era un predictor significativo de los niveles de fatiga, dolor y funcionamiento social. Por otro lado, Nicassio et al. (2002) tras el estudio de una muestra de 105 personas con FM destacaron la importancia de la calidad del sueño como un factor modulador de la relación entre el dolor y la fatiga en estos pacientes.

A pesar de los hallazgos anteriores, la relación entre calidad de sueño e intensidad dolor requiere de más investigación en la FM si tenemos en cuenta la imposibilidad de establecer conclusiones definitivas en este campo. Así por ejemplo, en el estudio secuencial de Affleck mencionado anteriormente, cuando se incluyó en los análisis estadísticos la atención prestada al dolor como covariable, la relación bidireccional entre la calidad del sueño y la intensidad del dolor no resultó estadísticamente significativa. Igualmente la existencia de algunas deficiencias metodológicas en los estudios anteriores no permite establecer conclusiones definitivas en cuanto a las relaciones entre el sueño, el dolor, la fatiga, el estado emocional y el funcionamiento diario. Así por ejemplo, en el estudio de Bigatti (2008) donde el sueño era predictor del dolor en la FM, existe la limitación metodológica de que los pacientes recibieron un tratamiento psicológico entre la primera y la segunda evaluación, y por tanto esto obliga a ser cautos en la interpretación de los resultados de este estudio. Por otro lado, en uno de los estudios se reclutaron muestras mixtas de pacientes, incluyendo pacientes con FM y pacientes que padecían osteoartritis (Hamilton et al., 2007), lo que no permite distinguir los resultados específicos en cada patología. Además, muchas de las investigaciones citadas no utilizan grupo control de participantes sanos (Affleck et al., 1996; Bigatti et al., 2008; Nicassio et al., 2002; Theadom et al., 2007).

Las quejas de fatiga son uno de los síntomas más prevalentes en los pacientes con FM (Wolfe et al., 1990), y aparecen estrechamente relacionadas con el dolor, las alteraciones del sueño, el deterioro cognitivo y los síntomas de depresión y ansiedad (Vincent et al., 2013). Además del dolor, la presencia de un sueño poco reparador en la FM parece influir negativamente en la fatiga experimentada por estos pacientes (Nicassio et al., 2002). Estudios experimentales sobre la fisiología del sueño han descrito un incremento en los niveles de fatiga derivados de la privación del SWS como

la que se observa en personas con FM (Moldofsky, 2008a). A través de medidas de autoinforme en un estudio secuencial, Hamilton et al. (2008) han llegado a describir la calidad del sueño como un factor causal en los niveles de fatiga en los pacientes con FM.

En relación a la capacidad funcional algunos estudios en FM han asociado el funcionamiento diario de estos pacientes con aspectos clínicos como el dolor, el sueño, la fatiga (Bigatti et al., 2008; Theadom et al., 2007), no obstante, la discapacidad funcional en esta población parece estar ligada de un modo importante a aspectos psicológicos como la depresión, creencias negativas sobre el dolor y estrategias de afrontamiento disfuncionales (Karsdorp y Vlaeyen, 2009; Nielson y Jensen, 2004; Phillips y Stuifbergen, 2010; Verbunt, Pernot y Smeets, 2008).

Aunque una gran parte de los pacientes con FM no cumplen con los criterios para el diagnóstico de trastornos afectivos o de ansiedad, sí es cierto que estas personas manifiestan un mayor estrés emocional comparados con la población normal (Raphael, Janal, Nayak, Schwartz y Gallagher, 2006; Uguz et al., 2010), y con otros trastornos de dolor crónico diferente a la FM (Gormsen, Rosenberg, Bach y Jensen, 2010). En el caso de la FM, unos mayores niveles de depresión y ansiedad se han asociado con un peor estado de salud general (Jensen et al., 2010), una mayor intensidad del dolor, un sueño menos reparador y unos mayores niveles de incapacidad funcional (Kurtze y Svebak, 2001; Lange y Petermann, 2010; Martínez et al., 2014; Nicassio et al., 2002). En esta línea, un estudio reciente llevado a cabo por Martínez y colaboradores con mujeres con FM ha destacado el papel de la ansiedad y la depresión como predictores significativos de la experiencia del dolor y de la calidad del sueño, respectivamente (Martínez et al., 2014).

Los aspectos afectivos, y otra serie de variables cognitivas, desempeñan un papel muy significativo en la vivencia y afrontamiento del dolor en las personas que sufren de dolor crónico (Keefe, Rumble, Scipio, Giordano y Perri, 2004; Turk y Okifuji, 2002). La catastrofización del dolor y la hipervigilancia del dolor son dos de las dimensiones cognitivas más importantes en la modulación del dolor experimentado en la FM (Vlaeyen y Morley, 2009). Así la tendencia a catastrofizar se ha asociado con un dolor más intenso, un aumento del malestar emocional y un deterioro de la capacidad funcional en las personas con FM (Edwards, Bingham, Bathon y Haythornthwaite, 2006; Martínez et al., 2011). En relación a la vigilancia al dolor existe una sólida evidencia respecto a que el dolor se intensifica cuando la persona centra su atención en las sensaciones dolorosas, además, esta hipergivilancia hacia el dolor promueve estados afectivos negativos (Crombez, Eccleston, Den Broeck, Goubert y Van Houdenhove, 2004; Vlaeyen y Linton, 2000). Y por su parte, el miedo al dolor se ha relacionado con un aumento de su intensidad y una mayor sensibilidad en los puntos de dolor en este síndrome (De Gier, Peters y Vlaeyen, 2003). Igualmente, la expectativa de autoeficacia es relevante en el control del dolor, y su mejora se ha asociado a una mejoría clínica significativa en los niveles del dolor, el estado de ánimo y el funcionamiento diario (Turk y Okifuji, 2002; Turner, Ersek y Kemp, 2005). En el caso de la FM esta variable se ha relacionado de modo negativo con el dolor, la ansiedad y la depresión (Nelson y Tucker, 2006; Sánchez, Martínez, Miró y Medina, 2011), y se ha descrito como un mediador en el efecto del dolor y la discapacidad sobre la depresión (Nicassio, Schuman, Radojevic y Weisman, 1999; Palomino, Nicassio, Greenberg y Medina, 2007). No obstante, el papel de esta variable no se ha explorado en la relación del sueño con el dolor.

Por otro lado, así como los pensamientos de catastrofización o hipervigilancia del dolor pueden también incrementar el dolor, las emociones negativas y deterioro funcional y contribuir a la fisiopatología de la FM (Leeuw et al., 2007; Meeus y Nijs, 2007), las creencias disfuncionales sobre el sueño contempladas en el modelo del insomnio de Harvey (Harvey, 2002) y observadas en los pacientes con FM (Carney, Edinger, Manber, Garson y Segal, 2007; Theadom y Cropley, 2008) pueden jugar un papel determinante en las manifestaciones clínicas de este síndrome. Se ha postulado que en el insomnio secundario a las condiciones crónicas de dolor, este tipo de pensamientos podrían desempeñar una función relevante en el mantenimiento del mismo insomnio, incluso con más preponderancia que la intensidad del dolor o las alteraciones emocionales (Carney et al., 2007; Currie, Wilson y Curran, 2002). El único estudio que ha analizado las cogniciones disfuncionales sobre el sueño en pacientes con FM, ha sido realizado por Theadom y Cropley en el año 2008. Estos investigadores demostraron retrospectivamente que la calidad del sueño y el dolor estaban asociados con unos mayores niveles de creencias disfuncionales sobre el sueño. Debido a que en este estudio se exploraron los pensamientos disfuncionales sobre el sueño con la puntuación global de la *Dysfunctional Beliefs and Attitudes About Sleep Scale* (DBAS-10), no se ofreció por tanto, información pormenorizada del tipo de pensamientos y actitudes con respecto al sueño. Además, no existen estudios que hayan relacionado este tipo de cogniciones sobre el sueño con aspectos clínicos de la FM como el impacto funcional.

Considerando la FM desde un punto de vista psicológico y como síndrome de dolor crónico donde los problemas de sueño son muy prevalentes, se hace necesaria la concepción de modelos heurísticos que conciban en conjunto los procesos cognitivo-conductuales derivados de los problemas del sueño y el dolor en la FM. El examen de

los problemas de sueño y dolor, y sus interrelaciones en el cuadro clínico de la FM desde los modelos de miedo y evitación del dolor (Leeuw et al., 2007), y el modelo del insomnio de Harvey (Harvey, 2002) parecen indicar que en estos pacientes concurren numerosos aspectos que conducen a una importante vulnerabilidad psicológica que se relacionan con el desarrollo y mantenimiento del dolor y el insomnio crónico. Así por ejemplo, la presencia de creencias disfuncionales sobre el sueño estarían asociados a una peor calidad de sueño (Theadom y Cropley, 2008) y también en cuanto al dolor, los pensamientos de catastrofización y conductas de evitación debido al miedo al dolor son componentes relevantes en la FM determinando el grado de afectación clínica en este síndrome (Meeus y Nijs, 2007). En este sentido, MacDonald, Linton y Jansson-Fröjmark (2010) han resaltado que estos procesos cognitivos-conductuales relacionados con el dolor y los trastornos del sueño podrían estar interactuando de un modo sinérgico debilitando la capacidad del paciente para hacer frente a los pensamientos y conductas disfuncionales frente al dolor y el deterioro del sueño, y han sugerido que el abordaje conjunto de ambos problemas en el tratamiento psicológico de los pacientes con dolor crónico y insomnio puede dar lugar a intervenciones mucho más efectivas que las realizadas hasta ahora.

Tratamiento del sueño en la FM

Teniendo en cuenta que los problemas de sueño son una de las quejas más prevalentes en FM (Theadom et al., 2007) y que los pacientes que informan de mayores problemas de sueño presentan una mayor afectación psicológica y física (Hamilton et al., 2008; Jennum et al., 1993; Roizenblatt et al., 2001), además de la posible existencia de una relación bidireccional entre el sueño y el dolor (Smith y Haythornthwaite, 2004), resulta sorprendente la poca consideración que reciben las alteraciones de sueño en la inmensa mayoría de los tratamientos actuales para la FM.

En cuanto al tratamiento farmacológico de la FM, sólo se ha encontrado una eficacia moderada en algunos de los medicamentos más recomendados en este síndrome; como los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y norepinefrina como la duloxetina y el milnaciprán, algunos antiepilépticos como la pregabalina y antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina (Häuser, Walitt, Fitzcharles y Sommer, 2014). Algunos de ellos se han relacionado con la mejora del sueño en los pacientes con FM (Hauser, Bernardy, Uceyler y Sommer, 2009; Straube, Derry, Moore y McQuay, 2010). Además de los beneficios que pueden aportar estos medicamentos en el cuadro clínico general de la FM, también hay que tener en cuenta la presencia de determinados efectos adversos provocados por alguna de estas drogas que incluso pueden incidir negativamente en la neurofisiología del sueño (Chalon et al., 2005; Siler, Gardner, Yanit, Cushman y McDonagh, 2011).

Dentro de las terapias no farmacológicas, el ejercicio físico aeróbico también aparece como un tratamiento potencialmente beneficioso en la FM (Häuser, Thieme y Turk, 2010), no obstante existen pocos estudios que hayan informado sobre los beneficios de este tipo de terapias en el sueño de las personas con FM destacando el potencial efecto terapéutico del tai chi (Wang et al., 2010) y determinados ejercicios acuáticos en piscina con agua templada (Calandre et al., 2009; Munguia-Izquierdo y Legaz-Arrese, 2008).

En cuanto a la terapia psicológica en FM, en un meta-análisis llevado a cabo por Glombiewski et al. (2010) sobre tratamientos psicológicos en FM, se mostró que los tratamientos más utilizados eran la TCC, las terapias de relajación, los tratamientos educativos y las terapias conductuales. Al igual que ha ocurrido con los síndromes de dolor crónico en general, la TCC mayormente administrada en la FM ha sido la centrada en el dolor (TCC-D) cuyas metas persiguen la adquisición de habilidades cognitivas,

emocionales y conductuales para mejorar el afrontamiento del dolor. Así mismo, las pocas investigaciones clínicas que han administrado este tipo de TCC convencional en la FM, apenas han evaluado el sueño o lo han hecho con medidas poco robustas desde el punto de vista psicométrico, usando por ejemplo una escala visual analógica (Bernardy, Füber, Köllner y Häuser, 2010). No obstante, ya en el año 1989 se empezó a proponer una modalidad de TCC centrada en el insomnio (TCC-I) como una aproximación útil para tratar el insomnio asociado al dolor (Morin, Kowatch y Wade, 1989). La TCC-I persigue principalmente eliminar o reducir aquellos factores que perpetúan el insomnio e incluye técnicas de relajación, psicoeducación, higiene del sueño, terapia de control de estímulos, técnica para la restricción del sueño y terapia cognitiva.

Hasta la fecha actual sólo ocho estudios han analizado la efectividad de la TCC-I en síndromes de dolor crónico de origen no tumoral, y cuatro de ellos se han llevado a cabo en pacientes con FM. En cuanto a los estudios realizados en pacientes con dolor crónico distinto a la FM, Currie et al. (2002) y Jungquist et al. (2010) observaron que tras la terapia los pacientes en ambos estudios obtuvieron una mejoría significativa en diferentes medidas de sueño pero no en la intensidad del dolor. No obstante, aspectos relacionados con la interferencia del dolor, el malestar emocional y el bienestar general experimentaron un cambio clínicamente favorable en estos dos estudios. Vitiello, Rybarczyk, Von Korff y Stepanski (2009) en una muestra de 28 pacientes con osteoartritis y con una edad media de 69 años, también observaron una mejora significativa del sueño medido a través de diarios de sueño, pero además se observó una mejoría en la intensidad del dolor al final del tratamiento y en el seguimiento un año después, al igual que el sueño. También Pigeon y colaboradores han informado de la superioridad de la TCC-I sobre la TCC-D con importantes mejoras en aspectos relacionados con la calidad del sueño, la depresión y la fatiga (Pigeon et al., 2012).

Además, la reciente innovación en este tipo de terapias a través de diseños híbridos para el tratamiento conjunto del dolor y los problemas de sueño en los pacientes que sufren dolor crónico e insomnio parecen indicar una alta eficacia de estas intervenciones en el alivio de las manifestaciones clínicas relacionadas con la interferencia del dolor, el insomnio, y otros síntomas como la fatiga y la depresión (Pigeon et al., 2012; Tang, Goodchild y Salkovskis, 2012)

En relación a los estudios realizados en la FM, Edinger, Wohlgemuth, Krystal y Rice (2005) encontraron en una muestra de 47 pacientes con FM que los 18 participantes del estudio que recibieron TCC-I experimentaron una considerable mejoría del insomnio en comparación con los pacientes que recibieron higiene del sueño o siguieron el tratamiento médico habitual. Por otro lado, tanto el grupo de TCC-I como el grupo de higiene de sueño en este estudio mejoraron su estado emocional y de bienestar general. Igualmente, Martínez et al. (2013), Miró, Lupiañez, Martínez et al. (2011) y Sánchez et al. (2012) han demostrado la eficacia de la TCC-I comparada con la higiene del sueño aplicadas sobre mujeres con FM. Estos autores han informado de mejorías en determinados procesos cognitivos relacionados con la función atencional, la calidad del sueño medida tanto a través de medidas subjetivas como de parámetros PSG, la fatiga, el impacto funcional, la catastrofización del dolor, la ansiedad y depresión

Las relaciones entre el sueño, el dolor, la fatiga, el malestar emocional y el deterioro funcional siguen patrones complejos que sólo están descritos parcialmente en la investigación desarrollada hasta hoy. Contemplar todas estas variables, incluyendo simultáneamente variables cognitivas relevantes como el sentido de autoeficacia en una muestra suficientemente amplia, con cuidadosos criterios de inclusión y con instrumentos de evaluación psicométricamente robustos puede ayudar al desarrollo de

los modelos biopsicosociales que tratan de contribuir a una mejor comprensión de la FM. Asimismo, el estudio de las creencias distorsionadas y disfuncionales del sueño que pueden presentar estos pacientes (Theadom y Cropley, 2008) puede incidir en la mejor comprensión de los aspectos cognitivos y conductuales relacionados con la alteración del sueño que afecta a un alto porcentaje de las personas que padecen este síndrome. También es de gran importancia dilucidar cuales son las características diferenciales en el cuadro clínico de la FM según el sexo debido a que la mayoría de los estudios que se han realizado en este síndrome han recabado muestra de sexo femenino. Debido a que la FM es una patología que empieza a comprenderse mejor desde aproximaciones holísticas, el análisis del papel que juegan las diferencias sexuales y de género en este síndrome puede ayudar a completar este tipo de modelos que integran tanto aspectos biomédicos como psicológicos. El conocimiento disponible a este respecto en la FM es escaso e incluso contradictorio en algunos casos. El tratamiento de los problemas del sueño en la FM desde un punto de vista psicológico, ha sido prácticamente ignorado hasta el estudio de Edinger et al en el año 2005 (Edinger et al., 2005), los resultados obtenidos en este ensayo clínico y otros realizados posteriormente por Miró y colaboradores (Martínez et al., 2013; Miró, Lupiañez, Martínez et al., 2011; Sánchez et al., 2012), se suman a los datos prometedores en el campo de la TCC centrada en el sueño en los síndromes de dolor crónico (Tang, 2009). Debido a que también la TCC-D ha mostrado ser beneficiosa en aspectos relacionados con el estado emocional y aspectos cognitivos relacionados con el dolor como la percepción de autoeficacia en la FM (Bernardy et al., 2010; Glombiewski et al., 2010), se debe avanzar en el desarrollo en nuevos enfoques de TCC que tengan por objetivo tratar los problemas del sueño y el dolor en conjunto. La estrecha relación entre el sueño y el dolor y sus similitudes en cuanto a los procesos cognitivo-conductuales que acontecen

en los pacientes con dolor crónico indican que el diseño de terapias híbridas podría mejorar la eficacia de los actuales tratamientos psicológicos en FM (Smith y Haythornthwaite, 2004).

El contenido de esta tesis doctoral se ha desarrollado de acuerdo a las ideas citadas en el párrafo anterior, para lo cual se han desarrollado 4 estudios:

El primer estudio consistió en la realización de una revisión narrativa con el objetivo de examinar el estado de los conocimientos científicos en cuanto al sueño en la FM desde el año 1990 hasta el año 2011. La realización de esta revisión permitió integrar los diferentes aspectos del sueño desde un punto de vista multidisciplinar y también, descubrir importantes lagunas en la investigación del sueño en este síndrome.

El segundo estudio incluyó dos investigaciones que analizaron mediante medidas de autoinforme la relación existente entre la calidad del sueño y las diferentes manifestaciones clínicas y psicológicas en mujeres que padecían FM. Así, los objetivos principales de ambas investigaciones fueron los siguientes: (1) examinar si las personas con FM y los sujetos controles sanos diferían en diversas medidas de dolor, fatiga, estado emocional, autoeficacia y funcionamiento cotidiano, (2) analizar de modo global las relaciones existentes entre las variables mencionadas en el objetivo anterior, (3) analizar si la influencia del dolor en los principales síntomas de la FM (fatiga, malestar emocional e impacto funcional) estaba mediada por la calidad percibida del sueño y la expectativa de autoeficacia hacia el dolor, (5) determinar si las personas con FM presentaban más creencias y actitudes distorsionadas sobre el sueño que los sujetos controles sanos y (6) examinar qué relación podía existir entre dichas creencias disfuncionales sobre el sueño y el dolor, el estado emocional, el impacto funcional y la misma percepción de la calidad del sueño. El desarrollo de estas dos investigaciones del

segundo estudio nos permitió observar la existencia de diferencias significativas entre las mujeres con FM y las participantes sanas en los aspectos evaluados del sueño, el dolor, la fatiga, estado emocional, impacto funcional y creencias y actitudes disfuncionales sobre el sueño. Además el papel modulador del sueño y la autoeficacia ante el dolor como mediadores en la relación entre el dolor y algunas de las manifestaciones clínicas de la FM ofreció evidencia de la gran relevancia de dichas variables en la fenomenología clínica de la FM. También se constató que las creencias y actitudes disfuncionales sobre el sueño jugaban un papel predictor en la calidad del sueño con un peso tan importante como la depresión y el dolor.

El tercer estudio exploró principalmente las diferencias existentes entre hombres y mujeres con FM en cuanto a las manifestaciones clínicas más importantes en este síndrome: dolor, fatiga, impacto funcional, estado emocional y calidad de sueño. Este último aspecto fue sometido a una evaluación más profunda empleando PSG y analizando posteriormente cómo se asociaban distintos parámetros de la fisiología del sueño con las manifestaciones clínicas informadas por los pacientes en ambos sexos. Los hallazgos en este estudio evidenciaron importantes diferencias en la calidad del sueño percibida y en algunos parámetros objetivos del sueño según el sexo. Es importante resaltar el hallazgo de una alta prevalencia de eventos relacionados con el padecimiento de trastornos respiratorios del sueño. Aunque este hecho fue mucho más frecuente en el caso de los hombres, las mujeres también superaban la media poblacional en algunos de estos parámetros teniendo en cuenta estudios epidemiológicos precedentes. Además, sólo en el caso de los hombres, la alteración en los índices asociados a eventos respiratorios parecía influir en la fisiología de su sueño. También se evidenció que el sexo determinaba distintas asociaciones entre los

parámetros del sueño con algunas de las manifestaciones clínicas informadas por los pacientes.

El cuarto estudio fue un ensayo clínico que consistió en la aplicación de una terapia híbrida cognitivo-conductual a mujeres con FM y que fue diseñada por nuestro grupo de investigación con el fin de tratar en conjunto los aspectos relacionados con el sueño y el dolor a través de un tratamiento psicológico. Los efectos de esta nueva modalidad de terapia psicológica aplicada por primera vez en la FM de un modo combinado, fueron comparados con un grupo de mujeres con FM que recibieron TCC centrada en el dolor. Los resultados de esta investigación indicaron que esta nueva combinación en terapia cognitivo-conductual en la FM era eficaz en la mejora del sueño, el estado emocional, las cogniciones distorsionadas y miedos hacia síntomas clínicos como el dolor, y por tanto parecía superar los efectos beneficiosos que comportan la TCC convencional y la TCC-I aplicadas por separado en los pacientes con FM.

Estudio 1

Artículo 1: Fibromialgia y sueño: una revisión

Artículo 1

Fibromialgia y sueño: una revisión

Publicado en *Revista de Neurología* (2012)

Revista indexada en el *Journal Citation Reports*

Factor de impacto 2012 = 1.179

Cuartil 4 de la categoría “*Neurología Clínica*”; puesto: 154/193

Citar como:

Prados, G., y Miró, E. (2012). Fibromialgia y sueño: Una revisión. *Revista de Neurología*, 54, 227-240.

Resumen

Introducción. Aunque la literatura médica ha dedicado escasa atención al sueño en comparación con otros síntomas de la fibromialgia (FM), recientemente el *American College of Rheumatology* (ACR) ha propuesto que el sueño constituya un aspecto central de la valoración clínica de la FM. A pesar de ello, no existe una revisión exhaustiva que contemple de modo integrador los aspectos fisiopatológicos, psicosociales y terapéuticos de la relación entre sueño y FM.

Desarrollo. Se realizó una búsqueda a través de las plataformas Scopus y OVID (Medline, PsychINFO y Ovid Nursing Database), desde el 1 de enero de 1990 hasta el 31 de agosto de 2011, con los términos “fibromyalgia” y “sleep”. Se seleccionaron 112 registros tras aplicar determinados criterios de inclusión.

Discusión y conclusiones. Los avances en la investigación de la FM y el uso de modelos explicativos de orientación biopsicosocial están permitiendo comprender la importancia del sueño en este síndrome. Múltiples estudios han demostrado interacciones complejas entre la alteración del sueño, las anomalías neuroendocrinas e inmunitarias, y los síntomas clínicos presentes en FM, que sugieren que las alteraciones del sueño pueden ser tanto causa como consecuencia de la FM. La mejoría del sueño contribuye a aliviar diversos síntomas de la FM pero se dispone de pocos fármacos eficaces y su uso plantea algunos inconvenientes. En cuanto a otras terapias no farmacológicas, destacan los hallazgos prometedores de la terapia cognitivo-conductual (TCC) y del ejercicio aeróbico. La investigación futura debe determinar las ventajas de cada uno de estos tratamientos y valorar la relación coste-beneficio.

Palabras clave. Modelo biopsicosocial. Dolor crónico. Eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal. Fatiga. Fibromialgia. Fisiopatología. Función cognitiva. Malestar emocional. Sueño. Otros tratamientos. Polisomnografía. Revisión. Terapia cognitivo-conductual. Sistema inmunitario. Trastornos del sueño.

Abstract

Introduction. Although medical literature has devoted little attention to sleep compared to other symptoms of fibromyalgia (FM), the *American College of Rheumatology* (ACR) has recently proposed that sleep should be a central aspect of the clinical assessment of FM. Despite this, no comprehensive reviews have encompassed the physiopathological, psychosocial and therapeutic aspects of the relationship between sleep and FM.

Procedure. A search of the terms ‘fibromyalgia’ and ‘sleep’ was made in the platforms Scopus and OVID (Medline, PsychINFO and Ovid Nursing Database) from 1 January 1990 to 31 August 2011. After applying certain inclusion criteria, 112 records were selected.

Discussion and conclusions. The importance of sleep in this syndrome is increasingly being understood thanks to the progress made in research on FM and the use of biopsychosocial explanatory models. Many studies have shown complex interactions between sleep disturbances, neuroendocrine and immune abnormalities and the clinical symptoms present in FM. Such interactions suggest that sleep disturbances may be both a cause and a consequence of FM. Although sleep improvement contributes to alleviating various symptoms of FM, there are few effective drugs available and their use has some disadvantages. Regarding other non-drug therapies, it is important to highlight the promising findings of cognitive-behavioral therapy (CBT) and aerobic exercise. Future research should determine the advantages of each of these treatments and assess their cost-effectiveness.

Keys. Biopsychosocial model. Chronic pain. Cognitive-behavioral therapy. Cognitive function. Distress. Fatigue. Fibromyalgia. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Immune system. Other treatments. Pathophysiology. Polysomnography. Review. Sleep. Sleep disorders.

Résumé

Introduction. Malgré que la littérature médicale ait consacré très peu d'attention au sommeil par rapport à d'autres symptômes de la fibromyalgie, récemment le Collège Américain de Rhumatologie a proposé que le sommeil soit un aspect central dans l'évaluation clinique de ce syndrome. Néanmoins, Il n'y a pas de revue exhaustive qui analyse globalement les aspects physiopathologiques, psychosociaux et thérapeutiques de la relation entre le sommeil et la fibromyalgie.

Développement. Il s'est conduit une recherche bibliographique via les plateformes 'Scopus' et 'OVID' (Medline, PsychoINFO et OVID Nursing Database), du premier Janvier 1990 au 31 août 2011, avec les mots clés 'fibromyalgia' et 'sleep'. On a choisi 112 articles après l'application de certains critères d'inclusion.

Conclusions. Les progrès dans la recherche sur la fibromyalgie et l'usage de modèles explicatifs de type biopsychosocial permettent de mieux comprendre l'importance du sommeil dans la fibromyalgie. De multiples études ont démontré des interactions complexes entre les troubles du sommeil, les anomalies endocriniennes et immunologiques, et les manifestations cliniques chez les patients atteints de fibromyalgie, donc ces études suggèrent que les perturbations du sommeil sont souvent associées à une atténuation de plusieurs symptômes. Néanmoins, les traitements médicamenteux sont limités et peuvent être problématiques quant à leurs effets secondaires. En ce qui concerne les traitements non médicamenteux, la thérapie cognitivo-comportementale et l'exercice aérobic annoncent des résultats prometteurs dans le traitement de la fibromyalgie. La recherche à venir dans ce domaine devrait déterminer les avantages de chacun d'entre eux et les évaluer en termes de coût et de bénéfices socio-économiques.

Mots Clés. Altérations cognitives. Douleur chronique. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Stress psychologique. Fatigue. Fibromyalgie. Physiopathologie. Modèle biopsychosocial. Polysomnographie. Système immunitaire. Sommeil. Thérapie cognitivo-comportementale. Troubles du sommeil. Traitement

Introducción

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico generalizado cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes son: mialgia difusa, fatiga, múltiples puntos dolorosos, alteraciones del sueño y malestar emocional (Wolfe et al., 1990; Wolfe et al., 2010). Este síndrome afecta al 2-5% de la población general, con claro predominio de las mujeres sobre los varones en una proporción de siete a uno (Wolfe, Ross, Anderson, Russell y Hebert, 1995). Numerosos estudios demuestran que las personas que padecen FM presentan un deterioro de su salud física y mental en mayor grado que quienes sufren otras enfermedades reumáticas o autoinmunitarias que tradicionalmente se ha considerado que provocan mayor discapacidad (Hoffman y Dukes, 2008). En este sentido, es de destacar el importante impacto negativo de la FM en la vida familiar y laboral, y los elevados costes sociosanitarios que genera esta condición (Rivera et al., 2006).

Aunque el dolor es el síntoma más habitual asociado a la FM, y al que se le han dedicado los mayores esfuerzos terapéuticos y de investigación, la práctica totalidad de pacientes con FM padecen problemas de sueño y fatiga (Moldofsky, 2008a). Además, se observa una mayor gravedad del síndrome en los pacientes con alteraciones más severas del sueño (Theadom y Cropley, 2008). En el año 2010, el *American College of Reumatology* (ACR) propuso un nuevo conjunto de criterios diagnósticos para la FM alternativo a la tradicional clasificación de 1990 (Wolfe et al., 1990). Esta nueva herramienta clínica no incluye la exploración de puntos dolorosos del paciente y enfatiza que, además del dolor generalizado, la evaluación de la severidad de los problemas de sueño y fatiga, de las dificultades cognitivas, y de diversos síntomas somáticos es determinante para establecer el diagnóstico del síndrome (Wolfe et al., 2010; Wolfe et al., 2011).

La importancia de los trastornos del sueño en la etiología de la FM ha sido reconocida recientemente aunque existían antecedentes que destacaban el papel del sueño en este síndrome. En algunos estudios efectuados a partir de la década de los años 70, Moldofsky propuso que la “fibrositis” (denominación previa de la FM) como una enfermedad caracterizada por la presencia anómala de ritmo alfa en las ondas delta del sueño lento observado en los registros electroencefalográficos (EEG) de estos pacientes (Moldofsky, 2008b). Esta alteración llamada “sueño alfa-delta” se ha asociado con un mayor número de puntos dolorosos, más duración e intensidad del dolor y una menor duración y eficiencia del sueño (Roizenblatt, Moldofsky, Benedito-Silva y Tufik, 2001). Otras anomalías destacadas en los registros polisomnográficos (PSG) de la FM son la existencia de un grado importante de fragmentación del sueño y reducción del porcentaje de sueño lento (Drewes et al., 1995; Rizzi et al., 2004; Roizenblatt et al., 2001). La investigación ha demostrado también que las alteraciones del sueño que producen un sueño no reparador, o la privación de sueño, pueden producir dolor musculoesquelético y fatiga (Moldofsky, 2008b). Por el contrario, cuando se normaliza la cantidad de sueño de ondas lentas en el “rebote” de sueño (recuperación del sueño perdido) que sigue a una privación de sueño se incrementan los umbrales del dolor (Moldofsky, 2010).

Así mismo, los estudios clínicos que han utilizado medidas subjetivas, como autoinformes y diarios que analizan las relaciones entre el dolor, sueño, fatiga y otra serie de síntomas en la FM, observan que no sólo el dolor empeora el sueño y otros síntomas de la FM, sino que también un sueño nocturno poco reparador se sigue de una vigilia con más dolor y diversos síntomas (Affleck, Urrows, Tennen, Higgins y Abeles, 1996; Nicassio, Moxham, Schuman y Gevirtz, 2002). Igualmente, se ha observado una relación importante entre la alteración de sueño y el malestar emocional que presentan hasta un 70% de los pacientes con FM (Hamilton, Catley y Karlson, 2007; Hamilton et al., 2008; Máñez, Fenollosa, Martínez-

Azucena y Salazar, 2005; Winfield, 2000). También algunas de las alteraciones cognitivas presentes en FM, como las dificultades con la memoria y la atención, se han asociado con los problemas de sueño (Côté y Moldofsky, 1997; Miró, Lupiañez, Hita, et al. 2011).

El avance en la comprensión de los mecanismos etiológicos de la FM está permitiendo postular modelos teóricos que empiezan a dar cuenta de la clínica y los hallazgos fisiopatológicos en éste y otros síndromes con características comunes como el síndrome de fatiga crónica (SFC) desde perspectivas multifactoriales más integradoras. En estos modelos, las alteraciones de la estructura y calidad del sueño se incluyen entre los factores que participan en el origen y cronificación del síndrome (Russell y Larson, 2009; Yunus, 2008). La importancia del sueño en la fisiopatología de la FM hace necesario disponer de un panorama integrado de todas la investigaciones actuales que analizan la relación del sueño con el dolor, la fatiga, los trastornos emocionales, las alteraciones cognitivas y el funcionamiento social, así como de las terapias que se centran en los trastornos del sueño como estrategia clave para mejorar la calidad de vida de las personas que padecen FM.

Al respecto, existen seis revisiones que exploran directamente la relación del sueño con la FM (Korszun, 2000; Lineberger, Means y Edinger, 2007; Moldofsky, 2008a; Moldofsky, 2008b; Moldofsky, 2009; Roizenblatt, Neto y Tufik, 2011). Todas estas revisiones se han centrado principalmente en describir de forma minuciosa las alteraciones del sueño existentes en la FM. De forma adicional, Moldofsky ha proporcionado en sus revisiones excelente información sobre la posible fisiopatología de la FM en relación con el sueño, las manifestaciones clínicas asociadas al sueño de mala calidad y los tratamientos farmacológicos pertinentes (Moldofsky, 2008a; Moldofsky, 2008b; Moldofsky, 2009). Roizenblatt et al, en su revisión del año 2011, hacen hincapié en aspectos genéticos y en la farmacoterapia de los trastornos del sueño asociados a la FM (Roizenblatt et al., 2011). Por el contrario, ninguna de las investigaciones existentes constituye una revisión totalmente

exhaustiva sobre el tema. Además, con la excepción de la revisión de Lieneberger (Lineberger et al., 2007) que recoge alguna mención a los aspectos psicológicos implicados en el desarrollo y mantenimiento de este síndrome y su relación con el trastorno del sueño, generalmente no se incluyen los estudios que analizan la relación entre factores psicológicos, sueño y FM, y no se revisan las opciones de tratamiento no farmacológico.

El objetivo del presente estudio es llevar a cabo una revisión exhaustiva de las publicaciones existentes sobre sueño y FM en el período comprendido desde 1990 hasta la actualidad que permita obtener una visión global de los hallazgos que ha ofrecido la investigación sobre sueño y FM. Disponer de estas claves es necesario para poder desarrollar un enfoque integrador de la relevante función del sueño en la FM y del potencial terapéutico que supone su abordaje multidisciplinar.

Metodología

Se realizó una búsqueda a través de las plataformas Scopus y OVID, en esta última se seleccionaron las siguientes bases de datos: Medline, PsychINFO y Ovid Nursing Database. Se estableció un intervalo temporal desde el uno de Enero del año 1990 hasta el 31 de Agosto del año 2011. Los términos de búsqueda incluyeron las palabras claves: “fibromyalgia” y “sleep”. Dos revisores seleccionaron los artículos que cumplieron con los siguientes criterios: 1) estar publicados en inglés o castellano; 2) pertenecer al área de conocimiento de ciencias de la salud; 3) tratarse de estudios empíricos que hayan empleado metodología cuantitativa; 4) incluir entre sus variables dependientes o independientes medidas de sueño en pacientes con FM; y por último, 5) tener como muestra población humana adulta.

Resultados

La búsqueda bibliográfica con las palabras clave “fibromyalgia” y “sleep” produjo 939 resultados en la plataforma OVID y 959 resultados en Scopus. Se cruzaron los datos obtenidos en ambas plataformas a través de la herramienta bibliográfica RefWorks y se

eliminaron todos los artículos duplicados. Se obtuvo un cómputo total de 982 referencias. Dos revisores analizaron estos artículos y seleccionaron finalmente 112 artículos relevantes sobre sueño y FM que cumplieran los criterios de inclusión y mostraban una buena calidad metodológica.

Tras el análisis de los artículos, estos se agruparon en los siguientes epígrafes (entre paréntesis se presenta el número de referencias obtenidas en cada uno):

- Medidas objetivas y subjetivas de sueño (32 referencias).
- Sueño y fisiopatología (16 referencias).
- Trastornos del sueño asociados a la FM (siete referencias).
- Variables psicosociales, sueño y dolor (18 referencias).
- Tratamiento farmacológico (30 referencias que se restringieron a 9¹).
- Tratamientos psicológicos (tres referencias).
- Ejercicio, fisioterapia y balnearioterapia (seis referencias).

Medidas objetivas y subjetivas de sueño

Polisomnografía y actigrafía

Los estudios con PSG en las personas que sufren FM muestran diversas anomalías en la continuidad, arquitectura y microestructura del sueño (Moldofsky, 2010). En cuanto a la continuidad y arquitectura del sueño se ha observado principalmente una reducción del tiempo total de sueño, mayor número de despertares y arousal, un incremento en las latencias de inicio del sueño y del sueño REM, un aumento de los cambios de fase y una reducción del porcentaje del sueño lento (Véase Tabla I).

En cuanto a la microestructura del sueño, la intrusión anómala de un ritmo alfa superpuesto a la actividad delta lenta característica de las fases III y IV del sueño (sueño o ritmo alfa-delta) llegó a ser propuesta como una característica específica de la FM

¹ Véase epígrafe de farmacología.

(Moldofsky, 2008b). Aunque hoy en día no se considera un patrón EEG específico de este síndrome, Roizenblatt et al observaron diversos subtipos de ritmo alfa-delta, siendo el denominado ritmo alfa-fásico el que más se asociaba a algunas de las manifestaciones características de la FM como el sueño poco reparador y el dolor (Roizenblatt et al., 2001).

La presencia de patrones cíclicos en el EEG como el denominado “complejo K-alfa”, que consiste en la alternancia de complejos K con actividad alfa, y el llamado “patrón cíclico alternante” (PCA), caracterizado por la alternancia de periodos rítmicos de arousal y actividad de baja frecuencia en el EEG, se han relacionado con un sueño poco reparador, una menor eficiencia del sueño y una mayor gravedad de los síntomas clínicos de la FM (MacFarlane, Shahal, Mously y Moldofsky, 1996; Rizzi et al., 2004).

De forma alternativa a la PSG, se ha empleado la actigrafía para la evaluación objetiva de los patrones circadianos de actividad y reposo en las personas con FM, observándose una mayor actividad nocturna en estos pacientes comparados con los sujetos sanos. Así mismo, este patrón de actividad se ha asociado con una peor calidad de sueño y una mayor sintomatología clínica (Korszun et al., 2002; Landis et al., 2003; Okifuji y Hare, 2011).

Por otra parte, diversas investigaciones en personas con FM han demostrado que el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), mediante diferentes modelos matemáticos, puede utilizarse como una medida fisiológica consistente a la hora de determinar la relación de las características del sueño en FM con las alteraciones apreciadas en la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) que se han denominado *disautonomía*. Así, se ha descrito un incremento de la actividad del SNA simpático y una menor complejidad en la función parasimpática durante el sueño. Esta *disautonomía* podría contribuir al mayor número de despertares y arousal, al dolor y a la fatiga presentes en las personas con FM (Chervin et al., 2009; Kooh et al., 2003; Martinez-Lavin, Hermsillo, Rosas y Soto, 1998).

Escalas y cuestionarios de sueño

Uno de los instrumentos que más se ha empleado en la evaluación del sueño en FM es el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI) (Buysse, Reynolds III, Monk, Berman y Kupfer, 1989). Este cuestionario que completa el propio paciente incluye 19 ítems que exploran siete dimensiones sobre la calidad del sueño en el último mes: calidad subjetiva de sueño, latencia de sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño, trastornos del sueño, consumo de medicación para dormir y funcionamiento diurno. El PSQI ha demostrado adecuada consistencia interna, sensibilidad y especificidad para la evaluación del sueño en el insomnio primario (Backhaus, Junghanns, Brooks, Riemann y Hohagen, 2002).

Las investigaciones que han analizado el sueño en la FM con el PSQI han obtenido evaluaciones de mala calidad subjetiva del sueño en la práctica totalidad de los casos y una importante prevalencia de problemas de sueño en esta población (Bigatti, Hernandez, Cronan y Rand, 2008; Theadom, Cropley y Humphrey, 2007). Osorio, Gallinaro, Lorenzi-Filho y Lage (2006) valoraron el sueño de 30 pacientes con FM y 30 controles sanos con este instrumento y destacaron que el grupo con FM, además de presentar una baja calidad de sueño, tenía especialmente afectadas las dimensiones del PSQI relacionadas con la latencia del sueño, la existencia de trastornos de sueño y el deterioro del funcionamiento diurno. Otro cuestionario que se ha empleado con frecuencia en FM es la Escala de Somnolencia de Epworth (*Epworth Sleepiness Scale*, ESS) (Johns, 1991), un instrumento que explora el grado de somnolencia diurna mediante ocho ítems. Por ejemplo, Sarzi-Puttini et al encontraron en 30 personas con FM que la gravedad de la somnolencia diurna correlacionaba con la gravedad de los síntomas clínicos y el número de alteraciones polisomnográficas (Sarzi-Puttini et al., 2002). La ESS ha sido también el instrumento más empleado en investigaciones que han explorado la presencia de trastornos del sueño asociados a la FM como el síndrome de piernas

inquietas (SPI) (Stehlik, Arvidsson y Ulfberg, 2009; Viola-Saltzman, Watson, Bogart, Goldberg y Buchwald, 2010) o trastornos respiratorios (Alvarez-Lario et al., 1996).

Otras escalas que han mostrado buenas propiedades psicométricas en el ámbito de la FM son la Escala de Sueño de Jenkins (*Jenkins Sleep Scale*, JSS) (Crawford, Pault, Lai y Sarzi-Puttini, 2010) y la Escala de Sueño MOS (*MOS Sleep Scale*, MOSS-S) que se ha usado principalmente en varios ensayos clínicos sobre los efectos de la pregabalina en el sueño de personas con FM (Cappelleri et al., 2009; Moore et al., 2010; Sadosky, Dukes y Evans, 2009).

Tabla I. Estudios con Polisomnografía y Actigrafía en FM

Autores	Sujetos	Medidas	Hallazgos PSG y otros	Correlatos clínicos
Anch, Lue, MacLean y Moldofsky, 1991	FM(6m,3v) CS(8m,3v)	PSG, SCL-90-R, cuestionarios y escalas: sueño, fatiga, somnolencia, dolor muscular y esquelético.	FM > sueño α , < FI y REM.	FM > psicopatología, > recuerdo despertares. Peor calidad de sueño en autoinformes que CS.
Horne y Shackell, 1991	FM(5m,6v) CS(8m,7v)	PSG, SSS	FM > actividad EEG similar al ritmo α en regiones frontales.	
Jennum, Drewes, Andreasen y Nielsen, 1993	FM(40m) CS(10m)	PSG, cuestionarios: dolor, sueño, memoria y concentración	FM > índices de arousal, explicados en parte por trastornos respiratorios.	FM presentaron síntomas relacionados con la fragmentación del sueño; dolor, cansancio, deterioro emocional, insomnio y problemas cognitivos.
Branco, Atalaia y Paiva, 1994	FM(9m,1v) CS(10m,4v)	PSG, cuestionario de sueño	El patrón α -delta presente en casi todos los FM cuando tenían sueño superficial, fragmentado, \uparrow despertares y \downarrow SREM y \downarrow SL. FM \uparrow incidencia de ritmo α -delta y > alteraciones en el patrón dinámico del sueño.	FM \uparrow trastornos del sueño (expresado en autoinformes).

Tabla I. Estudios con Polisomnografía y Actigrafía en FM

Autores	Sujetos	Medidas	Hallazgos PSG y otros	Correlatos clínicos
Drewes, Svendsen, Nielsen, Taagholt y Bjerregard, 1994	FM(12m) CS(14m)	PSG	FM > tiempo de despierto y FI, < eficiencia de sueño. > latencia de las fases NREM. > actividad EEG α en NREM.	
Manu et al., 1994	SFC(21m,6v)	PSG, dolorímetro, entrevista psiquiátrica	α -delta no se relacionaba con FM, SFC ni depresión mayor. Intrusión sueño- α en F IV en una gran proporción de SFC sin depresión.	Se detectaron 4 personas con FM.
Drewes et al., 1995	FM(12m) CS(14m)	PSG	FM > predominancia de actividad EEG en las bandas de frecuencia más alta (alfa y sigma) en detrimento de las de baja frecuencia (delta y teta).	↓ actividad en el rango de frecuencias lentas podía reflejar un desorden en la homeostasis y los mecanismos circadianos durante el sueño contribuyendo a los síntomas clínicos.
Hyypya y Kronholm, 1995	FM (21m, 3v) DMG(22m,38v) CS (45m,46v)	Actigrafía y poligrafía respiratoria, trastornos de inicio y mantenimiento de sueño, EDS y SHQ	El índice de apnea algo > en FM. La actividad motora nocturna no fue característica en FM.	
Leventhal et al., 1995	FM (7m,1v) DMG(7m,1v) CS (7m,1v)	PSG	FM y DMG > ritmo α en NREM. No hubo una asociación específica con FM.	
MacFarlane et al., 1996	MPP(7m,32v) K- α (23m, 7v)	PSG, WPSI, Evaluación clínica y psiquiátrica, evaluación estado emocional, somnolencia, fatiga y dolor	K- α : > SL, < arousal con movimiento. MPP: > fragmentación del sueño.	K- α : predominio de m jóvenes y FM/SFC, ↑ sintomatología gastrointestinal y ↑ molestias musculoesqueléticas, ↓ sueño reparador. MPP: predominio en v, sintomatología heterogénea.
Perlis et al., 1997	FM(20m):9↑ y 11↓ actividad α	PSG, diario de sueño, tareas de memoria durante el sueño	La actividad α r(+) arousal ante estímulos externos.	La actividad α r(+) percepción de sueño superficial.

Tabla I. Estudios con Polisomnografía y Actigrafía en FM

Autores	Sujetos	Medidas	Hallazgos PSG y otros	Correlatos clínicos
Martinez-Lavin et al., 1998	FM(28m,2v) CS(28m,2v)	VFC, EVA: dolor, fatiga, trastornos del sueño, agarrotamiento, funcionamiento diurno	FM ↓VFC (24h) explicado por incremento en la predominancia nocturna de las oscilaciones de baja frecuencia.	FM exagerada modulación del nodo sinusal por el SNA simpático (<i>Disautonomía</i>).
Roizenblatt et al., 2001	FM(40m) CS(43m)	PSG, BDI, PG, escala Likert: calidad de sueño, intensidad del dolor	FM: patrones de sueño- α ; α -fásico (simultáneo a la actividad delta), α -tónico (continuo a través de NREM), α -baja actividad. FM con α -fásico: < TTS, < eficiencia de sueño y SL.	La actividad α -fásica era el patrón que más correlacionaba con sueño poco reparador y mayor duración del dolor.
Korszun et al., 2002	CS (28m) FM (16m) DPS (5m,4v) FM+DPS(5m,1v)	Actigrafía	FM = nivel de actividad diurna que CS y > nivel de actividad nocturna que CS. FM+DPS < nivel de actividad diurna y > nivel de actividad nocturna que los CS.	
Sarzi-Puttini et al., 2002	FM(28m,2v)	EES, PSG, test función pulmonar, PG, EVA: ansiedad, depresión y fatiga	Somnolencia (EES): r(+) desaturación nocturna de oxígeno, nº de eventos respiratorios, arousal, alteración función pulmonar.	Somnolencia (EES): r(+) dolor y fatiga.
Kooh et al., 2003	FM(10m,10v) CS(10m,10v)	PSG, VFC	FM > actividad EEG en bandas de alta frecuencia en NREM. Aceleración de la FC precedía los cambios EEG.	La hiporreactividad simpática podría explicar síntomas como la fatiga y el agarrotamiento matutino. Disautonomía.
Landis et al., 2003	FM(23m) CS(22m)	Actigrafía, WWHD (ítems de calidad de sueño y fatiga)	FM: autoinformes calidad de sueño r(+) TTS y r(-)fragmentación del sueño. Fatiga: r(+) despierto después de inicio del Sueño y r(-) eficiencia de Sueño.	FM < calidad de sueño, > fatiga.

Tabla I. Estudios con Polisomnografía y Actigrafía en FM

Autores	Sujetos	Medidas	Hallazgos PSG y otros	Correlatos clínicos
Landis, Lentz, Tsuji, Buchwald y Shaver, 2004	FM(37m) CS(30m)	PSG, diario de dolor, entrevista psiquiátrica, BDI, evaluación de alodinia cutánea, PG.	FM < número de spindles por minuto y < duración de los mismos por época en FII.	FM: ↓ umbral dolor, > n° de PG, > alodinia cutánea. Umbral del dolor por presión r(+) spindles/minuto y duración spindle por época en FII.
Rizzi et al., 2004	FM(42m,3v) CS(36m,2v)	PSG, ESS, EVA: dolor, ansiedad, depresión y fatiga	FM < eficiencia de sueño, > proporción FI (Fase I de sueño), > n° arousal, ↑ tasa en el PCA.	PCA r(+) gravedad síntomas clínicos y r(-) Eficiencia de sueño.
Burns, Crofford y Chervin, 2008	FM(15m) CS(15m)	PSG, TLM, diario de sueño	FM > número de cambios de fase y duración FII.	En general, < duración de FII r (+) dolor.
Togo et al., 2008	SFC (14m) SFC+FM(12m) CS (26m)	PSG, CES-D, EVA: somnolencia, fatiga, dolor y tristeza	SFC y SFC+FM < TTS, eficiencia de sueño y periodos de sueño más cortos.	SFC y SFC+FM > somnolencia y fatiga que CS. La coexistencia de FM no influyó en la calidad del sueño.
Chervin et al., 2009	FM(15m) CS(15m)	PSG, TLM, CLU, MPQ, GBS, CES-D, VFC, UAA, diario de sueño, entrevista psiquiátrica estructurada	FM ↓ índice de periodo corto de la VFC indicaba una ↓ actividad parasimpática y ↑ actividad simpática. Otros parámetros indicaron un descenso en la complejidad de la VFC.	No se hallaron diferencias significativas para el resto de variables medidas.
Kishi et al., 2010	SFC(14m) SFC+FM(12m) CS(26m)	PSG	Probabilidad transición SREM a despierto: > CFS que en CS. Probabilidad de transición de despierto, SREM y FI a FII y probabilidad de transición de SL a FI: > CFS+FM que en CS.	FM y SFC como enfermedades diferentes con diferentes problemas en la regulación del sueño.
Spitzer y Broadman, 2010	93m y 25v (Pacientes con FM o SFC, no se distinguen)	TLM(92 pacientes), alelo DQB1-0602 del antígeno leucocitario humano (HLA DQB1-0602) (74 pacientes)	80% de los pacientes sometidos a TLM: resultados anormales. ↑ fragmentación en el sueño. 43% de 74 analizados: positivos para el alelo HLA DQB1-0602.	Pacientes con fatiga o dolor generalizado presentaban hipersomnias. Algunos, con sintomatología de narcolepsia.

Tabla I. Estudios con Polisomnografía y Actigrafía en FM

Autores	Sujetos	Medidas	Hallazgos PSG y otros	Correlatos clínicos
Stuifbergen, Phillips, Carter, Morrison y Todd, 2010	FM(104m)	Actigrafía, índice PG, CES-D, FIQ, diario de sueño	44% percibían su sueño de mala calidad pero sólo 21% presentaban alteraciones de sueño objetivas.	Este 21%: > índice PG, > percepción de sueño de mala calidad, > síntomas depresivos y > impacto en su funcionamiento diurno.
Okifuji y Hare, 2011	FM(73m,2v)	Actigrafía, diario de sueño	Discrepancia duración del sueño percibido y duración real (actigrafía): r (-) sueño reparador, r (+) percepción de dificultad para conciliar el sueño, r (+) fatiga.	Los participantes subestimaron la duración y calidad del sueño percibido, sobre todo cuando éste era pobre.
González et al., 2011	FM(32m) CS(20m)	PSG	FM > alteración en la organización cíclica del sueño.	FM > sueño superficial en detrimento del profundo y > MPP.

BDI: Beck Depression Inventory; CES-D: The Center for Epidemiological Studies Depression Scale; : CLU: Cortisol libre urinario; CS: Controles sanos; TIMS: Trastornos de inicio y mantenimiento del sueño; DMG: Dolor muscular generalizado; DPS: Depresión; EDS: Cuestionario sobre somnolencia diurna; EES: Epworth Sleepiness Scale; EVA: Escala visual analógica; FC: Frecuencia cardíaca; FM: Fibromialgia; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; GBS: Gracely Box Scale; HLA: Human Leukocyte Antigen; K- α : pacientes con patrón EEG K-alfa, m: Mujeres; MPP: Movimiento periódico de piernas; MPQ: McGill Pain Questionnaire; NREM: Sueño no REM; PCA: Patrón cíclico alternante; PG: Puntos gatillo; PSG: Polisomnografía; r(-): Asociación negativa con; r(+): Asociación positiva con; SCL-90-R: Symptom Checklist-90-Revised; SFC: Síndrome de fatiga crónica; SHQ: Sleep Habit Questionnaire; SL: Sueño lento; SNA: Sistema nervioso autónomo; SREM: Sueño REM; SSS: Stanford Sleepiness Scale; TLM: Test de latencia múltiple de sueño; TTS: Tiempo total de sueño; UAA: Test de umbral acústico de arousal; v: Varones, VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca; WPSI:Wahler Physical Symptoms Inventory; WWHD: Washington Women's Health Diary.

Sueño y fisiopatología de la FM

Aunque las causas del síndrome de FM no están todavía claras, diversas investigaciones han mostrado que los síntomas presentes en esta enfermedad como el dolor, la hipersensibilidad a la estimulación externa, la fatiga, los problemas del sueño, o el bajo estado de ánimo pueden asociarse a alteraciones en el sistema neuroendocrino e inmunológico (Véase Tabla II).

A nivel neuroendocrino, se ha observado que existe un déficit funcional en la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) (Geenen y Bijlsma, 2010). El eje HHS regula

la respuesta al estrés en los mamíferos y ante un estrés moderado aumenta la liberación de cortisol y otras hormonas. En cambio, los pacientes con FM muestran un descenso en la secreción de cortisol, que se ha relacionado con la presencia de un estrés físico o psicológico crónico o intenso que acaba produciendo una alteración del eje HHS que contribuye a la manifestación de la FM (Van Houdenhove y Egle, 2004). Así por ejemplo, Riva encontró que los niveles de cortisol en saliva eran más bajos a primeras horas de la mañana en 29 mujeres con FM en comparación con un grupo control sano (Riva, Mork, Westgaard, Ro y Lundberg, 2010). Gur halló una relación significativa entre los síntomas de fatiga, depresión y sueño alterado y el bajo nivel de cortisol en pacientes con FM (Gur, Cevik, Sarac, Colpan y Em, 2004).

La alteración del eje HHS puede asociarse, además, con una cascada de factores que lleva a un mal funcionamiento autonómico e inmunitario (Torpy et al., 2000). Por ejemplo, los factores estresantes que desencadenan la FM pueden generar una activación crónica de diversas citocinas proinflamatorias (Dhabhar, 2009) que determinan las características clínicas de este síndrome, como aumento de la sensibilidad al dolor, fatiga, depresión y alteraciones cognitivas, pudiendo existir diversas relaciones recíprocas entre estas alteraciones en la función inmunitaria, las citadas manifestaciones clínicas (Bazzichi et al., 2007; Wallace et al., 2001) y la propia alteración del sueño (Barriga-Ibars, Rodríguez-Moratinos, Esteban y Rial, 2005). Las investigaciones de Gur et al. (2002) mostraron que las participantes con FM presentaban mayores niveles de interleucina (IL)-2r e IL8 que los controles además de una mayor sintomatología clínica. También se ha observado en los pacientes con FM una elevada producción de la citocina antiinflamatoria IL-10 que se ha relacionado con los problemas de sueño presentes en este síndrome (Togo et al., 2009). La investigación en cuanto al sistema inmunitario y FM ha permitido observar también la presencia de correlatos antigénicos asociados a los problemas cognitivos y de sueño característicos de este síndrome. Nishikai et

al. (2001) encontraron que el anticuerpo anti-68/48 kDa estaba presente en pacientes con FM y SFC, este anticuerpo se ha relacionado en estos síndromes con la presencia de hipersomnia y quejas relacionadas con los procesos de memoria y atención. Igualmente, los hallazgos de Spitzer y Broadman (2010), sobre el antígeno leucocitario humano HLDQB1-0602 y su relación con la hipersomnia en un grupo de pacientes con FM y SFC, han llevado a considerar que los trastornos del sueño son un componente primario en ambos síndromes (Roizenblatt et al., 2011).

Otros estudios se han centrado en la alteración de la liberación de la hormona del crecimiento (HC), que se secreta en las fases profundas del sueño lento y aparece muy disminuida, o ausente, en FM lo que podría explicar el nexo de unión entre dolor muscular y las alteraciones de sueño debido a su implicación en la restauración del desgaste muscular (Bennett, Clark, Campbell y Burckhardt, 1992; Landis et al., 2001).

Por otra parte, aunque Klerman afirma que no existen variaciones significativas en el ritmo circadiano de liberación de melatonina que pudiera contribuir a la fisiopatología de la FM (Klerman, Goldenberg, Brown, Maliszewski y Adler, 2001), en un estudio con ocho mujeres con FM y ocho controles sanas se halló que en las pacientes había una reducción del 31% en la liberación de melatonina en las horas de oscuridad en comparación con el grupo control (Wikner, Hirsch, Wetterberg y Rojdmarm, 1998). Por otro lado, se ha destacado el potencial terapéutico de la melatonina como agente que mejora la calidad de sueño debido a que algunas de sus funciones implican la regulación de los ritmos de secreción de determinados neurotransmisores y del ciclo de vigilia-sueño (Citera et al., 2000; Escames y Acuña-Castroviejo, 2009; Hussain, Al-Khalifa, Jasim y Gorial, 2011).

También es destacable en FM que la alteración de determinadas sustancias cerebrales implicadas en los mecanismos del dolor y en la reparación de las células nerviosas como el neuropéptido denominado sustancia P y el factor de crecimiento nervioso, respectivamente,

pueden influir en el aumento de la respuesta al dolor (Leza, 2003) y contribuir a la etiología de los trastornos emocionales (Russell y Larson, 2009).

Tabla II. Estudios Neuroendocrinos e Inmunológicos en Fibromialgia

Autores	Sujetos [Edad media]	Biomarcadores	Otras variables	Hallazgos
Bennett et al., 1992	FM(70m)[47,6] CS(55m)[45,6]	Somatomedina C (SM-C)	FIQ, PG, escalas: depresión, ansiedad, fatiga, alteración del sueño y rigidez	FM: ↓SM-C.
Jacobsen, Main, Danneskiold-Samsøe y Skakkerbaek, 1995	FM(17m)[50,3] CS(19m)[46,7]	Niveles urinarios de hormona del crecimiento (HC) y SM-C	Escala Likert para trastornos del sueño	FM > deterioro del sueño. No se hallaron diferencias significativas para los niveles de hormonas evaluadas.
Bagge, Bengtsson, Carlsson y Carlsson, 1998	FM(10m)[42,2] CS(10m)[46,1]	HC, SM-C	EVA: calidad de sueño	FM < HC y < calidad de sueño.
Press et al., 1998	FM(39m)[44,1] CS(39m)[43,6]	Diuresis nocturna: aMT6s (Metabolito urinario de la melatonina)	QOLS, FIQ PG, dolorímetro, EVA: dolor, depresión, ansiedad, fatiga, agarrotamiento, bienestar general	aMT6s no fue distinto a los controles.
Wikner et al., 1998	FM(8m)[46,8] CS(8m)[44,4]	Melatonina en orina y niveles séricos de melatonina, calcio y cortisol		FM < valor pico de melatonina. Durante las horas de oscuridad: FM tuvo un 31% menos secreción de melatonina.
Klerman et al., 2001	FM(10m)[39,7] CS(12m)[33,3]	Ritmo circadiano de cortisol, melatonina y temperatura corporal	Actigrafía y temperatura corporal, IMC, FIQ	No se encontraron diferencias en ritmos circadianos de cortisol, melatonina y temperatura corporal. Agarrotamiento y dolor > en FM, pero no seguían un patrón circadiano.
Landis et al., 2001	FM(25m)[46,9] CS(21m)[42,6]	Niveles nocturnos de prolactina (PRL), HC, SM-C y estradiol	Gasto calórico, entrevista psiquiátrica, BDI, PSG	CS > PRL y HC. FM: Latencia de sueño r (-) PRL, Eficiencia de sueño r (+) PRL.

Tabla II. Estudios Neuroendocrinos e Inmunológicos en Fibromialgia

Autores	Sujetos [Edad media]	Biomarcadores	Otras variables	Hallazgos
Nishikai et al., 2001	SFC(93m,21v)[40,1] ¹ FM(77m,13v)[40,8] ² FM(32m, 3v)[47,3] TPS(30m, 7v)[55,0] ETC(18m, 1v)[43,8] CS (30m, 7v)[41,7]	ANA (anticuerpos antinucleares)	BDI, entrevista estructurada psiquiátrica del DSM III-R	Presencia de anti-68/48kDa en FM y SFC sugieren un sustrato inmunológico común (Este anticuerpo se relaciona con hipersomnia y trastornos cognitivos en FM/SFC).
Gur et al., 2002	FM(19m)[28,2] CS(20m)[29,0]	Interleucinas: IL 1, IL 2r, IL 6 and IL 8	SPECT, escalas Likert: intensidad y sensibilidad al dolor, fatiga, espasmos musculares, sueño y rigidez matutina, FIQ, HAQ, HDRS	FM: ↑flujo regional en el núcleo caudado y ↓ en región parietal superior derecha, el puente y el gyrus rectalis. FM > niveles IL 2r and IL8 FM > puntuación en FIQ, HAQ y HDRS. FM con depresión moderada > flujo regional en el puente y > niveles de IL8 que FM con depresión severa.
Gur et al., 2004	FM(63m)[29,1] CS(38m)[29,5]	Hormona luteinizante (HL), estradiol, progesterona, prolactina y cortisol	BDI, cuestionarios de fatiga y sueño	FM > fatiga, depresión y problemas de sueño. FM ↓cortisol. FM y CS: cortisol r(+) n° PG. FM y CS (< depresión): ↑HL.
Landis et al., 2004	FM(33m)[45,4] CS(37m)[44,6]	CLU, porcentaje de fenotipos de los linfocitos T y las células <i>natural killer</i> y marcadores de activación	Escala Likert dolor y sueño, PPAQ, entrevista psiquiátrica, BDI, SCL-90-R, POMS, algómetro, PSG	FM > depresión, estrés emocional y < vigor y calidad de sueño FM: ↓umbral dolor. MPP en 9 FM. Baja evidencia: Dolor, estado emocional, síntomas de sueño estaban asociados con el número y la función de los linfocitos.
Taiwo et al., 2007	FM(22m,3v)[47,6] CS(24m,1v)[43,1]	Hipocretina-1 en líquido cefalorraquídeo	Índice PG, SES, FIQ, HAQ, ZDS, ZAS, PRRS, EVA dolor	Los niveles basales de hipocretina-1 en líquido cefalorraquídeo fueron iguales en FM y CS.

Tabla II. Estudios Neuroendocrinos e Inmunológicos en Fibromialgia

Autores	Sujetos [Edad media]	Biomarcadores	Otras variables	Hallazgos
Okifuji, Bradshaw y Olson, 2009	FM(33m,5v)[44,0]	Adrenalina, noradrenalina, cortisol, interleucina (IL)-6, proteína-C reactiva (PCR)	IMC , actigrafía, FIQ, PG, entrevista psicológica semiestructurada	IMC: r(-) eficiencia de sueño y tiempo total de sueño, r(+) índice de frecuencia cardíaca máxima, r(+) IL-6 y adrenalina, r(-) actividad física. Cortisol r(+) PCR.
Togo et al., 2009	FM(7m) [premenopausicas] CS(9m) [premenopáusicas]	IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y factor de necrosis tumoral- α (FNT- α)		FM \uparrow IL-10 (durante el sueño).
Riva et al., 2010	FM(29m)[52,0] CS(29m)[52,7]	Cortisol en saliva, catecolaminas en orina de 24 horas	EVA: tensión, dolor, estrés y fatiga mental. Escala de fatiga física y cuestionario de sueño, SHC, KSP, PSG, EPQ-N	FM < cortisol durante el día sobre todo por la mañana. FM > dolor, estrés, problemas de sueño, ansiedad y depresión.
Nakamura et al., 2010	SFC (11m)[37,3] SFC+FM(15m)[44,8] CS (24m)[37,7]	IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 y FNT- α		No hubieron hallazgos significativos para SFC+FM. SFC \uparrow IL-10.

¹ Fibromialgia primaria; ² Fibromialgia secundaria; DSM III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised; HAQ: Stanford Health Assessment Questionnaire; EPQ-N: Eysenck Personality Questionnaire-Subescala Neuroticismo; ETC: Enfermedades del tejido conectivo; HDRS: Hamilton Depression Rate Scale; IMC: Índice de masa corporal; KSP: Karolinska Scale of Personality; POMS: Profile of Mood States; PPAQ: Paffenbarger Physical Activity Questionnaire; PRRS: Pain Relief Rating Scale; PSS: Perceived Stress Scale; QOLS: Quality of Life Scale; SES: Sleep Efficiency Scale; SHAQ: Stanford Health Assessment Questionnaire; SHC: Subjective Health Complaints Inventory; SPECT: Tomografía por emisión de fotón único; ZAS: Zung Anxiety Scale; ZDS: Zung Depression Scale.

Patologías del sueño asociadas a la FM

Las personas que padecen FM reúnen los requisitos diagnósticos de diversas patologías bien definidas por la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD-2.2005) (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Las distintas características descritas respecto a la continuidad y arquitectura del sueño son compatibles con el diagnóstico de insomnio, que es el trastorno más frecuente en estos pacientes, y afectaría a la

casi totalidad de personas con FM (Belt, Kronholm y Kauppi, 2009; Wolfe et al., 2010). Además, los pacientes con FM pueden presentar síndrome de apnea del sueño (SAS), síndrome de movimientos periódicos de las piernas (MPP) durante el sueño y SPI aunque apenas se dispone de datos precisos sobre la incidencia de estos trastornos en la FM.

La presencia de problemas respiratorios durante el sueño en personas que padecen FM puede ser una de las causas de la exacerbación del dolor y del marcado empeoramiento de la calidad del sueño (Sergi et al., 1999). Gold, Dipalo, Gold y Broderick (2004) evaluaron a 28 mujeres con FM y observaron que casi todas presentaban alguna anomalía respiratoria durante el sueño: una de ellas presentaba SAS y 26 mujeres presentaron alteraciones más leves en cuanto a la limitación del flujo respiratorio pero asociadas a un mayor número de arousal. Investigaciones posteriores como la de Shah, Feinberg y Krishnan (2006) han confirmado esta alta prevalencia de eventos respiratorios durante el sueño en FM.

En una investigación del año 1993 se encontró una mayor incidencia de SAS en varones que en mujeres con FM (44% y 2,2%, respectivamente). Esta diferencia tan significativa llevó a los investigadores a sugerir que el SAS podría ser una causa frecuente de FM en varones (May, West, Baker y Everett, 1993). Okifuji et al. (2009) hallaron en 38 pacientes con FM que el índice de masa corporal se asociaba inversamente con el tiempo total de sueño y la eficiencia de sueño. La presencia de sobrepeso en FM, es un factor de riesgo de SAS, y también puede contribuir al agravamiento de la FM al perjudicar la calidad del sueño y agravar otras variables como el dolor, la fatiga, etc. (Okifuji, Donaldson, Barck y Fine, 2010).

Otro trastorno del sueño frecuente en FM y que dificulta la consolidación de un sueño reparador es el SPI, caracterizado por sensaciones desagradables en las piernas y un impulso incontrolable de moverlas durante el descanso. En FM esta condición puede llegar a ser hasta 10 veces más frecuente que en los sujetos que no padecen este síndrome (Viola-Saltzman et

al., 2010). Los pacientes con FM y SPI muestran un significativo empeoramiento de los síntomas relacionados con una mala calidad de sueño, especialmente un notable incremento en la somnolencia diurna (Stehlik et al., 2009).

Por otra parte, el síndrome de MPP es un trastorno que se manifiesta por movimientos estereotipados de las extremidades inferiores y que ocurren principalmente durante el sueño. Estos movimientos producen fragmentación del sueño al responder su periodicidad a un patrón cíclico similar al patrón EEG de sueño denominado K-alfa. A pesar de que estos fenómenos en la estructura del sueño podrían corresponder a diferentes manifestaciones de un mismo proceso de actividad periódica del SNC, sería la modalidad de sueño K-alfa la más asociada al sexo femenino y al padecimiento de FM y SFC (Finestone, Sawyer, Ober y Marsh, 1991; MacFarlane et al., 1996).

Variables psicosociales, sueño y dolor

Un punto de vista aceptado consiste en asumir que el dolor presente en la FM es el responsable de los restantes síntomas que se observan en esta enfermedad (mala calidad del sueño, malestar emocional, problemas cognitivos, etc.). Sin embargo, en los últimos años se han llevado a cabo investigaciones que demuestran que la calidad de sueño puede influir directamente en el dolor, la fatiga, el estado de ánimo, el rendimiento cognitivo y el funcionamiento general de los pacientes con FM (Véase Tabla III). Los estudios clínicos que han utilizado medidas subjetivas en pacientes con FM sugieren que, como era de esperar, un día con más dolor se sigue de peor sueño esa noche, y más fatiga y ánimo deprimido al día siguiente, pero también una noche de sueño de mala calidad se sigue de más dolor y diversos síntomas al día siguiente (Affleck et al., 1996; Bigatti et al., 2008; Nicassio et al., 2002).

El malestar emocional que presentan hasta un 70-80% de las personas con FM se ha relacionado con más dolor, mayor incapacidad funcional y una peor calidad de vida (Miró, Martínez, Sánchez, Prados y Medina, 2011; Nicassio y Schuman, 2005). Así mismo, se ha

observado en pacientes con FM que una mala calidad de sueño influye negativamente en la modulación del estado emocional y produce un estado de ánimo negativo. Hamilton et al. (2007) Hallaron en un grupo de pacientes con FM y artritis reumatoide que la alteración de sueño predecía reacciones emocionales más intensas ante los acontecimientos negativos de la vida diaria y el dolor, y que un sueño deficiente en mujeres con FM tenía efectos acumulativos llegando a impedir una adecuada recuperación emocional los días con un elevado número de experiencias negativas (Hamilton et al., 2008). En otro estudio (Miró, Martínez, Sánchez et al., 2011) se observaba que la calidad de sueño era un mediador significativo de la relación entre dolor y respuestas de ansiedad y depresión ante el dolor.

Es sabido que ciertas variables psicológicas como la catastrofización, o tendencia a dramatizar el dolor, y el exceso de atención hacia el dolor incrementan su intensidad, las emociones negativas y la incapacidad funcional (Leeuw et al., 2007; Yunus, 2008). MacDonald, Linton y Jansson-Fröjmark (2008, 2010) han sugerido que la exposición prolongada a los problemas de sueño y al dolor puede contribuir a la aparición de este tipo de patrones de pensamiento, y conductas de excesiva atención ante el dolor, que a su vez favorecen un mayor empeoramiento clínico y un estado de mayor vulnerabilidad psicológica. En este sentido Affleck et al. (1996) demostraron la existencia de una relación bidireccional entre el sueño y la atención prestada al dolor en personas con FM. Así, un día con más atención hacia el dolor se sigue de una noche de sueño poco reparador, y una noche con mayores alteraciones del sueño reduce las estrategias cognitivas de afrontamiento del dolor y se sigue de un día con más atención hacia el dolor. También, Theadom y Cropley (2008) hallaron en un estudio con 83 pacientes con FM que éstos presentaban un mayor número de creencias disfuncionales sobre el sueño que los sujetos normales y dichos pensamientos se asociaban con una peor calidad de sueño.

Por su parte, las alteraciones cognitivas pueden llegar a afectar a un 70% de los individuos con FM y contribuir a la discapacidad global observada en este síndrome (Leavitt y Katz, 2009). La mayoría de los pacientes con FM parecen tener problemas con la memoria operativa, la memoria semántica y la recuperación de las memorias episódicas. Destacan, igualmente, los problemas de atención y las dificultades relacionadas con la función ejecutiva (Glass, 2009). Ya en 1997, Côté y Moldofsky observaron que esta disminución del rendimiento en tareas cognitivas complejas se asociaba a una mayor duración de la fase I del sueño, indicativa de un sueño superficial y fragmentado, y a una mayor sintomatología clínica característica de la FM (dolor generalizado, fatiga y presencia de estados emocionales negativos). En un estudio reciente donde se analizaron los procesos de atención de 28 mujeres con FM frente a 28 controles sanas se encontró que las pacientes presentaban peor rendimiento en aspectos como el control ejecutivo (con un mayor efecto de interferencia) y la vigilancia (con un aumento del tiempo de respuesta) en comparación con el grupo control. Es interesante mencionar que la baja calidad de sueño correlacionaba con los efectos encontrados, y además predecía el bajo nivel de alerta (Miró, Lupiañez, Hita et al., 2011).

La relación entre el sueño y el funcionamiento diurno y su influencia en la calidad de vida de las personas que sufren FM ha sido poco explorada. En el año 2007, Theadom y colaboradores analizaron el efecto del sueño y el estilo de afrontamiento sobre la calidad de vida en pacientes con problemas reumáticos. La calidad de sueño predijo significativamente la sensación de dolor y fatiga referida por el paciente, y el nivel de funcionamiento social mientras que el uso de un afrontamiento disfuncional predecía un peor funcionamiento físico. No obstante, la muestra de este estudio incluía tanto mujeres con FM como pacientes que padecían otras enfermedades reumáticas, lo que no permite dilucidar lo que ocurre en el caso concreto de la FM (Theadom et al., 2007). Bigatti et al. (2008) encontraron que los problemas de sueño conllevaban un agravamiento del dolor y el dolor, pero no el sueño, predecía un mal

funcionamiento físico, aunque estos autores aplican un tratamiento psicológico en el tiempo que transcurre entre las dos medidas que toman de cada variable lo que puede haber influido sus resultados. Finalmente, en un estudio realizado por Miró, Martínez, Sánchez, et al. (2011) se observó que la calidad del sueño, junto con el sentido de autoeficacia, mediaban de forma significativa e independiente la relación entre la intensidad del dolor y el funcionamiento diurno.

Tabla III. Variables Psicosociales, Sueño y Dolor

Autores	Participantes	Medidas	Hallazgos y observaciones
Uveges et al., 1990	FM(22m,3v) AR(19m,3v)	SCL-90-R, MPQ, AIMS, HsS, WC-R	FM > dolor, > trastornos del sueño, > estrés vital. ↑estrés vital sugiere la afectación en las respuestas psicológicas en FM.
Drewes, Jennum, Andreasen, Sjol y Nielsen, 1994	FM(43m) AR(44m) CS(756m)	Cuestionario: sueño, síntomas musculoesqueléticos, cefalea, quejas cognitivas, estado de ánimo	FM y AR > dificultad conciliar sueño, > nº de despertares y más temprano, > quejas sueño poco reparador. FM > dolor óseo y muscular, > nº quejas neurológicas, cognitivas y síntomas depresivos.
Schaefer, 1995	FM (50m) SFC(13m)	EVA: somnolencia, fatiga y energía. Escala numérica para trastornos de sueño y calidad de vida	Todas las mujeres presentaban problemas de sueño. La somnolencia predecía la fatiga en FM.
Affleck et al., 1996	FM(50m)	Diario de sueño electrónico sobre calidad de sueño, dolor y atención al dolor durante un mes	Noche con sueño poco reparador se seguía de día con más dolor y viceversa. Relación bidireccional entre la atención al dolor y la calidad de sueño.
Côté y Moldofsky, 1997	FM(10m) CS(9m)	TWHSWQ, WPSI, CMIHQ, MMVT, BDI, PSG entrevista clínica y psiquiátrica (DSM-III-R), batería de test de tareas cognitivas, escalas de dolor y fatiga, EVA: percepción de ejecución	FM > porcentaje en FI de sueño, > somnolencia, fatiga, dolor, emociones negativas. En tareas complejas < rapidez, pero no diferencias de precisión.
Shaver et al., 1997	11 FM(11m) 11 CS(11m)	SHSQ, SCL-90-R, PSG, test de stroop, catecolaminas y CLU	FM < calidad de sueño, > estrés psicológico. En PSG: > fragmentación de sueño con > índice de cambios de fase de sueño.
Agargun et al., 1999	FM(13m,3v)	Algómetro manual, PSQI	Sensibilidad al dolor r(+) problemas de sueño.

Tabla III. Variables Psicosociales, Sueño y Dolor

Autores	Participantes	Medidas	Hallazgos y observaciones
Nicassio et al., 2002	FM(96m,9v)	PRI, MPQ, CES-D, índices de brotes de dolor agudo y dolor general, FIQ: subescalas dolor y sueño	El estado emocional depresivo, el dolor y la calidad de sueño influyeron en los niveles de fatiga.
Máñez et al., 2005	FM(29m,2v) CS(27m,2v)	Algómetro manual, BDI, MMPI: subescala de sueño	FM > alteración en calidad subjetiva de sueño, síntomas depresivos y dolor. Relación sinérgica entre el dolor, la depresión y los trastornos del sueño.
Hamilton et al., 2007	FM(19m,3v) AR(19m,3v)	Pregunta dicotómica sobre el estrés diario, lista de adjetivos emocionales, cuestionarios con ítems tipo Likert: dolor y sueño	El sueño mediaba entre el estrés y las emociones negativas. Y también entre el dolor y las emociones en general.
Theadom et al., 2007	FM(94m,7v)	PSQI, Cuestionario de Afrontamiento de Carver, SF-36, PANAS	El 99% presentaba problemas de sueño. La calidad de sueño predecía el dolor, la fatiga y el funcionamiento social.
Bigatti et al., 2008	FM(572m,28v)	PSQI, MPQ, CES-D, FIQ	La calidad de sueño predecía el dolor, el dolor predecía el funcionamiento físico y éste último predecía la depresión.
Hamilton et al., 2008	FM(89m)	Diario de sueño electrónico, fatiga, dolor y sueño, ISLE modificado, BSI: subescala depresión	La calidad y duración del sueño de los días previos influyó en los niveles de fatiga y en la reactividad emocional ante acontecimientos cotidianos negativos.
Theadom y Cropley, 2008	FM(76m,7v) CS(76m,7v)	D-BAS-10, FAS, PSS	FM < calidad de sueño, > estrés percibido, > número pensamientos y actitudes disfuncionales sobre el sueño. Pensamientos y actitudes disfuncionales sueño r(-) calidad de sueño. Estrés: r(+) trastornos de sueño, dolor, fatiga y r(-) funcionamiento diurno.
Belt et al., 2009	FM(35m, 2v) AR(23m, 8v) CS(728m,556v)	SHQ, BDI-II, EVA-dolor	FM > depresión, síntomas de insomnio y dolor que AR.
Miró et al., 2011	FM(104m) CS(86m)	MPQ, PSQI, HAD, CPSS, IDF	FM > alteración en todas las variables. La calidad de sueño y la autoeficacia mediaban en la relación entre el dolor y el estrés emocional. La autoeficacia fue un mediador en la relación entre el dolor y el funcionamiento diurno.
Miró, Lupiáñez, Hita et al., 2011	FM(73m) CS(28m)	Entrevista semiestructurada, ANT-I, MPQ, HAD, PSQI	FM > Deterioro en alerta y control ejecutivo. El sueño alterado predecía el nivel de alerta.

Tabla III. Variables Psicosociales, Sueño y Dolor

Autores	Participantes	Medidas	Hallazgos y observaciones
Munguía-Izquierdo y Legaz-Arrese, 2011	FM(75m) CS(48m)	PSQI, BDI-II, STAI, LTPAI, PAHWI, FIQ, medidas antropométricas	FM presentó peores puntuaciones en PSQI. La duración de los síntomas y la ansiedad contribuían a una peor calidad del sueño. El nivel de actividad física, la duración y gravedad de los síntomas eran factores determinantes de la calidad del sueño.

AIMS: Arthritis Impact Measurement Scale; ANT-I: Attentional Network Test-Interactions; BSI: Brief Symptom Inventory; CMIHQ: Cornell Medical Index Health Questionnaire; CPSS: Chronic Pain Self-Efficacy Scale; D-BAS-10: Dysfunctional Beliefs and Attitudes About Sleep Scale; FAS: Fatigue Assessment Scale; HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale; HsS: Hassles Scale; IDF: Inventory of Impairment and Functioning; ISLE: Inventory of Small Life Events; LTPAI: Leisure Time Physical Activity Instrument; MMPI: Minnesota Multiphasic Personality Inventory; MHVT: Mill Hill Vocabulary Test; PAHWI: Physical Activity at Home and Work Instrument; PANAS: Positive and Negative Affect Schedule; PRI: Pain Rating Index; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; SF-36: Short-Form Medical Outcomes Questionnaire; SHSQ: Specific Health Symptom Questionnaire; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; TWHSWQ: Toronto Western Hospital Sleep/Wake Questionnaire; WC-R: Ways of Coping-Revised; WPSI: Wahler Physical Symptoms Inventory.

Tratamiento farmacológico del sueño

Aunque la investigación farmacológica en pacientes con FM ha sido profusa (para una revisión véase (Korszun, 2000; Lineberger et al., 2007; Moldofsky, 2008a; Moldofsky, 2008b; Moldofsky, 2009; Roizenblatt et al., 2011), solo un número reducido de medicamentos han mostrado un nivel de efectividad aceptable según los datos disponibles. En este epígrafe únicamente mencionamos aquellos fármacos que mejoran la calidad del sueño en pacientes con FM atendiendo a las recientes recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) y la *Association of the Scientific Medical Societies in Germany* (AWMF) (Häuser, Thieme y Turk, 2010). También hemos considerado importante revisar los datos existentes sobre la eficacia del oxibato sódico y la melatonina que han mostrado en estudios recientes, publicados con posterioridad a los consensos mencionados, un efecto positivo en la mejora del sueño en FM.

Antidepresivos

En un metanálisis realizado por Häusser et al se concluyó que la amitriptilina, un antidepresivo tricíclico y la duloxetina que pertenece a la familia de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina-noradrenalina, pueden ser eficaces en la reducción de los trastornos del sueño y el dolor en FM (Häusser, Bernardy, Uceyler y Sommer, 2009). En relación a la duloxetina, Arnold et al hallaron menos quejas relacionadas con el sueño en pacientes tratados con diferentes dosis experimentales del fármaco, además de una reducción del dolor, mejora del estado de ánimo, la fatiga y el funcionamiento diurno (Arnold et al., 2010).

Antiepilépticos

La pregabalina que reduce la liberación de varios neurotransmisores implicados en los mecanismos del dolor como el glutamato y la sustancia P, también parece influir positivamente sobre la arquitectura del sueño incrementando el sueño lento como se ha podido apreciar empíricamente en individuos sanos (Hindmarch, Dawson y Stanley, 2005). Diversos ensayos clínicos realizados con personas que padecen FM indican que este medicamento alivia el dolor, disminuye el sueño alterado y la presencia de despertares con una mejora en índices de sueño tales como la calidad y la cantidad de sueño, y la eficiencia del mismo) (Straube, Derry, Moore y McQuay, 2010).

La gabapentina, otro antiepiléptico similar a la pregabalina, también ha mostrado su eficacia en la mejora del sueño de las personas con FM (Arnold et al., 2007).

Hipnóticos sedantes

El oxibato sódico es un precursor del ácido gamma-aminobutírico con propiedades depresoras del SNC. Varios estudios en pacientes con FM han confirmado sus beneficios en la continuidad, arquitectura y microestructura del sueño; reduciendo el número de despertares después del inicio del sueño, la intrusión anómala del ritmo alfa en el sueño delta y facilitando el sueño de ondas lentas. Estos cambios en la fisiología del sueño apreciados en el registro

PSG se acompañan, además, de una mejoría en las medidas subjetivas de sueño, fatiga y dolor (Moldofsky, Inhaber, Guinta y Alvarez-Horine, 2010; Russell et al., 2009; Russell et al., 2011).

Melatonina

Dada la implicación de la melatonina en la sincronización de los ritmos circadianos, el tratamiento con esta hormona podría mejorar el ciclo circadiano vigilia-sueño y, por lo tanto, la calidad de sueño en la FM. Aunque los datos existentes sobre melatonina y FM no son concluyentes, algunos estudios que evalúan el efecto terapéutico de esta hormona parecen sugerir un posible efecto beneficioso sobre el sueño en este síndrome (Citera et al., 2000; Escames y Acuña-Castroviejo, 2009 ; Hussain et al., 2011).

Terapias psicológicas

Si el sueño desempeña un papel importante en el mantenimiento y tal vez en la génesis de las dificultades asociadas a la FM como la fatiga, el dolor, el malestar emocional, los problemas cognitivos o el deterioro del funcionamiento diurno, tratar las alteraciones del sueño es un objetivo relevante. En la literatura especializada, sin embargo, los esfuerzos en esta dirección han sido casi inexistentes, quizá al asumir erróneamente que el sueño en la FM es inmodificable o un mero epifenómeno del dolor.

Únicamente existen cuatro estudios que se hayan ocupado específicamente de abordar las alteraciones del sueño en la FM con terapias no farmacológicas (Edinger, Wohlgemuth, Krystal y Rice, 2005; Gold et al., 2004; Miró, Lupiáñez, Martínez et al., 2011; Roizenblatt et al., 2007). Dos de ellos se refieren a la terapia psicológica cognitivo-conductual centrada en el insomnio y otros dos se centran en tratamientos médicos de tipo mecánico como la presión de aire positiva continua por vía nasal (CPAP nasal) para el SAS (Gold et al., 2004) y la estimulación transcraneal con corriente continua (tDCS) aplicada al insomnio (Roizenblatt et al., 2007), una técnica de estimulación cerebral no invasiva con la cual se inducen cambios

transitorios en los estados de excitabilidad cortical con diversos fines terapéuticos o diagnósticos. Los estudios con estas dos últimas terapias lograron mejorías tanto del sueño como de otros aspectos de la FM (Gold et al., 2004; Roizenblatt et al., 2007). En el caso de la CPAP, la mejora en los problemas de sueño se asoció a un descenso de la fatiga, el dolor y los problemas gastrointestinales, y a una mejoría en los niveles de capacidad funcional (Gold et al., 2004). La tDCS produjo mejorías en la arquitectura del sueño que se asociaron con la reducción del dolor en las pacientes con FM (Roizenblatt et al., 2007).

En relación al tratamiento psicológico, Edinger et al. (2005) efectuaron un estudio clínico comparativo y aleatorizado que analizaba la eficacia de la TCC para el insomnio en FM, frente a una intervención educativa como son las medidas de higiene del sueño y el tratamiento médico habitual con analgésicos, antidepresivos o hipnóticos. Un 57% de los pacientes del grupo de TCC mejoraba significativamente su calidad de sueño y el estado de ánimo, frente al 20% del grupo al que se le enseñó medidas de higiene del sueño y el 3,5% del grupo que siguió farmacoterapia. También, en un reciente estudio clínico comparativo y aleatorizado en el que participaron 40 personas con FM, Miró, Lupiáñez, Martínez et al. (2011), han puesto de manifiesto los beneficios positivos de la TCC centrada en el insomnio. En este estudio, además de confirmarse la mejoría en la calidad del sueño observada en el trabajo de Edinger, se encontró una marcada mejoría en funciones cognitivas como la atención y una tendencia favorable en la mejora del funcionamiento diurno.

Ejercicio, fisioterapia y balnearioterapia

Aunque hay suficientes datos en cuanto al beneficio del ejercicio físico de intensidad moderada en FM (Häuser et al., 2010) en pocos estudios se ha comprobado la influencia positiva de éste en aspectos como el sueño. Así, lo más destacable son los hallazgos relacionados con algunos programas de ejercicios acuáticos y la práctica de tai chi (Wang et al., 2010). En cuanto a los ejercicios acuáticos, tres investigaciones diferentes encontraron una

mejoría tanto de la calidad de sueño como de diversos síntomas y problemas como dolor, agarrotamiento muscular, ansiedad, funcionamiento diurno, depresión, función cognitiva y estado de salud general (Altan, Bingol, Aykac, Koc y Yurtkuran, 2004; Calandre et al., 2009; Munguia-Izquierdo y Legaz-Arrese, 2008).

En relación a los tratamientos de fisioterapia y balnearioterapia, algunos estudios han hallado una mejoría en aspectos relacionados con el sueño en intervenciones que emplean diferentes tipos de masaje y tratamientos de hidroterapia (Vitorino, Carvalho y Prado, 2006; Field et al., 2002).

Discusión

La importante implicación de los problemas de sueño en la FM ha generado durante los últimos años un buen número de investigaciones que han intentado dilucidar su papel en la fisiopatología de la FM y su relación con otros síntomas como el dolor, la fatiga, las alteraciones emocionales y cognitivas, o el deterioro del funcionamiento diurno. A pesar de ello, si analizamos los resultados de la búsqueda bibliográfica realizada en esta revisión desde los años noventa hasta la actualidad, parece insuficiente la publicación de un centenar de artículos empíricos centrados directamente en sueño y FM, teniendo en cuenta que existen casi tres mil estudios relacionados con otros aspectos de la FM en el mismo periodo de tiempo.

La búsqueda de biomarcadores específicos en FM ha generado un importante campo de investigación en el ámbito de la PSG. Desde las primeras investigaciones de Moldofsky (2008b) hasta nuestros días se han descrito diferentes alteraciones en la arquitectura, continuidad y microestructura del sueño en estos pacientes. A nivel de la microestructura del sueño en FM destaca la presencia de actividad alfa-delta, intrusiones K-alfa periódicas, disminución del número de spindles y un patrón cíclico alternante de arousal y actividad de baja frecuencia en el EEG (Branco et al., 1994; Jennum et al., 1993; Landis et al., 2004;

MacFarlane et al., 1996; Rizzi et al., 2004; Roizenblatt et al., 2001). A pesar de que Roizenblatt et al. (2001) han identificado distintos patrones de sueño alfa-delta en las personas con FM, este tipo de actividad EEG puede estar presente en otros síndromes como el SFC (Manu et al., 1994) e incluso en controles sanos (Chervin et al., 2009; Moldofsky, 2008a), lo que pone en cuestión el valor del sueño alfa-delta como un biomarcador específico en FM. No obstante, el avance en la aplicación digital de modelos matemáticos en el análisis de señales electrofisiológicas está generando la posibilidad de disponer de otras medidas fisiológicas que pueden ayudar a caracterizar aún mejor el sueño y la fisiopatología de las personas con FM. Así por ejemplo, el estudio de Chervin et al. (2009) confirmó los hallazgos de Martínez-Lavin et al. (1998) y Kooh et al. (2003) relacionados con la VFC en FM que reflejan una reactividad anormal del SNA durante el sueño en estos pacientes.

Estas medidas objetivas de las características del sueño se han asociado significativamente con diferentes medidas subjetivas sobre la calidad del sueño como diarios, cuestionarios y escalas (Branco et al., 1994; Burns et al., 2008; Landis et al., 2004; Rizzi et al., 2004; Stuijbergen et al., 2010). A pesar de que el PSQI es uno de los instrumentos más empleados para evaluar calidad de sueño y se valora positivamente su uso en FM (Osorio et al., 2006), hasta la fecha no se ha contrastado su validez en FM empleando PSG o actigrafía.

Las medidas subjetivas tienen gran utilidad clínica por su sencillez y bajo coste, pero pueden ofrecer resultados que no coincidan exactamente con los obtenidos por medidas objetivas de sueño. Así, en un estudio reciente que evaluaba el sueño con diarios electrónicos y actigrafía en pacientes con FM (Okifuji y Hare, 2011) se ha encontrado que los pacientes con FM subestimaban la duración y calidad de sueño percibido en comparación con los datos de la actigrafía. Es necesario efectuar más estudios sobre cómo se relacionan las distintas evaluaciones subjetivas con PSG y actigrafía, así como sobre la relación entre estas dos últimas medidas en la FM.

Los estudios con PSG han permitido conocer la relación existente entre la FM y otras patologías asociadas al sueño como el SPI (Stehlik et al., 2009; Viola-Saltzman et al., 2010), el síndrome MPP (Finestone et al., 1991; MacFarlane et al., 1996) y diferentes trastornos respiratorios relacionados con el sueño como el SAS (May et al., 1993). La alta prevalencia de estos trastornos en FM podría estar contribuyendo al desarrollo y agravamiento de los síntomas e incluso ser la causa primaria de la FM (Gold et al., 2004; Viola-Saltzman et al., 2010). De hecho, debido a las implicaciones clínicas y terapéuticas que supone la presencia de estos trastornos en FM, algunos autores han recomendado incluir el estudio PSG como una parte más de la evaluación clínica de este síndrome (Finestone et al., 1991; May et al., 1993).

Los distintos hallazgos PSG del sueño, así como los trastornos de sueño que acompañan a la FM, parecen relacionarse con un estado de hiperarousal previo al sueño que llevaría a la fragmentación del sueño y a la sensación de fatiga diurna (Moldofsky, 2008b; Moldofsky, 2010). A pesar de que no existe aún un modelo explicativo definitivo de la FM, los trastornos del sueño aparecen como un factor determinante en algunos de los modelos de orientación biopsicosocial más relevantes que tratan de explicar este síndrome (Russell y Larson, 2009; Yunus, 2008). Algunos de los hallazgos más sólidos indican que la FM se asocia a una alteración de la respuesta al estrés observándose una hipoactividad del eje HHS (Van Houdenhove y Egle, 2004). Un antecedente común de la aparición de FM es la presencia de un factor estresante físico o psicológico intenso. Se ha señalado que los acontecimientos estresantes pueden inducir un hiperarousal fisiológico, manifestado como sueño alfa-delta u otros, que interfiere en la función restauradora del sueño llevando a la sensibilización del sistema nociceptivo y a una merma de otros recursos somáticos y psicológicos del sujeto; lo que a su vez limitaría el afrontamiento del estrés y lo intensificaría aun más generando una especie de círculo vicioso (Dahlgren, Kecklund, Theorell y Åkerstedt,

2009; Hamilton et al., 2008; Lineberger et al., 2007; Roizenblatt et al., 2001; Russell y Larson, 2009).

Aunque falta por determinar cómo contribuyen las alteraciones del sueño a la etiología de la FM, la neuroendocrinología del ciclo vigilia-sueño implica una comunicación bidireccional entre el cerebro y el sistema inmunitario. En distintos estudios, síntomas como el dolor, la fatiga, los problemas de sueño o el bajo estado de ánimo se han asociado a alteraciones neuroendocrinas e inmunológicas (Barriga-Ibars et al., 2005; Bazzichi et al., 2007; Geenen y Bijlsma, 2010; Van Houdenhove y Egle, 2004). Las alteraciones de los niveles cerebrales de sustancias tales como la HC, serotonina, o sustancia P podrían estar implicados en los cambios en la calidad del sueño y los síntomas clínicos observados en las personas con FM (Landis et al., 2001; Leza, 2003). Por ejemplo, (Russell y Larson, 2009) ha propuesto un modelo fisiopatológico donde la predisposición genética a la degeneración o atrofia cortical asociada a otros factores (envejecimiento, trastornos del sueño, etc.), puede producir cambios a nivel neuroendocrino que determinarían un procesamiento anómalo del dolor. Así, los mecanismos de reparación nerviosa de este daño cortical generarían niveles elevados del factor de crecimiento nervioso, y esto provocaría la producción elevada de sustancia P. El aumento anormal de este neuropéptido provocaría hiperalgesia, modificaría funcionalmente el HHS y su capacidad de respuesta ante el estrés, deterioraría el sueño y causaría depresión.

El desequilibrio en los niveles de citocinas plasmáticas en la FM también se ha asociado con una mayor sensibilidad al dolor, fatiga, depresión y un sueño poco reparador (Togo et al., 2009; Wallace et al., 2001). Por otra parte, se han identificado mecanismos de autoinmunidad que relacionan el sueño con la FM (Nishikai et al., 2001); y se ha sugerido que una base genética puede estar condicionando tanto el desarrollo de FM como de los trastornos de sueño asociados a este síndrome (Roizenblatt et al., 2011; Spitzer y Broadman, 2010).

Desde una perspectiva psicológica, se ha demostrado que la mala calidad de sueño en la FM muestra una interacción compleja con variables como el estado emocional. La presencia de malestar emocional puede alterar el sueño, pero también un sueño de mala calidad se sigue de peor estado de ánimo y puede impedir la recuperación emocional ante experiencias de estrés (Hamilton et al., 2007; Hamilton et al., 2008; Miró, Martínez, Sánchez et al., 2011). Por otra parte, la influencia de factores como la catastrofización o la excesiva atención al dolor que pueden influir en la percepción del dolor y de otros aspectos, apenas se han investigado en relación al sueño en FM (Affleck et al., 1996; Theadom y Cropley, 2008). Los estudios de MacDonald et al. (2008, 2010) sugieren que estos patrones de pensamiento pueden agravarse por la coexistencia de trastornos crónicos de dolor y sueño lo que llevaría a una mayor vulnerabilidad psicológica. De igual modo, es necesario llevar a cabo más investigaciones sobre cómo influye la alteración del sueño en la FM en aspectos relacionados con la calidad de vida como el funcionamiento diurno ya que en los pocos estudios existentes no se pueden extraer conclusiones firmes debido a déficit metodológicos relacionados con la selección de la muestra (Theadom et al., 2007).

La evidente importancia del sueño en la génesis y cronificación de diferentes trastornos y síntomas asociados a la FM supone que el tratamiento de los problemas de sueño es un objetivo prioritario en este síndrome. Al respecto, han sido profusos los ensayos clínicos con fármacos, destacando la eficacia de fármacos antidepresivos como la amitriptilina y la duloxetina (Häusser et al., 2009), antiepilépticos como la pregabalina (Straube et al., 2010) y la gabapentina (Arnold et al., 2007) e hipnóticos sedantes como el oxibato sódico (Russell et al., 2011). También el tratamiento farmacológico de la FM con melatonina empieza a ofrecer resultados prometedores respecto a la mejora de la calidad del sueño (Arnold et al., 2007).

Aunque la farmacología puede incidir en la mejora de la sintomatología de estos pacientes, incluida su calidad de sueño, la presencia de algunas interrogantes en cuanto a la

efectividad y seguridad clínica de estos fármacos exige la continuidad de las investigaciones que justifiquen su uso. En este sentido, hay que tener en cuenta la presencia de efectos adversos y las alteraciones que algunos de estos fármacos producen sobre la fisiología del sueño. Por ejemplo, Chalon et al. (2005) hallaron que la duloxetina administrada en sujetos sanos tenía efectos similares a otros antidepresivos sobre el sueño REM, incrementando su latencia y disminuyendo su duración. Por otro lado, Siler, Gardner, Yanit, Cushman y McDonagh (2011) han destacado la presencia de efectos adversos como mareo, cefalea, somnolencia, etc. con el uso de los antiepilépticos, pregabalina y gabapentina. También es importante resaltar la falta de estudios de seguimiento a largo plazo (Häusser et al., 2009; Siler et al., 2011) y las posibles interacciones con otros fármacos en una población que suele tomar varios de ellos de manera crónica (Holman, 2008).

A pesar de que la TCC es el tratamiento más recomendado para la FM en general por la *American Pain Society* (APS) y la AWMF junto al ejercicio aeróbico (Häusser et al., 2010), apenas hay investigaciones que hayan analizado si la TCC puede mejorar el sueño en FM. Los hallazgos de dos investigaciones sobre la TCC centrada en el insomnio indican que este tipo de terapia psicológica es claramente eficaz en la mejora de la calidad del sueño, el estado de ánimo, problemas cognitivos como la falta de atención y el funcionamiento diurno (Edinger et al., 2005; Miró, Lupiáñez, Martínez et al., 2011). Es importante mencionar que la terapia cognitivo-conductual empleada en estos dos estudios logra sus beneficios con sólo seis sesiones semanales de terapia grupal de aproximadamente hora y media de duración cada sesión. No obstante, una limitación del estudio de Edinger y colaboradores es que sólo seis sujetos en el grupo de TCC y siete en los dos restantes grupos completaron las evaluaciones y los seguimientos de la terapia (Edinger et al., 2005). Ante un panorama terapéutico aún deficitario para el alivio del sufrimiento asociado a la FM, en el que es habitual tanto la frustración del paciente como del profesional que lo atiende, estas primeras investigaciones

con TCC señalan este tipo de intervención como un recurso valioso que debe explorarse en profundidad en futuras investigaciones. La brevedad en la intervención, el bajo coste y la ausencia de efectos secundarios destacan entre las ventajas de una terapia que empieza a dar resultados prometedores.

En cuanto a otros tratamientos centrados en el sueño, la aplicación de CPAP, cuando existe un problema de apneas durante el sueño que acompañe a la FM, parece que puede mejorar la sintomatología clínica además del sueño (Gold et al., 2004), y la tDCS ha ofrecido en un estudio resultados prometedores para mejorar el insomnio en FM (Roizenblatt et al., 2007). No obstante, sería necesario realizar ensayos clínicos bien controlados sobre ambos tratamientos y, además, determinar en el caso de la tDCS si su efectividad desde el punto de vista coste-beneficio añade alguna ventaja o no a otras opciones terapéuticas existentes.

Por otra parte, son dignos de mención los beneficios sobre el sueño hallados con la práctica aeróbica en diferentes programas de ejercicios en piscina (Altan et al., 2004; Calandre et al., 2009; Munguia-Izquierdo y Legaz-Arrese, 2008) aunque la presencia de limitaciones metodológicas relacionadas con la validez externa e interna en los estudios que analizan este tipo de terapias en FM no permiten hacer aun recomendaciones específicas (McVeigh, McGaughey, Hall y Kane, 2008).

En resumen, el marcado carácter multifactorial de la FM en su fisiopatología y forma de manifestación implica la necesidad de definir este síndrome desde aproximaciones más holísticas como el modelo biopsicosocial que puedan explicar mejor el papel y las complejas relaciones existentes entre la alteración del sueño, las anomalías neuroendocrinas e inmunitarias, y los factores psicológicos en la FM. Las investigaciones futuras deben aún consolidar la obtención de nuevos biomarcadores neuroendocrinos, inmunitarios y genéticos que permitan comprender con más precisión la función del sueño en la génesis y mantenimiento de la FM. La PSG y el avance tecnológico en el análisis cuantitativo de

señales electrofisiológicas continúa siendo una interesante medida de evaluación objetiva del sueño, sensible a las mejoras terapéuticas y una herramienta de investigación que sigue arrojando luz en la comprensión de este síndrome. También el abordaje terapéutico de los trastornos del sueño en la FM debe responder a la compleja interacción de factores que participan en su fisiopatología. La investigación futura debería centrarse en analizar los efectos de la TCC y el ejercicio aeróbico en el sueño determinando el alcance que su mejora pueda producir en otros síntomas de la FM, sin menoscabo de los nuevos avances en la investigación farmacéutica u otras opciones que pueden aplicarse a los trastornos del sueño en FM.

Referencias

- Affleck, G., Urrows, S., Tennen, H., Higgins, P., y Abeles, M. (1996). Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*, 68, 363-368.
- Agargun, M. Y., Tekeoglu, I., Gunes, A., Adak, B., Kara, H., y Ercan, M. (1999). Sleep quality and pain threshold in patients with fibromyalgia. *Comprehensive Psychiatry*, 40, 226-228.
- Altan, L., Bingol, U., Aykac, M., Koc, Z., y Yurtkuran, M. (2004). Investigation of the effects of pool-based exercise on fibromyalgia syndrome. *Rheumatology International*, 24, 272-277.
- Alvarez Lario, B., Alonso Valdivielso, J. L., Alegre Lopez, J., Martel Soteres, C., Viejo Banuelos, J. L., y Maranon Cabello, A. (1996). Fibromyalgia syndrome: Overnight falls in arterial oxygen saturation. *American Journal of Medicine*, 101, 54-60.
- American Academy of Sleep Medicine. (2005). *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. (2ª ed.). Westchester, IL: AASM.
- Anch, A. M., Lue, F. A., MacLean, A. W., y Moldofsky, H. (1991). Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Canadian Journal of Psychology/Revue Canadienne De Psychologie*, 45, 179-184.
- Arnold, L. M., Clauw, D., Wang, F., Ahl, J., Gaynor, P. J., y Wohlreich, M. M. (2010). Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Rheumatology*, 37, 2578-2586.

- Arnold, L. M., Goldenberg, D. L., Stanford, S. B., Lalonde, J. K., Sandhu, H. S., Keck Jr., P. E., et al. (2007). Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis and Rheumatism*, 56, 1336-1344.
- Backhaus, J., Junghanns, K., Broocks, A., Riemann, D., y Hohagen, F. (2002). Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 737-740.
- Bagge, E., Bengtsson, B. A., Carlsson, L., y Carlsson, J. (1998). Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia--a preliminary report on 10 patients and 10 controls. *Journal of Rheumatology*, 25, 145-148.
- Barriga-Ibars, C., Rodríguez-Moratinos, A. B., Esteban, S., y Rial, R. V. (2005). Interrelations between sleep and the immune status. [Interrelaciones entre el sueño y el estado inmune] *Revista De Neurologia*, 40, 548-556.
- Bazzichi, L., Rossi, A., Massimetti, G., Giannaccini, G., Giuliano, T., De Feo, F., et al. (2007). Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 25, 225-230.
- Belt, N. K., Kronholm, E., y Kauppi, M. J. (2009). Sleep problems in fibromyalgia and rheumatoid arthritis compared with the general population. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 27, 35-41.
- Bennett, R. M., Clark, S. R., Campbell, S. M., y Burckhardt, C. S. (1992). Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis & Rheumatism*, 35, 1113-1116.

- Bigatti, S. M., Hernandez, A. M., Cronan, T. A., y Rand, K. L. (2008). Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: Relationship to pain and depression. *Arthritis & Rheumatism*, 59(7), 961-967.
- Branco, J., Atalaia, A., y Paiva, T. (1994). Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *Journal of Rheumatology*, 21, 1113-1117.
- Burns, J. W., Crofford, L. J., y Chervin, R. D. (2008). Sleep stage dynamics in fibromyalgia patients and controls. *Sleep Medicine*, 9, 689-696.
- Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., y Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28, 193-213.
- Calandre, E. P., Rodriguez-Claro, M. L., Rico-Villademoros, F., Vilchez, J. S., Hidalgo, J., y Delgado-Rodriguez, A. (2009). Effects of pool-based exercise in fibromyalgia symptomatology and sleep quality: A prospective randomised comparison between stretching and Ai Chi. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 27(5 Suppl 56), S21-8.
- Cappelleri, J. C., Bushmakin, A. G., McDermott, A. M., Dukes, E., Sadosky, A., Petrie, C. D., et al. (2009). Measurement properties of the Medical Outcomes Study Sleep Scale in patients with fibromyalgia. *Sleep Medicine*, 10, 766-770.
- Chalon, S., Pereira, A., Lainey, E., Vandenhende, F., Watkin, J. G., Staner, L., et al. (2005). Comparative effects of duloxetine and desipramine on sleep EEG in healthy subjects. *Psychopharmacology*, 177, 1-10.

- Chervin, R. D., Teodorescu, M., Kushwaha, R., Deline, A. M., Brucksch, C. B., Ribbens-Grimm, C., et al. (2009). Objective measures of disordered sleep in fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, *36*, 2009-2016.
- Citera, G., Arias, M. A., Maldonado-Cocco, J. A., Lazaro, M. A., Rosemffet, M. G., Brusco, L. I., et al. (2000). The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: A pilot study. *Clinical Rheumatology*, *19*, 9-13.
- Côté, K. A., y Moldofsky, H. (1997). Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, *24*, 2014-2023.
- Crawford, B. K., Piauult, E. C., Lai, C., y Sarzi-Puttini, P. (2010). Assessing sleep in fibromyalgia: Investigation of an alternative scoring method for the jenkins sleep scale based on data from randomized controlled studies. *Clinical & Experimental Rheumatology*, *28*, S100-9.
- Dahlgren, A., Kecklund, G., Theorell, T., y Åkerstedt, T. (2009). Day-to-day variation in saliva cortisol-relation with sleep, stress and self-rated health. *Biological Psychology*, *82*, 149-155.
- Dhabhar, F. S. (2009). Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: Implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation*, *16*, 300-317.
- Drewes, A. M., Nielsen, K. D., Taagholt, S. J., Bjerregard, K., Svendsen, L., y Gade, J. (1995). Sleep intensity in fibromyalgia: Focus on the microstructure of the sleep process. *British Journal of Rheumatology*, *34*, 629-635.

- Drewes, A. M., Svendsen, L., Nielsen, K. D., Taagholt, S. J., y Bjerregard, K. (1994). Quantification of alpha-EEG activity during sleep in fibromyalgia: A study based on ambulatory sleep monitoring. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 2, 33-53.
- Drewes, A. M., Jennum, P., Andreasen, A., Sjol, A., y Nielsen, K. D. (1994). Self-reported sleep disturbances and daytime complaints in women with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 2, 15-17, 31.
- Edinger, J. D., Wohlgemuth, W. K., Krystal, A. D., y Rice, J. R. (2005). Behavioral insomnia therapy for fibromyalgia patients: A randomized clinical trial. *Archives of Internal Medicine*, 165, 2527-2535.
- Escames, G., y Acuña-Castroviejo, D. (2009). Melatonin, synthetic analogs, and the sleep/wake rhythm. [Melatonina, análogos sintéticos y el ritmo sueño/vigilia]. *Revista De Neurologia*, 48, 245-254.
- Field, T., Diego, M., Cullen, C., Hernandez-Reif, M., Sunshine, W., y Douglas, S. (2002). Fibromyalgia pain and substance P decrease and sleep improves after massage therapy. *Journal of Clinical Rheumatology*, 8, 72-76.
- Finestone, D. H., Sawyer, B. A., Ober, S. K., y Marsh, G. R. (1991). Periodic leg movements in sleep in patients with fibromyalgia. *Annals of Clinical Psychiatry*, 3, 179-185.
- Geenen, R., y Bijlsma, J. W. J. (2010). Deviations in the endocrine system and brain of patients with fibromyalgia: Cause or consequence of pain and associated feature. *Annals of the new york academy of sciences*, 1193, 98-110.

- Glass, J. M. (2009). Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: A convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 35, 299-311.
- Gold, A. R., Dipalo, F., Gold, M. S., y Broderick, J. (2004). Inspiratory airflow dynamics during sleep in women with fibromyalgia. *Sleep*, 27, 459-466.
- González, J. L. B., Fernández, T. V. S., Rodríguez, L. A., Muñiz, J., Giráldez, S. L., y Fernández, A. A. (2011). Sleep architecture in patients with fibromyalgia. [Arquitectura del sueño en pacientes con fibromialgia]. *Psicothema*, 23, 368-373.
- Gur, A., Cevik, R., Sarac, A. J., Colpan, L., y Em, S. (2004). Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: The potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 63, 1504-1506.
- Gur, A., Karakoc, M., Erdogan, S., Nas, K., Cevik, R., y Sarac, A. J. (2002). Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 20, 753-760.
- Hamilton, N. A., Catley, D., y Karlson, C. (2007). Sleep and the affective response to stress and pain. *Health Psychology*, 26, 288-295.
- Hamilton, N. A., Affleck, G., Tennen, H., Karlson, C., Luxton, D., Preacher, K. J., et al. (2008). Fibromyalgia: The role of sleep in affect and in negative event reactivity and recovery. *Health Psychology*, 27, 490-497.
- Häuser, W., Thieme, K., y Turk, D. C. (2010). Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - A systematic review. *European Journal of Pain*, 14, 5-10.

- Häusser, W., Bernardy, K., Uceyler, N., y Sommer, C. (2009). Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association*, 301, 198-209.
- Hindmarch, I., Dawson, J., y Stanley, N. (2005). A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep*, 28, 187-193.
- Hoffman, D. L., y Dukes, E. M. (2008). The health status burden of people with fibromyalgia: A review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12. *International Journal of Clinical Practice*, 62, 115-126.
- Holman, A. J. (2008). Pragmatic consideration of recent randomized, placebo-controlled clinical trials for treatment of fibromyalgia. *Current Pain & Headache Reports*, 12, 393-398.
- Horne, J. A., y Shackell, B. S. (1991). Alpha-like EEG activity in non-REM sleep and the fibromyalgia (fibrositis) syndrome. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 79, 271-276.
- Hussain, S. A., Al-Khalifa, I. I., Jasim, N. A., y Gorial, F. I. (2011). Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *Journal of Pineal Research*, 50, 267-271.
- Hyypä, M. T., y Kronholm, E. (1995). Nocturnal motor activity in fibromyalgia patients with poor sleep quality. *Journal of Psychosomatic Research*, 39, 85-91.
- Jacobsen, S., Main, K., Danneskiold-Samsøe, B., y Skakkerbaek, N. E. (1995). A controlled study on serum insulin-like growth factor-I and urinary excretion of growth hormone in fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 22, 1138-1140.

- Jennum, P., Drewes, A. M., Andreasen, A., y Nielsen, K. D. (1993). Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *Journal of Rheumatology*, 20, 1756-1759.
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 14, 540-545.
- Kishi, A., Natelson, B. H., Togo, F., Struzik, Z. R., Rapoport, D. M., y Yamamoto, Y. (September, 2010). *Sleep stage transitions in chronic fatigue syndrome patients with or without fibromyalgia*. In: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Buenos Aires, Argentina.
- Klerman, E. B., Goldenberg, D. L., Brown, E. N., Maliszewski, A. M., y Adler, G. K. (2001). Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86, 1034-1039.
- Kooh, M., Martinez-Lavin, M., Meza, S., Martin-del-Campo, A., Hermosillo, A. G., Pineda, C., et al. (2003). Simultaneous heart rate variability and polysomnographic analyses in fibromyalgia. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 21, 529-530.
- Korszun, A. (2000). Sleep and circadian rhythm disorders in fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports*, 2, 124-130.
- Korszun, A., Young, E. A., Engleberg, N. C., Brucksch, C. B., Greden, J. F., y Crofford, L. A. (2002). Use of actigraphy for monitoring sleep and activity levels in patients with fibromyalgia and depression. *Journal of Psychosomatic Research*, 52, 439-443.
- Landis, C. A., Lentz, M. J., Rothermel, J., Riffle, S. C., Chapman, D., Buchwald, D., y Shaver, J. L. (2001). Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in

- women with fibromyalgia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86, 1672-1678.
- Landis, C. A., Frey, C. A., Lentz, M. J., Rothermel, J., Buchwald, D., y Shaver, J. L. F. (2003). Self-reported sleep quality and fatigue correlates with actigraphy in midlife women with fibromyalgia. *Nursing Research*, 52, 140-147.
- Landis, C. A., Lentz, M. J., Tsuji, J., Buchwald, D., y Shaver, J. L. F. (2004). Pain, psychological variables, sleep quality, and natural killer cell activity in midlife women with and without fibromyalgia. *Brain, Behavior, and Immunity*, 18, 304-313.
- Leavitt, F., y Katz, R. S. (2009). Normalizing memory recall in fibromyalgia with rehearsal: A distraction-counteracting effect. *Arthritis Care and Research*, 61, 740-744.
- Leeuw, M., Goossens, M. E. J. B., Linton, S. J., Crombez, G., Boersma, K., y Vlaeyen, J. W. S. (2007). The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: Current state of scientific evidence. *Journal of Behavioral Medicine*, 30, 77-94.
- Leventhal, L., Freundlich, B., Lewis, J., Gillen, K., Henry, J., y Dinges, D. (1995). Controlled study of sleep parameters in patients with fibromyalgia. *Journal of Clinical Rheumatology*, 1(2), 110-113.
- Leza, J. C. (2003). Fibromyalgia: A challenge for neuroscience. [Fibromialgia: Un reto también para la neurociencia]. *Revista De Neurologia*, 36, 1165-1175.
- Lineberger, M. D., Means, M. K., y Edinger, J. D. (2007). Sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Medicine Clinics*, 2, 31-39.

- MacDonald, S., Linton, S. J., y Jansson-Fröjmark, M. (2008). Avoidant safety behaviors and catastrophizing: Shared cognitive-behavioral processes and consequences in co-morbid pain and sleep disorders. *International Journal of Behavioral Medicine*, 15, 201-210.
- MacDonald, S., Linton, S. J., y Jansson-Fröjmark, M. (2010). Cognitive vulnerability in the development of concomitant pain and sleep disturbances. *British Journal of Health Psychology*, 15, 417-434.
- MacFarlane, J. G., Shahal, B., Mously, C., y Moldofsky, H. (1996). Periodic K-alpha sleep EEG activity and periodic limb movements during sleep: Comparisons of clinical features and sleep parameters. *Sleep*, 19, 200-204.
- Máñez, I., Fenollosa, P., Martínez-Azucena, A., y Salazar, A. (2005). Sleep quality, pain and depression in fibromyalgia. [Calidad del sueño, dolor y depresión en fibromialgia]. *Revista De La Sociedad Espanola Del Dolor*, 12, 491-500.
- Manu, P., Lane, T. J., Matthews, D. A., Castriotta, R. J., Watson, R. K., y Abeles, M. (1994). Alpha-delta sleep in patients with a chief complaint of chronic fatigue. *Southern Medical Journal*, 87, 465-470.
- Martinez-Lavin, M., Hermosillo, A. G., Rosas, M., y Soto, M. E. (1998). Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: A heart rate variability analysis. *Arthritis & Rheumatism*, 41, 1966-1971.
- May, K. P., West, S. G., Baker, M. R., y Everett, D. W. (1993). Sleep apnea in male patients with the fibromyalgia syndrome. *American Journal of Medicine*, 94, 505-508.

- McVeigh, J. G., McGaughey, H., Hall, M., y Kane, P. (2008). The effectiveness of hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: A systematic review. *Rheumatology International*, 29, 119-130.
- Miró, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Prados, G., y Medina, A. (2011). When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality. *British Journal of Health Psychology*, 16, 799-814.
- Miró, E., Lupiáñez, J., Hita, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., y Buela-Casal, G. (2011). Attentional deficits in fibromyalgia and its relationships with pain, emotional distress and sleep dysfunction complaints. *Psychology & Health*, 26, 765-780.
- Miró, E., Lupiáñez, J., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Díaz-Piedra, C., Guzmán, M. A., et al. (2011). Cognitive-behavioral therapy for insomnia improves attentional function in fibromyalgia syndrome: A pilot, randomized controlled trial. *Journal of Health Psychology*, 16, 770-782.
- Moldofsky, H. (2008a). The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*, 75, 397-402.
- Moldofsky, H. (2008b). The significance, assessment, and management of nonrestorative sleep in fibromyalgia syndrome. *Cns Spectrums*, 13, 22-26.
- Moldofsky, H. (2009). The significance of dysfunctions of the sleeping/waking brain to the pathogenesis and treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 35, 275-283.

- Moldofsky, H. (2010). Rheumatic manifestations of sleep disorders. *Current Opinion in Rheumatology*, 22, 59-63.
- Moldofsky, H., Inhaber, N. H., Guinta, D. R., y Alvarez-Horine, S. B. (2010). Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of Rheumatology*, 37, 2156-2166.
- Moore, R. A., Straube, S., Paine, J., Phillips, C. J., Derry, S., y McQuay, H. J. (2010). Fibromyalgia: Moderate and substantial pain intensity reduction predicts improvement in other outcomes and substantial quality of life gain. *Pain*, 149, 360-364.
- Munguia-Izquierdo, D., y Legaz-Arrese, A. (2008). Assessment of the effects of aquatic therapy on global symptomatology in patients with fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*, 89, 2250-2257.
- Munguía-Izquierdo, D., y Legaz-Arrese, A. (2012). Determinants of sleep quality in middle-aged women with fibromyalgia syndrome. *Journal of Sleep Research*, 21, 73-79.
- Nakamura, T., Schwander, S. K., Donnelly, R., Ortega, F., Togo, F., Broderick, G., et al. (2010). Cytokines across the night in chronic fatigue syndrome with and without fibromyalgia. *Clinical & Vaccine Immunology*, 17, 582-587.
- Nicassio, P. M., y Schuman, C. C. (2005). The prediction of fatigue in fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 13, 15-25.

- Nicassio, P. M., Moxham, E. G., Schuman, C. E., y Gevirtz, R. N. (2002). The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain, 100*, 271-279.
- Nishikai, M., Tomomatsu, S., Hankins, R. W., Takagi, S., Miyachi, K., Kosaka, S., et al. (2001). Autoantibodies to a 68/48 kDa protein in chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia: A possible marker for hypersomnia and cognitive disorders. *Rheumatology, 40*, 806-810.
- Okifuji, A., Bradshaw, D. H., y Olson, C. (2009). Evaluating obesity in fibromyalgia: Neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions. *Clinical Rheumatology, 28*, 475-478.
- Okifuji, A., y Hare, B. D. (2011). Nightly analyses of subjective and objective (actigraphy) measures of sleep in fibromyalgia syndrome: What accounts for the discrepancy? *Clinical Journal of Pain, 27*, 289-296.
- Okifuji, A., Donaldson, G. W., Barck, L., y Fine, P. G. (2010). Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. *The Journal of Pain, 11*, 1329-1337.
- Osorio, C. D., Gallinaro, A. L., Lorenzi-Filho, G., y Lage, L. V. (2006). Sleep quality in patients with fibromyalgia using the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Journal of Rheumatology, 33*, 1863-1865.
- Perlis, M. L., Giles, D. E., Bootzin, R. R., Dikman, Z., Fleming, G. M., Drummond, S. P. A., y Rose, M. W. (1997). Alpha sleep and information processing, perception of sleep, pain, and arousability in fibromyalgia. *International Journal of Neuroscience, 89*, 265-280.

- Press, J., Phillip, M., Neumann, L., Barak, R., Segev, Y., Abu-Shakra, M., et al. (1998). Normal melatonin levels in patients with fibromyalgia syndrome. *Journal of Rheumatology*, 25, 551-555.
- Riva, R., Mork, P. J., Westgaard, R. H., Ro, M., y Lundberg, U. (2010). Fibromyalgia syndrome is associated with hypocortisolism. *International Journal of Behavioral Medicine*, 17, 223-233.
- Rivera, J., Alegre de Miquel, C., Ballina, F. J., Carbonell, J., Carmona, L., Castel, B., et al. (2006). Consensus document of the Spanish Society of Rheumatology on fibromyalgia. [Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia]. *Reumatologia Clinica*, 2, 55-66.
- Rizzi, M., Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Capsoni, F., Andreoli, A., Pecis, M., et al. (2004). Cyclic alternating pattern: A new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *Journal of Rheumatology*, 31, 1193-1199.
- Roizenblatt, S., Moldofsky, H., Benedito-Silva, A. A., y Tufik, S. (2001). Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 44, 222-230.
- Roizenblatt, S., Neto, N. S. R., y Tufik, S. (2011). Sleep disorders and fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 15, 347-357.
- Roizenblatt, S., Fregni, F., Gimenez, R., Wetzel, T., Rigonatti, S. P., Tufik, S., et al. (2007). Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: A randomized, sham-controlled study. *Pain Practice*, 7, 297-306.
- Russell, I. J., Holman, A. J., Swick, T. J., Alvarez-Horine, S., Wang, Y. G., y Guinta, D. (2011). Sodium oxybate reduces pain, fatigue, and sleep disturbance and improves

functionality in fibromyalgia: Results from a 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*, 152, 1007-1017.

Russell, I. J., y Larson, A. A. (2009). Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: A unified hypothesis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 35, 421-435.

Russell, I. J., Perkins, A. T., Michalek, J. E., Bennett, R. M., Price, M., Barron, A., et al. (2009). Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis and Rheumatism*, 60, 299-309.

Sadosky, A., Dukes, E., y Evans, C. (2009). Reliability of a 1-week recall period for the Medical Outcomes Study Sleep Scale (MOS-SS) in patients with fibromyalgia. *Health & Quality of Life Outcomes*, 7, 12. Descargado de <http://www.hqlo.com/content/7/1/12>

Sarzi-Puttini, P., Rizzi, M., Andreoli, A., Panni, B., Pecis, M., Colombo, S., et al. (2002). Hypersomnolence in fibromyalgia syndrome. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 20, 69-72.

Schaefer, K. M. (1995). Sleep disturbances and fatigue in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, 24, 229-233.

Sergi, M., Rizzi, M., Braghiroli, A., Sarzi Puttini, P., Greco, M., Cazzola, M., et al. (1999). Periodic breathing during sleep in patients affected by fibromyalgia syndrome. *European Respiratory Journal*, 14, 203-208.

Shah, M. A., Feinberg, S., y Krishnan, E. (2006). Sleep-disordered breathing among women with fibromyalgia syndrome. *Journal of Clinical Rheumatology*, 12, 277-281.

- Shaver, J. L. F., Lentz, M., Landis, C. A., Heitkemper, M. M., Buchwald, D. S., y Woods, N. F. (1997). Sleep, psychological distress, and stress arousal in women with fibromyalgia. *Research in Nursing & Health*, 20, 247-257.
- Siler, A. C., Gardner, H., Yanit, K., Cushman, T., y McDonagh, M. (2011). Systematic review of the comparative effectiveness of antiepileptic drugs for fibromyalgia. *Journal of Pain*, 12, 407-415.
- Spitzer, A. R., y Broadman, M. (2010). A retrospective review of the sleep characteristics in patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Pain Practice*, 10, 294-300.
- Stehlik, R., Arvidsson, L., y Ulfberg, J. (2009). Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia. *European Neurology*, 61, 107-111.
- Straube, S., Derry, S., Moore, R. A., y McQuay, H. J. (2010). Pregabalin in fibromyalgia: Meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology*, 49, 706-715.
- Stuifbergen, A. K., Phillips, L., Carter, P., Morrison, J., y Todd, A. (2010). Subjective and objective sleep difficulties in women with fibromyalgia syndrome. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 22, 548-556.
- Taiwo, O. B., Russell, I. J., Mignot, E., Lin, L., Michalek, J. E., Haynes, W., et al. (2007). Normal cerebrospinal fluid levels of hypocretin-1 (orexin A) in patients with fibromyalgia syndrome. *Sleep Medicine*, 8, 260-265.
- Theadom, A., y Cropley, M. (2008). Dysfunctional beliefs, stress and sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Medicine*, 9, 376-381.

- Theadom, A., Copley, M., y Humphrey, K. (2007). Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 62, 145-151.
- Togo, F., Natelson, B. H., Adler, G. K., Ottenweller, J. E., Goldenberg, D. L., Struzik, Z. R., et al. (2009). Plasma cytokine fluctuations over time in healthy controls and patients with fibromyalgia. *Experimental Biology & Medicine*, 234, 232-240.
- Togo, F., Natelson, B. H., Cherniack, N. S., FitzGibbons, J., Garcon, C., y Rapoport, D. M. (2008). Sleep structure and sleepiness in chronic fatigue syndrome with or without coexisting fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, 10, R56. Descargado de <http://arthritis-research.com/content/10/3/R56>
- Torpy, D., Papanicolaou, D., Lotsikas, A., Wilder, R., Chrousos, G., y Pillemer, S. (2000). Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6 - A pilot study in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 43, 872-880. doi:10.1002/1529-0131(200004)43:4<872::AID-ANR19>3.0.CO;2-T
- Uveges, J. M., Parker, J. C., Smarr, K. L., McGowan, J. F., Lyon, M. G., Irvin, W. S., et al. (1990). Psychological symptoms in primary fibromyalgia syndrome: Relationship to pain, life stress, and sleep disturbance. *Arthritis & Rheumatism*, 33, 1279-1283.
- Van Houdenhove, B., y Egle, U. T. (2004). Fibromyalgia: A stress disorder? piecing the biopsychosocial puzzle together. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 73, 267-275.
- Viola-Saltzman, M., Watson, N. F., Bogart, A., Goldberg, J., y Buchwald, D. (2010). High prevalence of restless legs syndrome among patients with fibromyalgia: A controlled cross-sectional study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 6, 423-427.

- Vitorino, D. F., Carvalho, L. B., y Prado, G. F. (2006). Hydrotherapy and conventional physiotherapy improve total sleep time and quality of life of fibromyalgia patients: Randomized clinical trial. *Sleep Medicine*, 7, 293-296.
- Wallace, D. J., Linker-Israeli, M., Hallegua, D., Silverman, S., Silver, D., y Weisman, M. H. (2001). Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: A hypothesis and pilot study. *Rheumatology*, 40, 743-749.
- Wang, C., Schmid, C. H., Roness, R., Kalish, R., Yin, J., Goldenberg, D. L., et al. (2010). A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *New England Journal of Medicine*, 363, 743-754.
- Wikner, J., Hirsch, U., Wetterberg, L., y Rojdmarm, S. (1998). Fibromyalgia: a syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. *Clinical Endocrinology*, 49, 179-183.
- Winfield, J. B. (2000). Psychological determinants of fibromyalgia and related syndromes. *Current Review of Pain*, 4, 276-286.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., et al. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: A modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 38, 1113-1122.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., et al. (2010). The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research*, 62, 600-610.

Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., Russell, I. J., y Hebert, L. (1995). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis and Rheumatism*, 38, 19-28.

Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis and Rheumatism*, 33, 160-172.

Yunus, M. B. (2008). Central sensitivity syndromes: A new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 37, 339-352.

Estudio 2

Artículo 2: When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia síndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality

Artículo 3: Papel de las cogniciones disfuncionales sobre el sueño en la baja calidad del sueño informada por los pacientes con fibromialgia

Artículo 2

When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia síndrome?

The mediating roles of self-efficacy and sleep quality

Publicado en *British Journal of Health Psychology* (2011)

Revista indexada en el *Journal Citation Reports*

Factor de impacto 2011 = 2.697

Cuartil 2 de la categoría “*Psicología Clínica*”; puesto: 23/110

Citar como:

Miró, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Prados, G., & Medina, A. (2011). When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality. *British Journal of Health Psychology*, 16, 799-814.

Abstract

Objectives: Fibromyalgia (FM) is a chronic pain syndrome associated with adverse symptoms of cognitive, behavioural, and emotional dysfunction. Accumulating evidence supports the notion that sleep dysfunction, which affects almost all FM patients, has a reciprocal influence on pain. Yet, little is known about the relationship between sleep and other FM symptoms. The present study analysed the role of sleep dysfunction as a mediator of the impact of pain intensity on anxiety, depression, and daily functioning, comparing them with the mediating role of self-efficacy.

Design: A cross-sectional design was used.

Methods: A sample of 104 women with FM and 86 healthy control women completed a semi-structured interview and self-reported measures of pain, sleep quality, anxiety, depression, and daily functioning. Multiple mediation models were proposed and a bootstrapping approach was used to test these models.

Results: Women diagnosed with FM had more dysfunctional scores on the variables examined than control participants, and there were significant relationships between all the variables examined in the mediation models for the FM group. The mediation analyses suggested that sleep quality and self-efficacy significantly mediated the relationship between pain and emotional distress. Additionally, self-efficacy was a significant mediator and sleep quality a likely mediator that was marginally significant in the relationship between pain and functioning.

Conclusions: Sleep dysfunction is importantly related to FM symptoms and deserves more attention in both research and clinical practice. Our results suggest that, in addition to the usual treatment of FM, improving sleep could optimize the current management of the syndrome.

Key words: fibromyalgia, pain, sleep quality, anxiety, depression, self-efficacy, daily functioning.

Resumen

Objetivos: La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico asociado a síntomas adversos relacionados con alteraciones de tipo cognitivo, conductual y emocional. Un creciente cuerpo de conocimientos científicos indica que las alteraciones del sueño, que afectan a la mayoría de las personas que padecen este síndrome, tienen una influencia recíproca sobre el dolor. Sin embargo, poco se sabe acerca de la relación entre el sueño y otras manifestaciones clínicas de la FM. El presente estudio analizó el papel de la alteración del sueño como mediador de los efectos de la intensidad del dolor en la ansiedad, la depresión y el funcionamiento diario, comparándolos con el papel mediador de la autoeficacia hacia el dolor.

Diseño: Se utilizó un diseño ex post facto.

Método: Una muestra de 104 mujeres con FM y 86 mujeres control sanas completaron una entrevista semiestructurada y medidas de autoinforme sobre dolor, calidad de sueño, ansiedad, depresión y funcionamiento cotidiano. Se propusieron varios modelos de mediación múltiple y se utilizó la técnica de bootstrapping para verificarlos.

Resultados: Las mujeres con FM presentaron puntuaciones más disfuncionales que las mujeres sanas en las variables analizadas, y se encontraron relaciones significativas entre todas las variables analizadas en los modelos de mediación en el grupo con FM. Los análisis de mediación sugerían, por un lado, que la calidad del sueño y la autoeficacia mediaban significativamente la relación entre el dolor y el estrés emocional, y por otro, que la autoeficacia y la calidad del sueño, y esta última de modo marginal, eran mediadores significativos en la relación entre el dolor y la capacidad funcional.

Conclusiones: Las alteraciones del sueño son importantes en la FM y requieren una mayor atención tanto en el ámbito de la investigación como en el clínico. Nuestros resultados sugieren que, además del tratamiento habitual de la FM, la mejora del sueño podría optimizar el tratamiento actual de este síndrome.

Palabras clave: fibromialgia, dolor, sueño, ansiedad, depresión, autoeficacia, funcionamiento cotidiano.

Résumé

Objectifs. La fibromyalgie (FM) est un syndrome de douleur chronique liée à de graves symptômes de dysfonctionnement cognitif, comportemental et émotionnel. Des données de plus en plus nombreuses indiquent que les troubles du sommeil, qui touchent presque tous les patients atteints de fibromyalgie, ont une influence réciproque sur la douleur. Actuellement, peu de choses sont connues sur la relation entre le sommeil et d'autres symptômes cliniques chez les patients atteints de FM. L'objectif de la présente étude était d'analyser le rôle joué par les troubles du sommeil comme médiateurs dans l'impact de l'intensité de la douleur sur l'anxiété, la dépression, et le fonctionnement quotidien, en les comparant au rôle médiateur de l'auto-efficacité.

Dessin. On s'est servi d'une enquête transversale.

Méthode. Un échantillon de 104 femmes atteintes de FM et 86 femmes témoins en bonne santé se sont prêtées à une entrevue semi-structurée et ont rempli des mesures auto-rapportées de douleur, qualité du sommeil, anxiété, dépression et fonctionnement quotidien. Des modèles à niveaux multiples ont été proposés et nous avons choisi une technique de ré-échantillonnage (bootstrapping) pour tester ces modèles

Résultats. Les femmes atteintes de FM avaient des résultats plus dysfonctionnels sur les variables étudiées que chez les témoins, et Il y avait des relations significatives entre toutes les variables analysées dans le modèle de médiation pour le groupe atteint de FM. Les analyses de médiation ont suggéré que la qualité du sommeil et l'auto-efficacité jouent un rôle significatif comme variables médiatrices entre la douleur et la détresse émotionnelle. En outre, l'auto-efficacité était une variable intermédiaire et probablement la qualité du sommeil une variable intermédiaire qui était marginalement significative dans la relation entre la douleur et le fonctionnement quotidien.

Conclusions. Les troubles du sommeil sont fortement liés aux symptômes de la FM, et donc Ils méritent une attention particulière dans le domaine de la recherche et la pratique clinique. Nos résultats indiquent qu'en plus du traitement habituel, l'amélioration du sommeil pourrait optimiser le traitement actuel de la FM.

Fibromyalgia, pain, sleep quality, anxiety, depression, self-efficacy, daily functioning.

Mots Clés : anxiété, dépression, douleur, fibromyalgie, fonctionnement quotidien, qualité du sommeil, auto-efficacité.

Introduction

Fibromyalgia (FM) is a chronic pain syndrome characterized by widespread musculoskeletal pain and multiple tender points (Wolfe et al., 1990). FM is estimated to appear in 2-5% of the population, mainly women (women/men ratio, 9:1), and can severely impact a person's quality of life, leading to substantial economic costs (Glattacker, Opitz, & Jäckel, 2010).

Although pain is considered to be the core feature of FM, patients may also suffer from many other symptoms such as fatigue, poor sleep quality, depressive and anxious symptoms, stiffness, cold sensitivity, irritable bowel syndrome, headaches, or cognitive dysfunction (Lachaine, Beauchemin, & Landry, 2010 ; Spaeth & Briley, 2009). Nevertheless, not all these symptoms are equally frequent. Poor sleep quality and fatigue can affect up to 96-99% of FM patients and are associated with emotional distress (Hamilton et al., 2008; Lineberger, Means, & Edinger, 2007). Depressive and anxious symptoms are reported by as many as 70-80% of patients (Turk & Okifuji, 2002). Although few patients with FM fulfill the diagnostic criteria for affective or anxious disorders, they report greater emotional distress than healthy controls (Raphael, Janal, Kayak, Schwartz, & Gallagher, 2006; Uguz et al., 2010) and patients with non-fibromyalgic chronic pain (Gormsen, Rosenberg, Bach, & Jensen, 2009).

Since the etiology of FM is unknown, the relationship between its different symptoms is not well understood yet, and there is no definitive treatment for the condition (Häuser, Thieme, & Turk, 2010). The usual approach is to assume that FM symptoms are a direct consequence of chronic pain. In addition, the modulating role played by certain affective and cognitive variables in pain perception has been widely recognized (for a review see Keefe, Rumble, Scipio, Giordano, & Perri, 2004; Leeuw et al., 2007; Turk & Okifuji, 2002). The emotional distress suffered by FM patients is related to more pain, greater physical incapacity, and poorer quality of life (Kurtze & Svebak, 2001; Nicassio & Schuman, 2005).

In the cognitive domain, variables such as pain catastrophizing or hypervigilance to pain increase pain, negative emotions, and functional disability (Leeuw et al., 2007). Studies with chronic pain conditions have highlighted that patients' belief in their ability to control pain is related to better adaptation to pain and less disability (Sardá, Nicholas, Asghari, & Pimenta, 2009; Turner, Ersek, & Kemp, 2005). In FM patients, self-efficacy is negatively related with pain, anxiety, and depression (Nelson & Turner, 2006; Sánchez, Martínez, Miró, & Medina, 2010)., and it has been shown that self-efficacy mediates the effects of pain and disability on depression, probably through the development of helplessness (Nicassio, Schuman, Radojevic, & Weisman, 1999; Palomino, Nicassio, Greenberg, & Medina, 2007). The relationship between these important factors in the experience of pain and the sleep dysfunction observed in FM has not been assessed.

Sleep dysfunction, which affects almost all FM patients, may play a central role in these patients' symptoms. Accumulating evidence supports the notion that sleep disturbances have a reciprocal influence on musculoskeletal pain and fatigue (MacDonald, Steven, & Markus, 2010; for a review see Moldofsky, 2008; 2010). Clinical studies using subjective measures in FM have shown that pain predicts poorer subsequent sleep. Conversely, sleep difficulties one night also predicts increased pain and fatigue the next day (Nicassio, Moxham, Schuman, & Gevirtz, 2002). Lentz et al. (1999) deprived healthy women of slow-wave sleep (SWS) for 3 consecutive nights. Disrupting SWS was associated with decreased pain threshold, fatigue, and an increase in the inflammatory response.

Nevertheless, with the exception of pain, little is known about the relationship between sleep and other FM symptoms such as emotional well-being and physical functioning. To the best of our knowledge, only five studies have analysed this series of relationships. Nicassio et al. (2002) assessed the relationships between pain, sleep, fatigue, and depression in FM using cross-sectional and daily assessment methodologies. In the cross-sectional phase of the

research, greater depression and lower sleep quality were associated with higher fatigue. In the prospective daily assessment, poor sleep quality fully accounted for the positive relationship between pain and fatigue. Hamilton, Catley, and Karlson (2007) observed in a sample with either FM or rheumatoid arthritis that sleep disturbance predicted stronger affective reactions to negative events and to pain. In a later study, Hamilton et al. (2008) conducted daily assessments of women with FM for one month. They showed that inadequate sleep prevented affective recovery from days with a high number of negative events.

As regards daily functioning, sleep dysfunction has been associated with worse physical functioning and disability in other chronic pain populations (McCracken & Iverson, 2002; Naughton, Ashworth, & Skevington, 2007). However, the relationship between sleep and daily functioning in FM is still unknown. Theadom, Cropley, and Humphrey (2007) explored the effect of sleep and coping on quality of life in patients with rheumatic problems. Sleep quality significantly predicted pain, fatigue, and social functioning, and the use of maladaptive coping was a predictor of poorer physical functioning. That study mixed women with FM with patients suffering from other rheumatic diseases, which did not make it possible to analyse the specific case of FM. Finally, Bigatti et al. (2008) studied the impact of baseline values of sleep, pain, depression, and physical functioning on the values of the same variables one year later in FM patients. They found that sleep predicted pain and pain predicted physical functioning. However, a limitation of the study is that participants received psychological treatment after the baseline assessment subjects participants received a psychological treatment.

The aim of the present study was to examine the role of sleep in some of the main symptoms of FM. Specifically, the objectives of the study were the following: 1) to determine whether women with FM have more dysfunctional scores in pain, sleep quality, depression, anxiety, self-efficacy, and daily functioning than a healthy control group, analyzing the self-

reported relationship between these measures; 2) to assess the role of sleep dysfunction as a mediator of the impact of pain on anxiety, depression, and daily functioning. An additional objective was to study the mediating role of self-efficacy, in order to compare its contribution in mediation models with sleep quality.

Methods

Participants

One hundred and four women with FM and eighty six healthy Spanish-speaking women controls from 24 to 62 years old participated in the study. The mean age of participants in the clinical group and the control group was 46.39 years (SD = 7.60) and 45.19 years (SD = 7.30), respectively. Patients were recruited from AGRAFIM, a fibromyalgia association in Granada, Spain, and from a Rheumatology Clinic at Virgen de las Nieves Hospital, also in Granada. All patients met the diagnostic criteria for FM as defined by the American College of Rheumatology (ACR, Wolfe et al., 1990). The control group participants were recruited from the community and matched to FM patients for age and education.

Exclusion criteria were as follows: 1) being currently pregnant, 2) having a medical history of significant head injury or neurological disorder, 3) having concomitant major medical conditions (e.g., inflammatory rheumatic diseases, uncontrolled endocrine disturbances, etc.), and 4) having any major psychological problem with severe symptomatology (e.g., suicide or psychotic ideation, etc.). In addition, the control group had to be free of pain conditions at the time of the study.

In the FM group, most of the women were married (76%) and had elementary education (32.7%), secondary education (34.7%), or university studies (31.8%). Half of the participants were not working (11.5% were retired, 12.5% unemployed, and 28.3% were on sick leave). The mean duration of disease was 4.16 years (SD = 2.99), although the mean

onset of symptoms was greater ($M = 11.52$ years; $SD = 8.81$). Among the participants, 95.6% were receiving pharmacological treatment, and 92% also followed other therapeutic strategies (physical exercise, acupuncture, psychotherapy, etc.). In the control group, most of the women were married (81.2%); they had elementary education (34.3%), secondary education (35.7%), or university studies (30.5%), and most participants (83.1%) had an active job status.

Procedure

The patients of the FM association and the Rheumatology Clinic were contacted by telephone and invited to participate in the study. From a potential sample of 195 persons, appointments were given to 134 women. Of these, 104 participants were selected as the final clinical group for the study. Participants were asked to complete an interview when they next attended the visited the center association or when they next attended the clinic. The session consisted of a 1-to-1.5-hour semi-structured interview that lasted between one hour and one hour and a half. The interview focused on onset and course of symptoms, life history, lifestyle, work, personal relations, the family and the participant's attitudes about her illness, and psychological status. After the interview, the women were given a set of questionnaires to be completed at home. Questionnaires were delivered in one week at the most. All participants gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

The control group participants were recruited from non-healthcare community settings (e.g., family of college students, housewives' associations, shopping center employees). Potential participants were invited to cooperate in a study about the associations between perceived health status and pain-related behaviours and attitudes. Participation in research was voluntary and no financial incentives were provided. Participants who accepted to participate received the same booklet completed by FM patients containing an information sheet, a consent form, and a set of questionnaires. The booklet was completed individually in approximately one hour.

Instruments

McGill Pain Questionnaire, MPQ (abbreviated version) (Spanish version by Lázaro et al., 2001). This questionnaire assesses several dimensions of pain experience using 15 (sensory and affective) verbal pain descriptors, a current pain index, and a visual analogue scale to assess pain intensity in the previous week (ranging from 1=no pain to 10=extreme pain). Several studies have reported the validity of the Spanish version of the MPQ (Lázaro et al., 2001). The internal consistency of the MPQ was 0.74 (Masedo & Esteve, 2000).

Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI (Spanish version by Royuela & Macías, 1997). This instrument includes 19 items that explore seven dimensions of sleep quality: *Subjective Sleep Quality*, *Sleep Latency*, *Sleep Duration*, *Habitual Sleep Efficiency*, *Sleep Disturbances*, *Use of Sleeping Medication*, and *Daytime Dysfunction*. The PSQI has acceptable internal consistency (ranging between 0.67 and 0.81), sensitivity, and specificity (Royuela & Macías, 1997).

Hospital Anxiety and Depression Scale, HAD (Spanish version by Herrero et al., 2003). This scale assesses anxiety and depression symptoms in non-psychiatric hospital contexts. The HAD includes 14 items (grouped into *Anxiety* and *Depression* dimensions) that are assessed on a scale from 0 to 3. The HAD shows good internal consistency (0.84 for the Depression subscale and 0.85 for the Anxiety scale) and external validity, with adequate sensitivity and specificity (Herrero et al., 2003).

Chronic Pain Self-Efficacy Scale (CPSS) (Spanish version of Martín-Aragón et al., 1999). The CPSS includes 19 items that measure efficacy expectations for coping with pain. The scale is composed of 3 factors: self-efficacy for pain management, self-efficacy for coping with symptoms, and self-efficacy for physical function. The CPSS has adequate internal consistency (0.91 for the total scale) and construct validity (Martín-Aragón et al., 1999).

Inventory of Impairment and Functioning (IDF) (Ramírez & Valdivia, 2003). This measure is composed of 19 items that assess whether certain activities in several vital areas are performed or not and with what frequency compared to the previous week/month. The IDF includes a global index of Impairment (and another index of Functioning) and 4 specific dimensions: tasks inside and outside the home (e.g., Have you cooked?), autonomic functioning (e.g., Have you driven a car?), social activities (e.g., Have you visited your friends?), and leisure activities (e.g., Have you gone out for a walk?). The IDF has adequate reliability (0.76 in Functioning and 0.72 in Impairment) and a factor analysis has revealed a four-factor structure (Ramírez & Valdivia, 2003).

Data analysis

The SPSS-15.0 statistical package was used to perform the analyses. *T*-tests were used to explore whether there were differences between FM patients and the control group in the self-reported measures. The Bonferroni adjustment was used to control the Type I error rate in the comparison analysis. Relations between variables were examined with Pearson's correlations.

Multiple mediation models, with sleep quality and self-efficacy as mediators of the effect of pain intensity on anxiety, depression, and functioning were examined. Direct, indirect effects (specific and total), and total effects were estimated. The direct path is the effect of a variable X on a variable Y. The specific indirect effect is the path linking X to Y via a specific mediator. The total indirect effect of X on Y is the sum of the specific indirect effects of all the mediators. The total effect of X on Y is the sum of the direct and indirect effects. When two or more variables are significant mediators of the relationships between X and Y, the indirect effects are significant in the mediation analyses.

To test the statistical significance of the indirect effects, percentile-based, bias-corrected (BC) and bias-corrected and accelerated (BCa) bootstrap confidence intervals (CIs) were

computed (Preacher & Hayes, 2004, 2008). The bootstrap estimates were based on 5,000 bootstrap samples and a 95% confidence interval was considered. A comparison between the specific indirect effects was also conducted to determine the relative weight of each mediator in the relationship analysed. Estimates of all paths were calculated using OLS regression. An SPSS macro for multiple mediation was used (available at www.quantpsy.org).

Results

Comparative analysis

The comparative analysis between the FM group and the control group showed that the groups did not differ in age or educational level ($p > .015$). Table 1 shows the comparisons between women diagnosed with FM and healthy women for all self-reported variables. FM women had significantly higher scores in the sensory and affective scales of pain (16.68 and 6.15, respectively) and in pain intensity (7.41) than control women (4.16, 1.01, and 2.23, respectively) (t values between 9.22 and 13.34 $p < .0006$). Scores of the FM group in pain were within expected levels for FM patients and indicated relatively high degrees of pain (Lázaro et al., 2001).

Similarly, FM group showed poorer total sleep quality (15.15) than control participants (5.02) ($t = 15.48, p < .0006$). The same pattern was observed in the different subscales of the PSQI, showing that women diagnosed with FM had longer sleep latency, less sleep duration, poorer sleep efficiency, more sleep disturbances, higher consumption of hypnotic medication, and more diurnal dysfunction than healthy controls (t values between 7.28, and 12.37, $p < .0006$). Ninety eight percent of FM participants (versus 38% of healthy women) had a global score > 6 on the PSQI, which is indicative of poor sleep quality (Royuela & Macías, 1997).

Self-efficacy scores were higher in healthy women (151.12) than in the FM group (84.35) ($t = -12.92, p < .0006$); the same result was obtained for level of functioning (12.08 for the FM group and 14.53 for the control participants) and level of impairment (4.45 for FM

patients and 0.39 for the control group) ($t = -5.97$ and 8.56 , $p < .0006$, respectively). Finally, the mean score of the FM group in anxiety (11.00) and depression (9.28) was higher than the scores of the control group (6.12 and 3.01, respectively); this suggests that the FM sample experienced moderate levels of emotional distress (Herrero et al., 2003).

Table 1. Comparative analysis between FM participants and control group for the self-report measures included in the study

Variable	Women with FM (n = 104) M (SD)	Healthy women (n = 86) M (SD)	<i>t</i>
MPQ			
Sensory scale	16.68 (7.59)	4.16 (4.49)	10.97***
Affective scale	6.15 (3.76)	1.01 (1.97)	9.22***
Pain intensity	7.41 (1.67)	2.23 (2.09)	13.34***
PSQI			
Sleep quality	2.10 (0.79)	1.00 (0.58)	9.01***
Sleep latency	2.06 (0.94)	0.85 (0.91)	7.99***
Sleep duration	2.11 (1.01)	1.02 (0.81)	7.28***
Sleep efficiency	2.08 (1.16)	0.40 (0.52)	10.89***
Sleep disturbances	2.15 (0.61)	1.29 (0.43)	9.31***
Hypnotic medication	2.27 (1.20)	0.40 (0.88)	10.48***
Diurnal dysfunction	2.42 (0.81)	0.82 (0.93)	12.37***
Total sleep quality	15.15 (3.99)	5.02 (3.19)	15.48***
CPSS			
Self-efficacy in chronic pain	84.35 (36.84)	151.12 (23.43)	-12.92***
HADS			
Anxiety	11.00 (4.59)	6.12 (3.84)	6.92***
Depression	9.28 (4.58)	3.01 (2.10)	9.60***
IDF			
Level of functioning	12.08 (2.91)	14.53 (2.40)	-5.97***
Level of impairment	4.45 (3.12)	0.39 (0.72)	8.56***

Bonferroni adjustment, *** $p < .0006$

Correlational analysis

As can be seen in Table 2, a higher score on Sleep quality (poor sleep quality) was significantly correlated with greater Pain intensity, Anxiety, and Depression (r between 0.41 and 0.51, $p < .01$) and lower Self-efficacy and Functioning ($r = -0.45$ and -0.35 , $p < .01$, respectively). Pain intensity was significantly and positively correlated with Anxiety and Depression ($r = 0.31$ and -0.35 , $p < .01$, respectively), and negatively correlated with Self-efficacy and Functioning ($r = -0.41$ and -0.23 , $p < .01$, respectively). In addition, higher scores on Self-efficacy were significantly associated with lower Anxiety and Depression ($r = 0.40$ and -0.61 , $p < .01$, respectively) and better Functioning ($r = 0.44$, $p < .01$). Finally, greater Anxiety or Depression was significantly correlated with poor Functioning ($r = -0.22$ and -0.41 , $p < .01$, respectively).

Table 2. Correlations between the variables assessed in the mediation models for the FM group (Sleep quality and Functioning correspond to the global score of all the subscales of the PSQI and IDF, respectively)

	PSQI Sleep quality	MPQ Pain intensity	CPSS Self- efficacy	HADS Anxiety	HADS Depression	IDF Functioning
PSQI Sleep quality	---					
MPQ Pain intensity	0.41**	---				
CPSS Self- efficacy	-0.46**	-0.41**	---			
HADS Anxiety	0.43**	0.31**	-0.40**	---		
HADS Depression	0.51**	0.35**	-0.61**	0.67**	---	
IDF Functioning	-0.35**	-0.23*	0.44**	-0.22*	-0.41**	---

* $p < .05$; ** $p < .01$

Multiple Mediation analysis

Neither participant age nor time after diagnosis of FM were included as control variables in the mediation analysis because they did not correlate significantly with any of the self-reported measures ($p > .02$).

Mediators in the relationship between Pain intensity and Anxiety

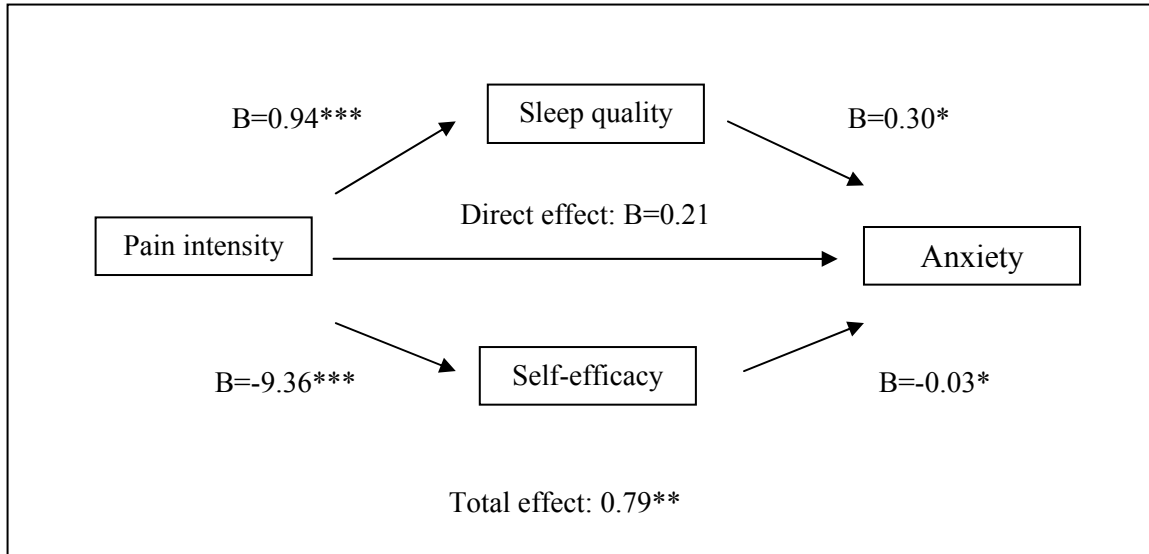
The total effect of Pain intensity on Anxiety ($t = 3.06, p < .01$) and the contribution of Pain intensity to Self-efficacy and Sleep quality ($t = -4.62$ and $4.30, p < .001$, respectively) were significant. The direct effects of Self-efficacy and Sleep quality on Anxiety were also significant ($t = -2.47$, and $2.60, p < .01$) but not the direct effect of Pain intensity on Anxiety ($t = 0.78, p = .435$). The proposed model explained 22% of the variance in Anxiety ($F = 10.40, p < .001$). The estimates and 95% confidence intervals (percentile, BC, Bca) are shown in Table 3. If the 95% confidence interval for the estimates of mediation effect does not include zero, the mediation effect is considered significant at the .05 level. The 95% confidence intervals (percentile, BC, and BCa) showed the significance of specific and total indirect effects of Pain intensity on Anxiety via the mediators Self-efficacy and Sleep quality. The comparison between Self-efficacy and Sleep quality regarding specific indirect effects was not significant. This multiple mediation model is shown in Figure 1.

The findings revealed that the effect of Pain intensity on Anxiety was mediated by Self-efficacy and Sleep quality; both mediators contributed to a similar extent.

Table 3. Mediation of the effect of Pain intensity on Anxiety, Depression and Functioning through Self-efficacy and Sleep quality

Mediators in the relationships between Pain intensity and Anxiety							
	Point estimate	Bootstrapping					
		Percentile 95% CI		BC 95% CI		BCa 95% CI	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper
<i>Indirect effects</i>							
Total	0.58	0.28	0.94	0.29	0.95	0.29	0.95
Self-efficacy	0.29	0.06	0.61	0.06	0.62	0.06	0.61
Sleep quality	0.28	0.06	0.54	0.08	0.57	0.07	0.57
<i>Contrast</i>							
Self-efficacy vs. Sleep quality	0.00	-0.37	0.43	-0.39	0.41	-0.39	0.40
Mediators in the relationships between Pain intensity and Depression							
	Point estimate	Bootstrapping					
		Percentile 95% CI		BC 95% CI		BCa 95% CI	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper
<i>Indirect effects</i>							
Total	0.82	0.50	1.19	0.52	1.21	0.52	1.21
Self-efficacy	0.55	0.29	0.87	0.31	0.89	0.30	0.88
Sleep quality	0.27	0.09	0.48	0.10	0.50	0.10	0.50
<i>Contrast</i>							
Self-efficacy vs. Sleep quality	0.27	-0.05	0.66	-0.04	0.66	-0.05	0.66
Mediators in the relationships between Pain intensity and Functioning							
	Point estimate	Bootstrapping					
		Percentile 95% CI		BC 95% CI		BCa 95% CI	
		Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper
<i>Indirect effects</i>							
Total	-0.37	-0.60	-0.19	-0.60	-0.19	-0.60	-0.18
Self-efficacy	-0.26	-0.48	-0.09	-0.49	-0.10	-0.47	-0.09
Sleep quality	-0.11	-0.26	0.01	-0.28	0.00	-0.27	0.00
<i>Contrast</i>							
Self-efficacy vs. Sleep quality	-0.14	-0.43	0.10	-0.44	0.09	-0.42	0.11

Note: The point estimate is the indirect effect calculated in the original sample; CI, confidence interval; BC, bias corrected; BCa, bias corrected and accelerated.



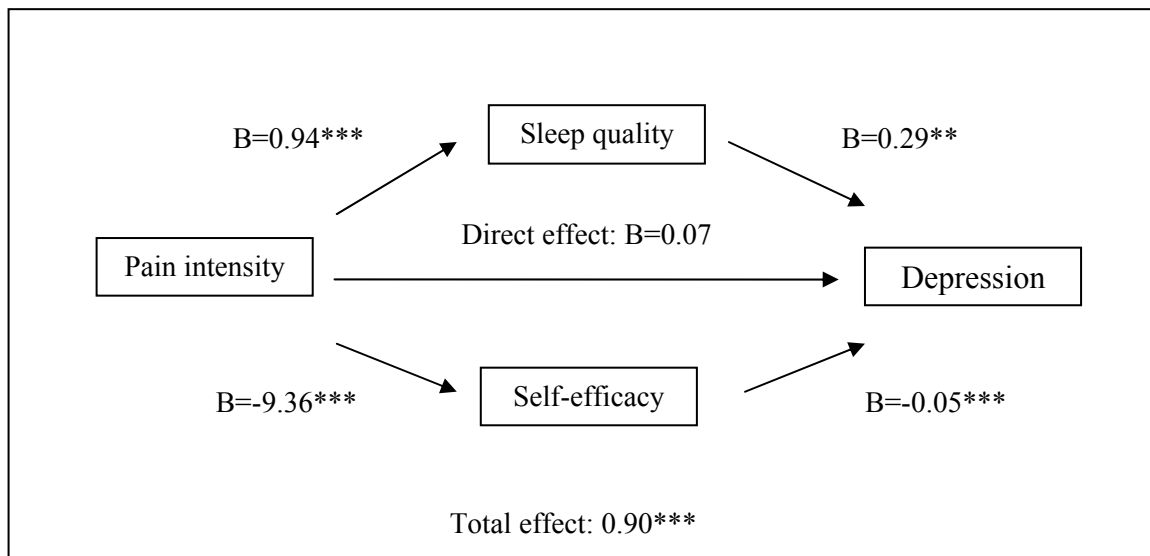
* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$; B = unstandardized regression coefficient

Figure 1. A multiple mediation model examining Sleep quality and Self-efficacy as potential mediators of the relationship between Pain intensity and Anxiety

Mediators in the relationship between Pain intensity and Depression

A significant total effect of Pain intensity on Depression was observed ($t = 3.52, p < .001$). The contribution of Pain intensity to the mediators was significant ($t = -4.62, p < .001$ for Self-efficacy and $4.30, p < .001$ for Sleep quality). The direct effects of mediators on Depression were also significant ($t = -5.33, p < .001$ and $2.87, p < .01$, respectively), but not the direct effect of Pain intensity on Depression ($t = 0.33, p = .738$). The examined model accounted for 41% of the variance in Depression ($F = 24.55, p < .001$). Taking into account the 95% confidence intervals, the indirect (total and specific) effects of Pain intensity on Depression via the mediators were significant (see Table 3). The specific indirect effects of both mediators were not different in terms of their weight. Figure 2 shows this multiple mediation model.

Results showed that Self-efficacy and Sleep quality mediated the influence of Pain intensity on Depression and that the contribution of both mediators was similar.



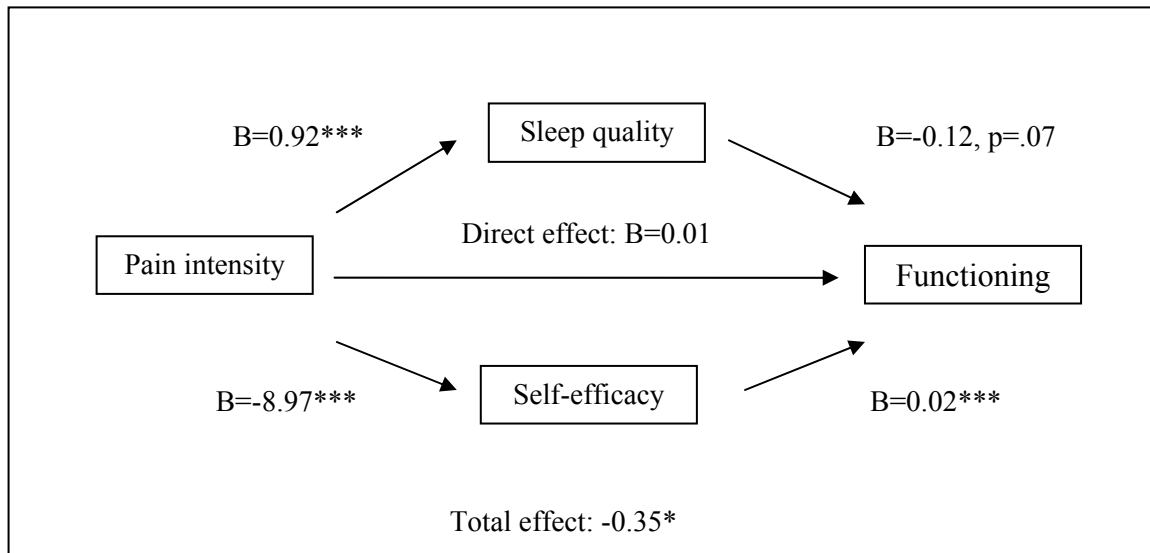
* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$; B = unstandardized regression coefficient

Figure 2. A multiple mediation model examining Sleep quality and Self-efficacy as potential mediators of the relationship between Pain intensity and Depression

Mediators in the relationship between Pain intensity and Functioning

The total effect of Pain intensity on Functioning ($t = -2.12, p < .05$) and the contribution of Pain intensity to the mediators Self-efficacy and Sleep quality ($t = -4.41$ and $4.12, p < .001$, respectively) were significant. In addition, the direct effect of Self-efficacy on Functioning was significant ($t = 3.5, p < .001$) and the direct effect of Sleep quality on Functioning was very close to statistical significance ($t = -1.63, p = .07$). The direct effect of Pain intensity on Functioning was not significant ($t = 0.08, p = .932$). The proposed model explained 20% of the variance in Functioning ($F = 9.12, p < .001$). The total indirect effects of Pain intensity on Functioning via the two mediators and the specific indirect effect via Self-efficacy were significant. However, neither the specific indirect effect of Sleep quality nor the contrast of the specific indirect effects of both mediators were significant (see Table 3 and Figure 3).

The findings showed that the effect of Pain intensity on Functioning was mediated by Self-efficacy. Sleep quality is probably a mediator as well, although statistical support for this is weaker.



* $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$; B = unstandardized regression coefficient

Figure 3. A multiple mediation model examining Sleep quality and Self-efficacy as potential mediators of the relationship between Pain intensity and Functioning

Discussion

The aim of the present study was to explore the role of sleep dysfunction as a mediator of the relationship between pain and several FM symptoms, comparing them with the mediating role of self-efficacy. The self-reported measures obtained from FM participants were first compared with a healthy control group, analyzing the relationship between these measures. As expected, women with FM reported more pain, depression, and anxiety, and worse sleep quality, self-efficacy, and daily functioning than the control participants, which is congruent with previous studies (Lachaine, et al., 2010; Raphael et al., 2006; Spaeth & Briley, 2009; Uguz et al., 2010). In addition, the present study provides detailed information about the characteristics of subjective sleep quality among FM patients. Only three previous studies

have explored the subjective sleep quality of FM patients with standardized measures such as the PSQI (Ágargün et al., 1999; Biggati et al., 2008; Theadom et al., 2007). In support of the findings of these studies we found that women diagnosed with FM reported worse total sleep quality, higher sleep latency, lower sleep duration, worse sleep efficiency, more sleep disturbances, higher consumption of hypnotic medication, and more diurnal dysfunction than control participants. Ninety eight percent of FM participants (versus 38% of healthy women) showed significant problems of poor sleep quality. Polysomnographic studies have also revealed that FM participants show increases in stage 1 sleep, decreases in slow-wave sleep (phases 3 and 4) and intrusions of alpha rhythm into SWS sleep (alpha-delta sleep) versus healthy controls, which has been related to a state of hyperarousal before sleep that is believed to lead to sleep fragmentation (Moldofsky, 2008, 2010).

In the present study, poor sleep quality was associated with greater levels of pain, anxiety, and depression, and worse levels of self-efficacy and daily functioning in the correlational analysis. Although these relations are well known in healthy samples (LeBlanc et al., 2007), studies with FM patients have usually just reported correlations between sleep quality and pain intensity (Biggati et al., 2008; Nicassio et al., 2002; Naughton et al., 2007), and between sleep quality and impairment of functioning (Theadom et al., 2007). Similarly, as in previous works (Sánchez et al., 2010 ; Thieme, Turk, & Flor, 2004), higher pain ratings were associated with higher ratings of emotional distress, and lower self-efficacy and functioning. Moreover, higher self-efficacy ratings were associated with less pain, emotional distress, and better sleep quality and functioning.

After confirming the expected relationships between the different variables of the study, various mediation analyses were conducted. First, we examined the mediating role of sleep quality and self-efficacy in the relationship between pain intensity and anxiety. The contribution of pain to anxiety was found to be mediated by sleep quality and self-efficacy.

Similarly, in the multiple mediation analysis of depression, the relationship between pain and depression was found to be mediated by sleep quality and self-efficacy (Figure 1 and 2). Both mediators had a similar influence in the relationship between pain and anxiety as well as depression. This highlights the importance of sleep as compared with self-efficacy, an important variable traditionally related to psychological adjustment. There are no studies with which to compare the results of the present study directly. Pain may disturb sleep (Lineberger et al., 2007; Moldofsky, 2008; 2010), and poor sleep quality may contribute to emotional distress by compromising the sleep processes that regulate mood state (Hamilton et al., 2007; 2008). Multiple studies have documented a consistent relationship between sleep quality and emotional distress in healthy participants and samples with sleep disorders (Varkevisser et al., 2007), with even greater support from longitudinal studies for the idea that sleep disruption affects mood more than mood affects sleep (Totterdell et al., 1993).

The mediating role of self-efficacy between pain and emotional distress indicates that the meaning that a person assigns to pain is more important than pain itself. The modulating role played by certain affective and cognitive variables in pain perception has been widely recognized in all chronic pain conditions (Keefe et al., 2004; Leeuw et al., 2007; Turk & Okifuji, 2002). Two studies have analysed in FM patients mediators between pain and depression underlining the mediating roles played by self-efficacy (Nicassio et al., 1999) and helplessness (Palomino et al., 2007).

The mediation analysis of daily functioning showed that self-efficacy is a mediator of the relationship between pain intensity and functioning. It also showed that sleep quality probably mediates this relationship as well, although the specific indirect effect for sleep quality was marginally significant (Figure 3). Poor sleep quality has been associated with worse physical functioning in other chronic pain populations (McCracken & Iverson, 2002; Theadom et al., 2007), but not in FM samples (Bigatti et al., 2008; Naughton et al., 2007).

However, the study by Naughton et al. included a predominantly male sample with several pain conditions. In the study by Bigatti et al., a psychological treatment was applied between both assessments (baseline and one year later). Because of this, it is not possible to clarify whether the absence of findings is due to methodological limitations. Future studies are needed to clarify if sleep quality is related to daily functioning in FM, as suggested by the trend found in the present study.

On the other hand, as in the case of emotional distress, we found that self-efficacy mediates the relation between pain and functioning. The lack of self-efficacy expectations for pain management is a significant predictor of the degree of disability in chronic pain conditions (Keefe et al., 2004). Some studies have found significant relationships between coping strategies and disability (Samwel, Evers, Crul, & Kraaimaat, 2006; Theadom et al., 2007). Self-efficacy may lead to better functioning by using the most suitable coping strategies, although this hypothesis needs to be explored in future research.

In short, our findings show that pain *per se* does not directly lead to emotional distress or problems with daily functioning in FM patients. Instead, sleep and self-efficacy mediate the relationship between pain and some of the main FM symptoms. The important mediating role played by self-efficacy is not surprising (Keefe et al., 2004; Leeuw et al., 2007; Turk & Okifuji, 2002). By contrast, the role played by sleep dysfunction has usually been underestimated. Accumulating evidence suggests that sleep disturbances have a reciprocal influence on musculoskeletal pain and fatigue (for a review see Moldofsky, 2008; 2010) and a considerable influence on cognitive dysfunction (Miró et al., 2010). In addition to these results, the present findings suggest that sleep quality is related to emotional distress and perhaps also to daily functioning.

Sleep dysfunction is probably an important factor not only in the course but also in the pathophysiology of FM symptoms (Moldofsky, 2008; 2010). Research has shown that FM

seems to occur in response to stressors that disrupt the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis (Tak & Rosmalen, 2010) and can even lead to an altered brain morphology (Wood, Ledbetter, Glabus, Broadwells, & Patterson, 2009). Perceived stress has also been found to be associated with increased arousal and poor sleep (Linton, 2004; Moldofsky, 2008; Theadom & Cropley, 2008). The inability to get restorative sleep due to stressors can diminish the individual's ability to manage stressors and may influence the onset and course of disease, resulting in a cascade of disabling symptoms (Hamilton et al., 2008; Naughton et al., 2007). Much more research is needed to understand the role of sleep processes in FM.

Two main limitations of the present study should be taken into account in future research. First, due to the cross-sectional nature of the study, it is impossible to determine whether the relationships explored in the mediation analysis are causal. The mediation pathways proposed and other possible pathways require further testing by longitudinal studies. In addition, future research would benefit from including objective measures of pain (such as a dolorimeter), and objective sleep recordings (polysomnography) to validate self-reports of pain and sleep quality.

Current evidence-based guidelines for the management of FM have emphasized the role of exercise and cognitive-behavioural strategies to control pain, stress, and cognitive or affective aspects (Häuser et al., 2010). Our results suggest that improving sleep quality would decrease depression, anxiety, and probably daily functioning. There is emerging evidence from one pilot study that cognitive-behavioural interventions focusing on sleep problems can improve several FM symptoms (Edinger, Wohlgemuth, Krystal, & Rice, 2005). The present findings support the need to develop and test interventions that target patients' sleep problems in FM more directly.

References

- Ágargün, M.Y., Tekeoglu, I., Gunes, A., Adak, B., Kara, H., & Ercan, M. (1999). Sleep quality and pain threshold in patients with fibromyalgia. *Comprehensive Psychiatry*, *40*, 226-228.
- Bigatti, S.M., Hernandez, A.M., Cronan, T.A., & Rand, K.L. (2008). Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: Relationship to pain and depression. *Arthritis & Rheumatism*, *59*, 961-967.
- Edinger, J.D., Wohlgemuth, W.K., Krystal, A.D., & Rice, J.R. (2005). Behavioral insomnia therapy for fibromyalgia patients: A randomized clinical trial. *Archives of Internal Medicine*, *165*, 2527-2535.
- Glattacker, M., Opitz, U., & Jäckel, W.H. (2010). Illness representations in women with fibromyalgia. *British Journal of Health Psychology*, *15*, 367-387.
- Gormsen, L., Rosenberg, R., Bach, F.W., & Jensen, T.S. (2010). Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *European Journal of Pain*, *14*: 127.e1-8.
- Hamilton, N.A., Catley, D., & Karlson, C. (2007). Sleep and the affective responses to stress and pain. *Health Psychology*, *26*, 288-295.
- Häuser, W., Thieme, K., & Turk, D.C. (2010). Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome. A systematic review. *European Journal of Pain*, *14*, 5-10.
- Herrero, M.J., Blanch, J., Peri, J.M., De Pablo, J., Pintor, L., & Bulbena, A. (2003). A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*, *25*, 277-283.
- Keefe, F.J., Rumble, M.E., Scipio, C.D., Giordano, L.A., & Perri, L.M. (2004). Psychological aspects of persistent pain: Current state of the science. *Journal of Pain*, *5*, 195-211.

- Kurtze, N., & Svebak, S. (2001). Fatigue and patterns of pain in fibromyalgia: Correlations with anxiety, depression and co-morbidity in a female county sample. *British Journal of Medical Psychology, 74*, 523-537.
- Lachaine, J., Beauchemin, C., & Landry, P.A. (2010). Clinical and economics characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clinical Journal of Pain, 26*, 284-290.
- Lázaro, C., Caseras, X., Whizar-Lugo, V.M., Wenk, R., Baldioceda, F., Bernal, R. et al. (2001). Psychometric properties of a Spanish version of the McGill Pain Questionnaire in several Spanish-speaking countries. *Clinical Journal of Pain, 17*, 365-374.
- LeBlanc, M., Beaulieu-Bonneau, S., Merette, C., Savard, J., Ivers, H., Morin, C.M. (2007). Psychological and health related quality of life factors associated with insomnia in a population based sample. *Journal of Psychosomatic Research, 63*, 157-166.
- Leeuw, M., Goossens, M.E.J.B., Linton, S.J., Crombez, G., Boersma, K., & Vlaeyen, J.W.S. (2007). The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: Current state of scientific evidence. *Journal of Behavioral Medicine, 30*, 77-94.
- Lentz, M.T., Landis, C.A., Rothermel, J., & Shaver, J.L.F. (1999). Effects of selective slow wave sleep deprivation on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *Journal of Rheumatology, 26*, 1586–1592.
- Lineberger, M., Means, M., & Edinger, J. (2007). Sleep Disturbance in Fibromyalgia *Sleep Medicine Clinics, 2*, 31-39.
- Linton, S.J. (2004). Does work stress predict insomnia? A prospective study. *British Journal of Health Psychology, 9*, 127-136.
- Martín-Aragón, M., Pastor, M. A., Rodríguez-Marín, J., March, M. J., Lledó, A., López-Roig, S. et al. (1999). Percepción de self-efficacy en dolor crónico. Adaptación y validación de la Chronic Pain Self-Efficacy Scale [Perception of self-efficacy in chronic pain.

- Adaptation and validation of the Chronic Pain Self-Efficacy Scale]. *Revista de Psicología de la Salud*, 11, 53-75.
- McCracken, L.M., & Iverson, G.L. (2002). Disrupted sleep patterns and daily functioning in patients with chronic pain. *Pain Research and Management*, 7, 75-79.
- MacDonald, S., Linton, S.J., & Jansson-Fröjmark, M. (2010). Cognitive vulnerability in the development of concomitant pain and sleep disturbances. *British Journal of Health Psychology*, 15, 417-434.
- Masedo, A.I., & Esteve, R. (2000). Some empirical evidence regarding the validity of the Spanish version of the McGill Pain Questionnaire (MPQ-SV). *Pain*, 85, 451-456.
- Miró, E., Lupiáñez, J., Hita, E., Martínez, M.P., Sánchez, A.I., & Buéla-Casal, G. (2010). Attentional deficits in fibromyalgia and its relationships with pain, emotional distress and sleep dysfunction complaints. *Psychology & Health* (in press).
- Moldofsky, H. (2008). The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Journal of Joint Bone Spine*, 7, 397-402.
- Moldofsky, H. (2010). Rheumatic manifestations of sleep disorders. *Current Opinion in Rheumatology*, 22, 59-63.
- Naughton, F., Ashworth, P., & Skevington, S.M. (2007). Does sleep quality predict pain-related disability in chronic pain patients?. The mediating roles of depression and pain severity. *Pain*, 127, 243-252.
- Nelson, P.J., & Tucker, S. (2006). Developing an intervention to alter catastrophizing in persons with fibromyalgia. *Orthopaedic Nursing*, 2, 205-214.
- Nicassio, P.M., Moxham, E.G., Schuman, C.E., & Gevirtz, R.N. (2002). The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain*, 100, 271-279.

- Nicassio, P.M., & Schuman, C. (2005). The prediction of fatigue in fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain, 13*, 15-25.
- Nicassio, P.M., Schuman, C., Radojevic, V., & Weisman, M.H. (1999). Helplessness as a mediator of health status in fibromyalgia. *Cognitive, Therapy and Research, 23*, 181-196.
- Palomino, R.A., Nicassio, P.M., Greenberg, M.A., & Medina, E.P. (2007). Helplessness and loss as mediator between pain and depressive symptoms in fibromyalgia. *Pain, 129*, 185-194.
- Preacher, K. J., & Hayes, A. F. (2004). SPSS and SAS procedures for estimating indirect effects in simple mediation models. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers, 36*, 717-731.
- Preacher, K. J., & Hayes, A. F. (2008). Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behavior Research Methods, 40*, 879-891.
- Ramírez, C., & Valdivia, Y. (2003). Evaluación del funcionamiento diario en pacientes con dolor crónico [Assessment of daily functioning in chronic pain patients]. *Psicología Conductual, 11*, 283-291.
- Raphael, K.G., Janal, M.N., Kayak, S., Schwartz, J.E., & Gallagher, R.M. (2006). Psychiatric comorbidities in a community sample of women with fibromyalgia. *Pain, 124*, 117-125.
- Royuela, A., & Macías, J.A. (1997). Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburgh [Clinimetric properties of the Spanish version of the Pittsburgh questionnaire]. *Vigilia-Sueño, 9*, 81-94.
- Samwel, H.J., Evers, A. W., Crul, B.J., & Kraaimaat, F.W. (2006). The role of helplessness, fear of pain, and passive pain-coping in chronic pain patients. *Clinical Journal of Pain, 22*, 245-251.
- Sánchez, A.I., Martínez, M^a.P., Miró, E., & Medina, A. (2010). Predictors of the perception pain and self-efficiency in the control of the pain in patients with fibromyalgia. *Spanish Journal of Psychology* (in press).

- Sardá, J., Nicholas, M., Asghari, A., & Pimenta, C. (2009). The contribution of self-efficacy and depression to disability and work status in chronic pain patients: A comparison between Australian and Brazilian samples. *European Journal of Pain, 13*, 189-195.
- Spaeth, M., & Briley, M. (2009). Fibromyalgia: A complex syndrome requiring a multidisciplinary approach. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 24*, S3-S10.
- Tak, L.M., & Rosmalen, J.G.M. (2010). Dysfunction of stress responsive systems as a risk factor for functional somatic syndromes. *Journal of Psychosomatic Research, 68*, 461-468.
- Theadom, A., & Cropley, M. (2008). Dysfunctional beliefs, stress and sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Medicine, 9*, 376-381.
- Theadom, A., Cropley, M., & Humphrey, K.L. (2007). Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research, 62*, 145-151.
- Thieme, K., Turk, D., & Flor, H. (2004). Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosomatic Medicine, 66*, 837-844.
- Totterdell, P., Reynolds, S., Parkinson, B., & Briner, R.B. (1994). Associations of sleep with everyday mood, minor symptoms and social interaction experience. *Sleep, 17*, 466-475.
- Turk, D.C., & Okifuji, A. (2002). Psychological factors in chronic pain: Evolution and revolution. *Journal and Consulting and Clinical Psychology, 70*, 678-690.
- Turner, J.A., Ersek, M., & Kemp, C. (2005). Self-efficacy for managing pain is associated with disability, depression, and pain coping among retirement community residents with chronic pain. *The Journal of Pain, 6*, 471-479.

- Uguz, F., Çiçek, E., Salli, A., Yavuz, A., Albayrak, I., Kaya, N. et al. (2010). Axis I and Axis II psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *General Hospital Psychiatry, 32*, 105-107.
- Varkevisser, M., Van Dongen, H.P.A., Van Amsterdam, J.G.C., & Kerkhof, G.A. (2007). Chronic insomnia and daytime functioning. *Behavioral Sleep Medicine, 5*, 279-296.
- Wolfe, F., Smythe, H.A., Yunus, M.B., Bennett, R.M., Bombardier, C., Goldenberg, D.L. et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis and Rheumatism, 33*, 160–172.
- Wood, P.B., Ledbetter, C.R., Glabus, M.F., Broadwells, L.K., & Patterson, J.C. (2009). Hippocampal metabolite abnormalities in fibromyalgia: Correlation with clinical features. *The Journal of Pain, 10*, 47-52.

Artículo 3

Papel de las cogniciones disfuncionales sobre el sueño en la baja calidad de sueño informada por los pacientes con fibromialgia

Publicado en *Psicología Conductual* (2012)

Revista indexada en el *SCImago Journal Rankings*

Indicador SJR 2012 = 0.279

Cuartil 3 de la categoría “*Psicología General*”

Citar como:

Miró, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Prados, G., y Diener, F. N. (2012). Papel de las cogniciones disfuncionales sobre el sueño en la baja calidad del sueño informada por los pacientes con fibromialgia. *Psicología Conductual*, 20, 699-718.

Resumen. La mayoría de pacientes con fibromialgia (FM) presenta un notable problema de insomnio, que suele contemplarse como una mera consecuencia del dolor. Uno de los principales factores de mantenimiento del insomnio crónico son las creencias disfuncionales sobre el sueño, aunque ningún estudio ha analizado la posible contribución de dichas creencias a los problemas de sueño observados en la FM. En esta investigación 90 mujeres con FM y 70 mujeres sanas completaron diversas medidas de autoinforme sobre sueño, dolor, estado de ánimo y funcionamiento diario. Se observó que ambos grupos se diferencian de forma significativa en todas las variables, asociándose la peor calidad de sueño del grupo clínico a más dolor, depresión, ansiedad y menor nivel de funcionamiento. Además, las pacientes con FM muestran más creencias disfuncionales sobre el sueño que correlacionan significativamente con diversas medidas. La intensidad del dolor, la depresión y las creencias disfuncionales sobre las consecuencias del insomnio en la salud son predictores significativos de pobre calidad de sueño. Se debaten las implicaciones de los resultados de cara al actual tratamiento de la FM.

Palabras clave: fibromialgia, creencias disfuncionales sobre el sueño, calidad de sueño, otros síntomas

Abstract. Most patients with fibromyalgia (FM) have a significant problem of insomnia, which is usually considered as a simple consequence of pain. Disfunctional beliefs about sleep are one of the main maintenance factors of chronic insomnia. However no studies have analyzed the possible contribution of these beliefs to the sleep problems observed in FM. In the present study, 90 women with FM and 70 healthy women completed several self-report measures about sleep, pain, mood state, and daily functioning. Both groups differed significantly in all the variables. In the clinical group, poor sleep quality correlates with

greater pain, depression, anxiety and low level of functioning. In addition, patients with FM showed more dysfunctional beliefs about sleep, which correlate significantly with several measures. Pain intensity, depression and dysfunctional beliefs about the consequences of insomnia for health are significant predictors of poor sleep quality. The implications of these findings for current treatment of FM are discussed.

Key words: fibromyalgia, dysfunctional beliefs about sleep, sleep quality, pain, other symptoms

Résumé. La plupart des patients atteints de fibromyalgie (FM) ont un problème notable d'insomnie, souvent considérée comme une simple conséquence de la douleur. L'un des principaux facteurs dans le maintien de l'insomnie chronique sont les croyances dysfonctionnelles sur le sommeil, même si aucune étude n'a examiné la contribution possible de ces croyances sur les troubles du sommeil observés chez les patients atteints de FM. Dans cette étude, 90 femmes atteintes de FM et 86 femmes témoins en bonne santé ont rempli plusieurs mesures de sommeil, douleur, humeur et fonctionnement quotidien. Il a été constaté des différences significatives entre les deux groupes pour toutes les variables. Une plus mauvaise qualité de sommeil dans le groupe clinique atteint de FM a été associée à plus de douleur, de dépression, d'anxiété et à un niveau moins élevé de fonctionnement. De plus, les patientes avec FM ont montré plus de croyances dysfonctionnelles sur le sommeil qui ont été corrélées avec plusieurs mesures. L'intensité de la douleur, la dépression et les croyances dysfonctionnelles sur les conséquences de l'insomnie sur la santé ont été des prédicteurs significatifs de la mauvaise qualité du sommeil. Les implications de ces résultats obtenus dans cette étude pour le traitement actuel de la FM ont été débattues.

Mots Clé: croyances dysfonctionnelles sur le sommeil, fibromyalgie, qualité du sommeil, d'autres symptômes

Introducción

La fibromialgia (FM) es un síndrome complejo y de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de dolor musculoesquelético crónico. Las pautas más aceptadas para el diagnóstico de FM son las del *American College of Rheumatology (ACR)* que la definen como dolor musculoesquelético generalizado presente durante al menos tres meses y dolor a la presión en al menos 11 de los 18 puntos corporales sensibles denominados “gatillo” (*tender points*) (Wolfe et al., 1990). Este síndrome afecta al 2-5% de la población general, con claro predominio de las mujeres sobre los varones en una proporción de 9 a 1, y suele aparecer entre los 30 y los 50 años generando un impacto negativo en la calidad de vida e importantes costes económicos (Thompson et al., 2011).

El dolor muscular difuso es la manifestación más destacada de la FM, pero no es la única. Los pacientes con FM pueden presentar también fatiga, debilidad muscular, trastornos del sueño, alteraciones del estado de ánimo, parestesias, rigidez matutina generalizada o después del reposo, cefaleas, síndrome del intestino irritable, disfunción temporomandibular, hipersensibilidad sensorial y alteraciones cognitivas (Lachaine, Beauchemin y Landry, 2010; Miró et al., 2011; Spaeth y Briley, 2009). En los últimos años se ha destacado que, además del dolor y la fatiga, las alteraciones de sueño son uno de los síntomas más habituales afectando hasta un 96-99% de los pacientes con FM (Hamilton et al., 2008; Lineberger, Means y Edinger, 2007). Las quejas de pobre calidad de sueño son cinco veces más comunes en la FM que en otras condiciones de dolor crónico (Belt, Kronholm y Kauppi, 2009). De hecho, recientemente se ha propuesto que la presencia de sueño no reparador se emplee como una de las variables diagnósticas más importantes en la FM (Wolfe et al., 2010).

Las personas con FM presentan latencias más prolongadas de inicio del sueño, más despertares nocturnos, menos eficiencia de sueño (tiempo dormido/tiempo en cama) y peor calidad subjetiva de sueño que los controles sanos, cumpliendo generalmente los criterios

diagnósticos de insomnio (Landis, Lentz, Tsuji, Buchwald y Shaver, 2004; Miró et al., 2011; Osorio, Gallinaro, Lorenzi-Filho y Lage, 2006). Los estudios polisomnográficos de sueño han observado igualmente que los pacientes con FM presentan mayor latencia de sueño, un aumento de la fase 1 y de la vigilia después del comienzo del sueño, mayor fragmentación del sueño por hora, disminución de las fases 3 y 4 del sueño lento, y a veces del sueño MOR (*movimientos oculares rápidos*), e intrusiones alfa en el sueño delta profundo (denominado sueño alfa-delta), frente a los controles sanos (Lineberger et al., 2007; Moldofsky, 2008; 2010).

Habitualmente se asume que el insomnio, al igual que el resto de síntomas de la FM, es una consecuencia del dolor. Por ello la mayoría de esfuerzos terapéuticos y de investigación sobre la FM se ha centrado en el dolor. Sin embargo, diversos estudios, tanto clínicos como experimentales, muestran que las relaciones entre dolor y sueño son bidireccionales (para una revisión véase Moldofsky, 2008; 2010). Es decir, el dolor empeora la calidad de sueño, pero también dormir mal disminuye los umbrales de sensibilidad al dolor (Nicassio, Moxham, Schuman y Gevirtz, 2002; Tiede et al., 2010).

Además de la interrelación entre sueño y dolor, la baja calidad del sueño puede tener un impacto negativo en múltiples aspectos de nuestro funcionamiento diario y contribuir a otras manifestaciones clínicas de la enfermedad. En la población general la presencia de problemas crónicos de sueño se ha asociado con fatiga, disfunción cognitiva, presencia de sintomatología depresiva y ansiosa, peor estado de salud general y riesgo incrementado de mortalidad (Fortier-Brochu, Beaulieu-Bonneau, Ivers y Morin, 2010). La relación del sueño con otros síntomas de la FM, distintos del dolor, apenas se ha analizado. Los escasos estudios existentes han observado que la pobre calidad de sueño explica completamente la relación entre dolor y fatiga (Nicassio et al., 2002); predice reacciones afectivas más intensas a los eventos negativos y al dolor (Hamilton, Catley y Karlson, 2007; Hamilton et al., 2008); y es un

mediador de la relación entre dolor y alteraciones del estado de ánimo (Miró, Martínez, Sánchez, Prados y Medina, 2011). Además, la baja calidad de sueño se ha asociado a peor funcionamiento diario en pacientes con FM y otros problemas reumáticos (Theadom, Cropley y Humphrey, 2007).

Los pacientes con insomnio suelen presentar quejas de ser incapaces de quedarse dormidos o mantener el sueño debido a la presencia de cogniciones intrusivas sobre asuntos no resueltos (Morin, 2006). Según el modelo teórico del insomnio de Harvey (Harvey, 2002; Harvey, Schmidt, Scarna, Semler y Goodwin, 2005) el estrés que suele asociarse al insomnio contribuye al comienzo y mantenimiento del problema de manera indirecta, desencadenando un estado de malestar emocional, que a su vez produce un riesgo aumentado de sumirse en actividad cognitiva aversiva sobre los problemas diarios. Harvey destaca que los insomnes presentan expectativas erróneas sobre la cantidad y calidad de sueño que se necesita y preocupaciones excesivas por las consecuencias en el funcionamiento diario de no dormir bien una noche. Estas cogniciones negativas facilitan la activación autonómica y emocional, y llevan a que la persona atienda selectivamente a las posibles claves de amenaza relacionadas con el sueño, lo que impide el inicio y mantenimiento del sueño, y, a su vez, fortalece las creencias disfuncionales preexistentes sobre las necesidades de sueño. Además, las creencias erróneas sobre el sueño facilitan la adopción de conductas de seguridad contraproductivas que también contribuyen al mantenimiento del problema y refuerzan las creencias disfuncionales preexistentes.

Existe considerable evidencia de que las creencias negativas sobre el sueño y las conductas de afrontamiento disfuncionales son elementos clave de mantenimiento del insomnio (Edinger, Carney y Wohlgemuth, 2008, Harvey, Sharpley, Ree, Stinson y Clark, 2007; Morin, 2006; Morin, Blais y Savard, 2002). Se ha demostrado que la relación entre estrés e insomnio está mediada por la presencia de cogniciones disfuncionales relacionadas

con el sueño (Brand, Gerber, Pühse y Holsboer-Trachsler, 2010). Además, la presencia de sintomatología depresiva se ha asociado tanto con alta activación fisiológica como con cogniciones disfuncionales sobre el sueño y con el empleo de más conductas de seguridad relacionadas con el sueño (Manber y Chambers, 2009; Woodley y Smith, 2006).

La relevancia de las creencias y actitudes disfuncionales sobre el sueño se ha puesto de manifiesto no sólo en pacientes con insomnio crónico (Harvey et al., 2007; Morin, 2006; Woodley y Smith, 2006), sino que se ha sugerido que en el insomnio secundario a las condiciones crónicas de dolor u otras condiciones clínicas, las creencias disfuncionales sobre el sueño podrían desempeñar una función más relevante en el mantenimiento del insomnio que la intensidad del dolor o las alteraciones emocionales (Carney, Edinger, Manber, Garson y Segal, 2007; Currie, Wilson y Curran, 2002). Sin embargo, sólo un estudio ha analizado las cogniciones disfuncionales sobre el sueño de pacientes con FM. Theadom y Cropley (2008) observaron que los pacientes con FM ($n = 83$) presentaban más creencias disfuncionales sobre el sueño, mayores niveles de estrés percibido, peor calidad subjetiva de sueño y más dolor que los controles sanos ($n = 83$). Las creencias disfuncionales sobre el sueño se asociaron de forma significativa a peor calidad de sueño y más dolor, y el estrés se asoció a peor calidad de sueño. No obstante, el instrumento empleado en este estudio para evaluar las creencias disfuncionales (la versión más breve de la *Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale*, DBAS-10), sólo permite obtener una puntuación total de creencias disfuncionales sin diferenciar entre las distintas dimensiones que se conocen de la DBAS, lo que impide identificar la naturaleza exacta de las creencias disfuncionales existentes en la FM. Por otra parte, no se conoce qué papel pueden desempeñar las creencias disfuncionales en la calidad de sueño frente a otros factores importantes de la FM como el dolor o el malestar emocional.

Analizar la posible existencia de creencias distorsionadas sobre el sueño en estos pacientes puede resultar de ayuda para conocer los mecanismos implicados en el

mantenimiento de los problemas de sueño. Los objetivos del presente estudio son los siguientes: 1) explorar si las personas con FM presentan creencias distorsionadas sobre el sueño, examinando en ese caso la relación de dichas creencias con la calidad de sueño, el dolor, el estado emocional y el funcionamiento diario; y 2) determinar qué factores son los que mejor predicen la posible baja calidad de sueño que se observe en los pacientes con FM. Hipotetizamos que los pacientes con FM presentarán diversas creencias disfuncionales relacionadas con el sueño frente a un grupo control sano. Además, esperamos que junto al dolor y el malestar emocional, dichas creencias contribuyan a explicar la baja calidad de sueño que presente el grupo clínico.

Método

Participantes

Participaron en el estudio un grupo clínico de 90 mujeres con FM y un grupo control de 70 mujeres sanas con un rango de edad comprendido entre los 24 y los 61 años. La media de edad de las mujeres del grupo clínico y del grupo control fue de 46,30 ($DT = 7,16$) y 45,94 ($DT = 7,35$), respectivamente. La muestra clínica fue recabada de la Unidad de Dolor y el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y de la Asociación de Fibromialgia de Granada (AGRAFIM). Todas las pacientes cumplían los criterios diagnósticos para la FM según el *American College of Rheumatology* (ACR, Wolfe et al., 1990). El grupo de mujeres sanas estuvo constituido por familiares y amigos de estudiantes de la Universidad de Granada que fueron igualados al grupo clínico en edad ($t_{151} = 0,30$, $p = 0,760$), nivel de estudios ($U = 2223,50$, $p = 0,154$) y estado civil ($\chi^2_3 = 6,60$, $p = 0,09$).

Los criterios de exclusión para participar en el estudio fueron los siguientes: 1) la existencia de otros problemas reumáticos o de dolor como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimialgia reumática, etc.; 2) la presencia de enfermedades médicas

de importancia o embarazo; 3) la presencia de cualquier trastorno psicológico con sintomatología severa (por ejemplo, riesgo de suicidio o ideación psicótica, etc.); y 4) trabajar de noche o por turnos rotatorios. Además, el grupo control debía estar libre de cualquier tipo de condición de dolor en el momento del estudio.

En el grupo clínico el 77,8% de las mujeres estaban casadas, el 10% solteras, el 10% separadas o divorciadas, y el 2,2% viudas. Habían cursado estudios elementales el 35,6%, estudios medios el 34,4%, y estudios universitarios el 30%. Casi la mitad de ellas estaban en situación laboral activa (47,8%), y una proporción menor permanecían en situación de baja laboral (27,8%), paro laboral (13,3%), o jubilación (11,1%). Las pacientes informaron de una duración media de la FM de 4,32 años ($DT = 2,97$), si bien los síntomas se habían iniciado muchos años antes de recibir el diagnóstico, por término medio 11,84 años antes ($DT = 9,28$). Casi todas ellas (96,6%) estaban recibiendo tratamiento farmacológico (principalmente, analgésicos, anti-inflamatorios, relajantes musculares, ansiolíticos y antidepresivos). El 92,8% de las pacientes seguía eventualmente otros procedimientos terapéuticos no farmacológicos (p. ej., ejercicio físico, acupuntura, ozonoterapia), aunque ninguna de ellas estaba recibiendo un tratamiento psicológico sistemático en el momento de su participación en el estudio.

En el grupo control, formado también por mujeres, la mayoría de las participantes estaban casadas (86,9%), el 11,5% solteras, y el 1,6% viudas. El 52,6% de las participantes tenían estudios elementales, el 21,1% estudios medios y el 26,3% estudios universitarios. El 81,2% de las mujeres estaban en situación laboral activa, y el 18,8% permanecerían en paro laboral.

Instrumentos de autoinforme

“Índice de calidad de sueño de Pittsburgh” (*Pittsburgh sleep quality index, PSQI*; Buysse, Reynolds, Monk, Berman y Kupfer, 1989). Este instrumento consta de 19 ítems que evalúan diversos aspectos de la calidad del sueño: *Calidad Subjetiva de Sueño, Latencia de Sueño,*

Duración del Sueño, Eficiencia de Sueño Habitual, Perturbaciones del Sueño, Medicación Hipnótica y Disfunción Diurna. Es posible calcular un índice global de la calidad de sueño cuya puntuación oscila entre 0 (“ausencia de perturbación”) y 21 (“perturbación severa”), por tanto, las puntuaciones altas indican peor calidad de sueño. La adaptación española del PSQI tiene adecuada consistencia interna (alfa de Cronbach entre 0,67 en una muestra de estudiantes y 0,81 en una muestra clínica), sensibilidad (88,63%) y especificidad (74,19%) (Royuela y Macías, 1997).

“Escala de creencias y actitudes disfuncionales sobre el Sueño” (*Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep scale, DBAS*; Morin, 1993). La versión abreviada de este instrumento, la DBAS-18, examina las creencias, actitudes, atribuciones y expectativas distorsionadas sobre el sueño y el insomnio, a través de 18 ítems puntuados en un rango de 1 (“totalmente de acuerdo”) a 5 (“totalmente en desacuerdo”). Las puntuaciones bajas indican mayor presencia de creencias distorsionadas sobre el sueño. La DBAS-18 permite obtener una puntuación global así como puntuaciones en cuatro subescalas: *Consecuencias del Insomnio sobre el Rendimiento y Funcionamiento Diurno, Control y Predicción del Sueño, Consecuencias del Insomnio sobre la Salud Física y Mental, y Expectativas sobre la Asociación Sueño-Edad*. En el presente estudio hemos utilizado la adaptación española de la DBAS-18 realizada por Sierra, Delgado-Domínguez y Carretero-Dios (2006). Todos los factores presentan adecuada consistencia interna (alfa de Cronbach entre 0,60 y 0,75), y los tres primeros permiten diferenciar a las personas que duermen bien de las que tienen insomnio.

“Cuestionario de dolor de McGill, versión abreviada” (*Short form-McGill pain questionnaire, SF-MPQ*; Melzack, 1987). Este instrumento evalúa el dolor a través de 15 descriptores verbales de dolor (11 sensoriales y 4 afectivos), que son estimados en una escala comprendida entre 0 (“no”) y 3 (“severo”), un índice de intensidad del dolor actual y una escala analógico visual (VAS) de 10 cm. que valora la intensidad del dolor durante la última semana (rango

entre 1 “ausencia de dolor” y 10 “dolor extremo”). En el presente estudio hemos considerado la VAS. Diversos estudios han informado de la fiabilidad y la validez de la versión española del MPQ (Lázaro et al., 2001). El alfa de Cronbach del MPQ fue de 0,84 (Lázaro et al., 2001). La consistencia interna del MPQ fue de 0,74 (Masedo y Esteve, 2000).

“Escala de ansiedad y depresión hospitalaria” (*Hospital anxiety and depression scale, HADS*; Zigmond y Snaith, 1983). Esta escala permite detectar la presencia y gravedad de problemas de ansiedad y depresión en contextos clínicos no psiquiátricos. Con el fin de no confundir los síntomas físicos propios de la depresión y la ansiedad, con los de enfermedad médica, la HADS evalúa principalmente aspectos psicológicos más que somáticos por lo que ha sido el instrumento más empleado en los estudios de dolor (Gormsen, Rosenberg, Bach y Jensen, 2010). Esta escala consta de 14 ítems valorados en un rango de 0 a 3. Los ítems se agrupan en dos escalas separadas: una de *Depresión*, y otra de *Ansiedad*. En el presente estudio se ha utilizado la adaptación española de esta medida realizada por Caro e Ibáñez (1992). La versión española de la HADS posee buena consistencia interna (0,84 para la subescala de depresión y de 0,85 para la de ansiedad) así como adecuada sensibilidad (82%) y especificidad (80%) (Herrero et al., 2003).

“Inventario de deterioro y funcionamiento”, IDF (Ramírez-Maestre y Valdivia, 2003). Este instrumento incluye 19 ítems a través de los cuales se evalúa el nivel de funcionamiento y deterioro de los pacientes con dolor crónico en diversas áreas de vida (actividades domésticas, funcionamiento autónomo, actividades sociales, y actividades de ocio). Incluye dos escalas generales: *Nivel de Funcionamiento* y *Nivel de Deterioro*. Se ha informado de un alfa de Cronbach de 0,76 en la escala de funcionamiento y de 0,72 en la escala de deterioro (Ramírez-Maestre y Valdivia, 2003). En el presente estudio se han tomado como nivel de funcionamiento las actividades realizadas durante la última semana y que son valoradas según una escala dicotómica (sí/no).

Procedimiento

Se contactó telefónicamente con las pacientes aquejadas de FM registradas en la Unidad de Dolor, el Servicio de Reumatología del Hospital Virgen de las Nieves y en AGRAFIM para invitarlas a participar en el estudio. De una muestra potencial de 195 personas, se logró citar para la evaluación a 122 participantes, seleccionando de éstas como grupo clínico final para el estudio a 90 mujeres. Se pidió a las participantes que en un día coincidente con su próxima visita al hospital o a AGRAFIM accedieran a realizar una entrevista en la que se exploraban diversos aspectos sobre su problema. En la entrevista, que duró entre 1-1,5 horas, se recababa información sobre datos sociodemográficos, comienzo y curso del problema, estilo de vida, trabajo, relaciones personales, estatus psicológico, actitudes de la participante y de su familia sobre el problema, tratamientos recibidos y actuales. Después de la entrevista se entregó un cuadernillo que recogía las medidas de autoinforme descritas anteriormente, y que la persona debía cumplimentar en casa, estableciendo una nueva cita para su entrega en el plazo máximo de una semana (o facilitando cualquier otro modo de entrega). El grupo control se recabó en contextos no clínicos. Se invitaba a las participantes potenciales a colaborar en un estudio sobre salud percibida. La colaboración en la investigación fue voluntaria y no se ofrecían incentivos económicos. Las mujeres que aceptaron formar parte del grupo control recibieron el mismo cuadernillo de cuestionarios que el grupo de FM para cumplimentar en casa. Todas las participantes recibieron información por escrito sobre el estudio y firmaron un documento de consentimiento informado para colaborar en la investigación. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Granada.

Análisis de datos

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo con el programa SPSS 15.0 para Windows. Las posibles diferencias entre el grupo de FM y el grupo control en las medidas

utilizadas se analizaron con la prueba t de Student para muestras independientes. De forma previa a los análisis comparativos se calculó la prueba de Levene para la igualdad de las varianzas. Se utilizó el ajuste de Bonferroni con el fin de controlar la tasa de error Tipo I en los análisis de comparación. La asociación entre las creencias sobre el sueño y las restantes variables del estudio se analizó con el coeficiente de correlación de Pearson. Para determinar si las creencias disfuncionales sobre el sueño, el dolor, las medidas afectivas y el funcionamiento diario contribuyen a la predicción de la calidad del sueño, se empleó el análisis de regresión jerárquico por pasos. En todos los análisis estadísticos se consideraron niveles de significación iguales o superiores a 0,05.

Resultados

Análisis comparativos

Como puede observarse en la Tabla 1, el grupo clínico y el grupo control se diferenciaron significativamente en todos los aspectos de calidad de sueño, dolor, estados afectivos y nivel de funcionamiento (valores entre $t_{157} = -6,20$, $p < 0,0006$ para el nivel de funcionamiento y $t_{147,71} = 14,75$, $p < 0,0006$ para la calidad de sueño total). Los tamaños del efecto para estas diferencias estuvieron comprendidos entre $d = 0,99$ para la ansiedad y $d = 2,38$ para la calidad de sueño (total).

Tabla 1. Comparación entre las mujeres con fibromialgia y las mujeres sanas en las variables de sueño, dolor, afectivas y funcionamiento diario.

Variable	Mujeres con fibromialgia (n = 90)		Mujeres sanas (n = 70)		T	d
	\bar{X}	DT	\bar{X}	DT		
PSQI						
Calidad subjetiva de sueño	2,07	(0,80)	1,01	(0,79)	8,21***	1,33
Latencia de sueño	2,08	(0,94)	0,99	(0,84)	7,54***	1,22
Duración del sueño	2,04	(1,04)	1,03	(0,86)	6,66***	1,05
Eficiencia de sueño habitual	2,06	(1,18)	0,44	(0,67)	10,70***	1,68
Perturbaciones del sueño	2,17	(0,64)	1,30	(0,60)	8,63***	1,40
Medicación hipnótica	2,28	(1,20)	0,49	(1,00)	10,13***	1,62
Disfunción diurna	2,43	(0,78)	0,86	(0,84)	12,19***	1,93
Calidad de sueño (total)	15,08	(4,03)	6,12	(3,45)	14,75***	2,38
DBAS-18						
Consecuencias del insomnio sobre funcionamiento	13,89	(4,98)	19,07	(5,45)	-6,25***	1,02
Control y predicción del sueño	18,91	(4,37)	21,70	(3,31)	-4,58***	0,82
Consecuencias del insomnio sobre la salud	8,89	(4,30)	11,39	(4,72)	-4,18***	0,65
Expectativas sobre la asociación sueño-edad	12,50	(2,58)	11,59	(2,59)	2,21	
MPQ-SF						
Intensidad del dolor	7,48	(1,69)	3,49	(2,13)	11,60***	2,07
HADS						
Ansiedad	10,86	(4,70)	6,53	(3,96)	6,17***	0,99
Depresión	9,20	(4,57)	3,47	(2,80)	9,76***	1,51
IDF						
Nivel de funcionamiento	12,01	(2,77)	14,61	(2,25)	-6,20***	1,03

*** $p < 0,0006$. Se ha aplicado la corrección de Bonferroni.

Las pacientes con FM mostraron una puntuación media superior en calidad de sueño (total) ($\bar{X} = 15,08$) que el grupo control ($\bar{X} = 6,12$), indicativa de peor calidad de sueño. Esta puntuación en calidad de sueño (total) del grupo de FM fue superior al punto de corte empleado en estudios previos para diferenciar a las personas que duermen bien de las que duermen mal (puntuación igual o superior a 10) (Theadom y Croypley, 2008). En las distintas subescalas del PSQI, las mujeres con FM obtuvieron puntuaciones indicativas de peor calidad

subjetiva de sueño, mayor latencia de sueño, menor duración del sueño y eficiencia de sueño, y mayor número de perturbaciones del sueño, consumo de medicación hipnótica y disfunción diurna que el grupo control (valores entre $t_{153,98}=6,66$, $p<0,0006$ para duración del sueño y $t_{157}=12,19$, $p<0,0006$ para disfunción diurna).

El grupo clínico y el grupo control se diferenciaron también significativamente en los porcentajes de las respuestas obtenidas en cada una de las subescalas del PSQI (valores entre $X^2=37,09$, $p<0,0001$ para duración del sueño y $X^2=78,76$, $p<0,0001$ para disfunción diurna) (ver Tabla 2). En el grupo de FM, el 87,8% de las personas calificaron la calidad subjetiva de su sueño como mala o bastante mala. El 73,1% de las participantes necesitaba más de 30 minutos para quedarse dormida y sólo un 6,7% de las mujeres se dormía en menos de 15 minutos. El 44,9% de las mujeres dormía menos de 5 horas y sólo un 11,3% dormía más de 7 horas. La eficiencia del sueño del 54,5% de las participantes fue menor de 65%. Se identificaron alteraciones del sueño y disfunción diurna moderada/severa en el 91,7% y el 86,7% de los casos, respectivamente. El 70% utilizaba medicación hipnótica tres o más veces a la semana. En el grupo sano el 76,9% de las personas calificaron la calidad subjetiva de su sueño como buena o bastante buena. Un 31,9% de las mujeres conciliaba el sueño en menos de 15 minutos y un 42% entre 16-30 minutos, siendo la duración del sueño del 73,50% de las participantes de 6-7 horas o superior. El 64,7% presentó una eficiencia del sueño superior al 85%. No se observaron perturbaciones del sueño ni disfunciones diurnas o fueron de grado leve en el 75,3% y el 79,8% de los casos, respectivamente. El 78,3% de las mujeres no habían utilizado ninguna vez medicación hipnótica en el último mes.

Tabla 2. Porcentajes de respuestas obtenidos en las subescalas del PSQI en las mujeres con FM y en las mujeres sanas.

	Mujeres con fibromialgia (n = 90)	Mujeres sanas (n= 70)	X ²
Calidad subjetiva del sueño			
Bastante buena	3,3%	26,2%	50,69***
Buena	8,9%	50,7%	
Mala	49,6%	18,8%	
Bastante mala	38,2%	4,3%	
Latencia de sueño			
≤ 15 minutos	6,7%	31,9%	42,70***
16-30 minutos	20,2%	42%	
31-60 minutos	31,5%	21,8%	
> 60 minutos	41,6%	4,3%	
Duración del sueño			
> 7 horas	11,3%	29,4%	37,09***
6-7 horas	18%	44,1%	
5-6 horas	25,8%	20,6%	
< 5 horas	44,9%	5,9%	
Eficiencia del sueño sabital			
> 85%	18,2%	64,7%	63,52***
75-84%	12,5%	27,9%	
65-74%	14,8%	5,9%	
< 65%	54,5%	1,5%	
Perturbaciones del sueño			
Ausente	0%	15,8%	52,75***
Leve	8,3%	59,5%	
Moderado	56,7%	23,3%	
Severo	35%	1,4%	
Uso de medicación hipnótica			
Ninguna vez en el último mes	20%	78,3%	61,63***
Menos de una vez a la semana	2,2%	4,4%	
Una o dos veces a la semana	7,8%	7,2%	
Tres o más veces a la semana	70%	10,1%	
Disfunción diurna			
Ausente	2,2%	39,1%	78,76***
Leve	11,1%	40,7%	
Moderado	27,8%	15,9%	
Severo	58,9%	4,3%	

*** $p < 0,0001$

Igualmente, en la DBAS-18 el grupo con FM mostró más creencias disfuncionales sobre las consecuencias del insomnio en el funcionamiento y en la salud, y sobre el control y predicción del sueño que el grupo control ($t_{158} = -6,25, p < 0,0006, t_{158} = -4,18, p < 0,0006$; y $t_{157,89} = -4,58, p < 0,0006$, respectivamente) (ver Tabla 1). Sin embargo, no se constataron diferencias significativas entre ambos grupos en las expectativas sobre la asociación sueño-edad ($p > 0,0006$).

Las pacientes con FM mostraron también puntuaciones medias superiores en intensidad del dolor en el MPQ-SF frente a las mujeres sanas ($t_{90,55} = 11,60, p < 0,0006$). La puntuación del grupo clínico indica un nivel relativamente elevado de dolor y similar al informado en otros estudios de pacientes con FM (Rodríguez-Andreu et al., 2009). El grupo de FM también obtuvo puntuaciones medias significativamente más altas que el grupo de mujeres sanas en ansiedad ($t_{158} = 6,17, p < 0,0006$), depresión ($t_{150,44} = 9,76, p < 0,0006$) y más bajas en nivel de funcionamiento diario ($t_{157} = -6,20, p < 0,0006$). Según los criterios establecidos para la HADS (Zigmond y Snaith, 1983), la puntuación media de depresión del grupo de FM ($\bar{X} = 9,20$) se situó en el rango dudoso (entre 8 y 10) y la de ansiedad ($\bar{X} = 10,86$) próximo al rango de problema clínico (mayor o igual que 11), mientras que la del grupo control se situó en el rango de la normalidad (entre 0 y 7) en ambas escalas.

Análisis correlacional

Se examinó el patrón correlacional entre las variables de sueño, dolor, afectivas y de funcionamiento diario en el grupo de mujeres con FM (véase la Tabla 3). La calidad de sueño (total) correlacionó significativamente con la intensidad del dolor, la ansiedad, la depresión, el nivel de funcionamiento y las creencias sobre el control y predicción del sueño y sobre las consecuencias del insomnio sobre la salud (valores entre $r = -0,28, p < 0,01$ para consecuencias del insomnio sobre la salud y $r = 0,49, p < 0,01$ para depresión). Asimismo se observaron algunas relaciones significativas entre las escalas de creencias disfuncionales

sobre el sueño y las restantes medidas consideradas. Las creencias sobre el control y predicción del sueño correlacionaron significativamente con todas las subescalas de calidad de sueño (excepto con consumo de medicación hipnótica y disfunción diurna) (valores de r entre -0,23 y -0,25, $p < 0,05$), y con ansiedad ($r = -0,38$, $p < 0,01$), depresión ($r = -0,41$, $p < 0,01$), dolor ($r = -0,30$, $p < 0,01$) y funcionamiento diario ($r = 0,23$, $p < 0,05$). Las creencias sobre las consecuencias del insomnio sobre el funcionamiento sólo correlacionaron de forma significativa con la subescala de calidad subjetiva de sueño y el nivel de funcionamiento diario ($r = -0,24$, $p < 0,05$ y $r = 0,21$, $p < 0,05$, respectivamente). Las creencias sobre las consecuencias del insomnio sobre la salud únicamente correlacionaron significativamente con la latencia del sueño ($r = -0,25$, $p < 0,05$) y la ansiedad ($r = -0,28$, $p < 0,01$). Finalmente, las expectativas sobre la asociación sueño-edad no correlacionaron de forma significativa con ninguna de las variables del estudio.

Análisis de regresión

Se llevó a cabo un análisis de regresión jerárquica para examinar la contribución del dolor, el funcionamiento diario, las medidas afectivas y las creencias disfuncionales sobre el sueño (control y predicción del sueño y consecuencias del insomnio sobre la salud) en la calidad de sueño (total) de las mujeres con FM (ver Tabla 4).

Tabla 3. Relación entre las creencias sobre el sueño y las restantes medidas consideradas en las mujeres con fibromialgia.

	PSQI		DBAS-18		
	Calidad de sueño (total)	Consecuencias del insomnio sobre funcionamiento	Control y predicción del sueño	Consecuencias del insomnio sobre la salud	Expectativas sobre la asociación sueño-edad
PSQI					
Calidad de sueño (total)		-0,20	-0,36**	-0,28**	-0,02
Calidad subjetiva de sueño	0,62**	-0,24*	-0,24*	-0,18	0,01
Latencia de sueño	0,57**	-0,12	-0,24*	-0,25*	-0,07
Duración del sueño	0,73**	-0,00	-0,23*	-0,16	0,00
Eficiencia de sueño habitual	0,78**	-0,09	-0,25*	-0,16	-0,09
Perturbaciones del sueño	0,61**	-0,05	-0,25*	-0,08	0,02
Medicación hipnótica	0,45**	-0,08	-0,15	-0,18	0,03
Disfunción diurna	0,41**	-0,17	-0,13	-0,05	0,00
MPQ-SF					
Intensidad del dolor	0,43**	-0,17	-0,30**	-0,04	-0,06
HADS					
Ansiedad	0,42**	-0,13	-0,38**	-0,28**	-0,16
Depresión	0,49**	-0,14	-0,41**	-0,12	-0,10
IDF					
Nivel de funcionamiento	-0,34**	0,21*	0,23*	0,04	-0,08

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Tabla 4. Predictores de la calidad de sueño (total) en las mujeres con fibromialgia.

VARIABLES INDEPENDIENTES	B	β	t	R ²	F
<i>Paso 1</i>					
MPQ-SF Intensidad del dolor	1,01	0,43	4,45***	0,17	19,75***
<i>Paso 2</i>					
MPQ-SF Intensidad del dolor	0,87	0,37	3,80***	0,22	13,68***
IDF Nivel de funcionamiento	-0,36	-0,24	-2,52**		
<i>Paso 3</i>					
MPQ-SF Intensidad del dolor	0,61	0,26	2,73**	0,32	11,36***
IDF Nivel de funcionamiento	-0,20	-0,13	-1,40		
HADS Ansiedad	0,13	0,16	1,35		
Depresión	0,21	0,24	1,97*		
<i>Paso 4</i>					
MPQ-SF Intensidad del dolor	0,59	0,25	2,68**	0,36	9,21***
IDF Nivel de funcionamiento	-0,19	-0,13	-1,39		
HADS Ansiedad	0,06	0,07	0,61		
Depresión	0,23	0,26	2,11*		
DBAS-18 Control y predicción del sueño	-0,05	-0,05	-0,53		
Consecuencias del insomnio sobre la salud	-0,20	-0,21	-2,32*		

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

En el paso 1 se incluyó la intensidad del dolor como variable independiente (VI), resultando un predictor significativo de la calidad de sueño (total) ($R^2 = 17$, $F_{1,85} = 19,75$, $p < 0,001$). En el paso 2 se incluyeron como VIs la intensidad del dolor y el nivel de funcionamiento, y ambos resultaron predictores significativos, explicando conjuntamente el 22% de la varianza de la calidad de sueño (total) ($F_{2,84} = 13,68$, $p < 0,001$). En el paso 3, además de las dos variables incluidas en el paso anterior, se añadieron ansiedad y depresión como VIs. La intensidad del dolor siguió siendo un predictor significativo de la calidad de sueño (total), y también lo fue la depresión, sin embargo dejó de ser un predictor significativo el nivel de funcionamiento. En conjunto el modelo dió cuenta del 32% de la varianza de la calidad de sueño (total) ($F_{4,82} = 11,36$, $p < 0,001$). Finalmente en el paso 4 se incluyeron como VIs todas las variables del paso precedente y además las creencias sobre el control y predicción del sueño y sobre las consecuencias del insomnio sobre la salud. Continuaron siendo predictores significativos la intensidad del dolor y la depresión, y también lo fueron las creencias sobre las consecuencias del insomnio en la salud. El conjunto de VIs elevó al 36% la proporción de varianza explicada de la calidad de sueño (total) ($F_{6,80} = 9,21$, $p < 0,001$).

Discusión

Como hipotetizábamos las personas con FM presentan creencias disfuncionales sobre el sueño que parecen estar desempeñando un papel en el mantenimiento de la baja calidad de sueño que habitualmente se observa en esta población. El grupo clínico mostró peor calidad de sueño, más dolor, depresión, ansiedad y menor nivel de funcionamiento diario que el grupo control, lo que era esperable en función de los resultados de estudios previos con FM (Cuevas, López, García y Díaz; 2008; Lachaine et al., 2010; Miró et al., 2011; Spaeth y Briley, 2009).

Igualmente, en las distintas subescalas del PSQI, las pacientes con FM mostraron peor calidad de sueño, menor duración del sueño y eficiencia del sueño; y mayor latencia de sueño,

perturbación del sueño, consumo de medicación hipnótica y dificultades para el desarrollo de actividades de la vida diaria debido a la somnolencia que el grupo control. Estas características disfuncionales de sueño, generalmente compatibles con insomnio, son similares a las informadas previamente en pacientes con FM empleando medidas subjetivas (Landis et al., 2004; Miró, Martínez et al., 2011; Osorio et al., 2006) y polisomnografía (Lineberger et al., 2007; Moldofsky, 2008; 2010). En nuestro estudio, un 91,7% de las personas con FM informó de alteraciones del sueño de nivel moderado/severo, frente al 24,7% del grupo control, lo que coincide con las cifras de estudios previos (Belt et al., 2009; Wolfe et al., 2010).

En cuanto a las creencias disfuncionales sobre el sueño en la DBAS-18, los pacientes con FM comparados con el grupo control mostraron más creencias desajustadas sobre las consecuencias que dormir mal puede tener en el funcionamiento y en la salud de la persona, y sobre las expectativas de control y predicción del sueño. Sin embargo, no se constataron diferencias significativas entre ambos grupos en las expectativas sobre la asociación sueño-edad. Estas creencias disfuncionales sobre el sueño han sido informadas en pacientes con insomnio crónico primario (Harvey et al., 2007; Morin, 2006; Woodley y Smith, 2006), y en diversos grupos clínicos con insomnio comórbido (Carney et al., 2007; Currie et al., 2002). En el ámbito de la FM, Theadom y Copley (2008) observaron también que el grupo clínico presentaba más creencias disfuncionales sobre el sueño que el grupo control sano, aunque el instrumento empleado (la DBAS-10) no permite diferenciar entre subtipos de creencias. Se ha sugerido que las subescalas relacionadas con las consecuencias de un pobre sueño en el funcionamiento o la salud, y las expectativas de control del sueño son las que mejor discriminan entre población sana y con insomnio (Carney y Edinger, 2006), lo que sería congruente con los resultados de nuestro estudio.

El análisis correlacional mostró que la baja calidad de sueño se asociaba significativamente a una mayor intensidad del dolor, más síntomas de ansiedad y depresión, más deterioro del funcionamiento diario y más creencias disfuncionales sobre las consecuencias del insomnio en la salud y sobre el control del sueño. Tener una pobre calidad de sueño se relaciona de forma negativa con múltiples medidas de salud y bienestar físico y psicológico tanto en sujetos sanos (Miró, Martínez y Arriaza, 2006); como en pacientes con trastornos del sueño (Fortier-Brochu et al., 2010). En el caso de la FM se ha vinculado igualmente a la calidad de sueño con la intensidad del dolor (Naughton, Ashworth y Skevington, 2007); respuestas emocionales más intensas a los eventos diarios y al dolor (Hamilton et al., 2007; Miró, Martínez et al., 2011); y fatiga y deterioro del funcionamiento social (Theadom et al., 2007).

La baja calidad de sueño se ha asociado a la presencia de cogniciones disfuncionales que perturban el sueño (Harvey, 2002; Harvey et al., 2007; Morin, 2006). Theadom y Cropley (2008) observaron que las creencias disfuncionales sobre el sueño se asociaban a peor calidad de sueño y más dolor en pacientes con FM, aunque el instrumento empleado no permite conocer en más profundidad esta serie de relaciones. En nuestro estudio, la subescala de la DBAS-18 relacionada con las expectativas de control del sueño fue la que mostró más relación con la mayoría de los aspectos de sueño recogidos en el PSQI, y con las medidas de dolor, malestar emocional y funcionamiento diario. Las expectativas sobre la asociación sueño-edad, relacionadas con la creencia de que el sueño empeora sin remedio a medida que uno envejece, no correlacionaron de forma significativa con ninguna variable. No disponemos de estudios con los que comparar directamente estos resultados. La vinculación de estas creencias disfuncionales con el malestar emocional podría sugerir que proceden de una activación negativa (ansioso-depresiva) más generalizada.

Para determinar la posible contribución del dolor, las medidas afectivas, el funcionamiento y las creencias disfuncionales sobre el sueño en la calidad de sueño se llevó a cabo un análisis de regresión jerárquica. Este análisis mostró que la intensidad del dolor, la depresión y las creencias disfuncionales sobre las consecuencias del insomnio en la salud eran predictores significativos de la calidad de sueño. Los tres factores tenían un peso similar en la ecuación de regresión, que en conjunto explicaba un 36% de la varianza total en calidad de sueño. Es evidente que el dolor puede alterar el sueño, aunque la investigación ha demostrado también lo contrario, que dormir mal disminuye los umbrales de sensibilidad al dolor (Moldofsky, 2008; 2010).

Por lo que se refiere a la depresión, fuera del ámbito de la FM, múltiples estudios han documentado una relación consistente entre alteración de sueño y depresión (Brand et al., 2010; Manber y Chambers, 2009). De hecho, todas las clasificaciones diagnósticas incluyen al insomnio como uno de los síntomas de la depresión. Hay evidencia de que la depresión predice la presencia de conductas disfuncionales asociadas a insomnio (Woodley y Smith, 2006); y de que la depresión puede anteceder al insomnio (Manber y Chambers, 2009); aunque también el sueño puede afectar directamente al estado de ánimo quizá al verse comprometidos los procesos de sueño que regulan el estado de ánimo (Hamilton et al., 2007).

Además del dolor y la depresión, las cogniciones disfuncionales son predictores significativos de la baja calidad de sueño en la FM. Las creencias disfuncionales sobre el sueño son un elemento clave en el mantenimiento del insomnio (Harvey et al., 2007; Morin, 2006; Morin et al., 2002). Además, el conocido impacto negativo del estrés en el sueño parece estar mediado por la presencia de cogniciones disfuncionales relacionadas con el sueño (Brand et al., 2010). Este dato es de gran relevancia de cara a la FM, ya que aunque aun no se conoce la etiología de este problema, se ha observado que la exposición a un estresor intenso puede precipitar la aparición del síndrome (Spaeth y Briley, 2009). De hecho, uno de los

hallazgos más sólidos de la fisiología de la FM es la existencia de alteraciones en el eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA) encargado de regular la respuesta al estrés (Tak y Rosmalen, 2010).

En conjunto, más allá de la noción prevalente hasta ahora de que el dolor es el principal responsable de la pobre calidad de sueño que presentan los pacientes con FM, la depresión y las creencias disfuncionales sobre el sueño están desempeñando un papel relevante en el mantenimiento de los problemas de sueño de estos pacientes. Estos datos parecen brindar apoyo al modelo cognitivo del insomnio de Harvey (Harvey; 2002; Harvey et al., 2007). Nuestros hallazgos sugieren también que, en el ámbito del dolor crónico, el dolor y la depresión necesitan ser considerados como componentes más explícitos de los modelos cognitivo-conductuales del insomnio. No obstante, para clarificar las posibles relaciones existentes entre estos aspectos es necesario efectuar estudios de tipo prospectivo. El diseño transversal empleado en la presente investigación no permite conocer la dirección de las relaciones observadas. Además, es necesario comparar a la FM con otros síndromes de dolor crónico para determinar si el papel de las creencias disfuncionales sobre el sueño es similar o no al observado en FM. Por otra parte, aunque la puntuación global del PSQI correlaciona bien con algunas medidas de polisomnografía (Backhaus, Junghanns, Brooks, Reiman y Hohagen, 2002) sería de interés analizar esta serie de relaciones empleando tanto medidas subjetivas como medidas objetivas de sueño.

En suma, los resultados del presente estudio indican que si se quiere mejorar la calidad de sueño hay que incidir no sólo en el dolor y el estado de ánimo sino también en las creencias disfuncionales sobre el propio sueño. La relevancia de intervenir en los aspectos afectivos y cognitivos que influyen en el dolor ha sido reconocida en las guías clínicas basadas en la evidencia para el tratamiento de la FM (para una revisión véase Häuser, Thieme y Turk, 2010). Por el contrario, resulta sorprendente la escasa consideración que reciben los

problemas de sueño en el tratamiento de la FM. Los programas actuales incluyen a lo sumo reglas de higiene del sueño y fármacos, lo cual es desafortunado pues estas intervenciones no constituyen tratamientos eficaces para los trastornos del sueño (Harvey et al., 2007; Morin, 2006). En cambio, la terapia cognitivo-conductual (TCC) del insomnio corrige las cogniciones erróneas de sueño (Sato, Yamadera, Matsushima, Itoh y Nakayama, 2010) y ha demostrado su eficacia tanto en el insomnio primario (Morin, 2006; Morin et al., 2002) como en el insomnio secundario a diversos problemas clínicos (Carney y Edinger, 2006; Currie et al., 2002). Los pacientes insomnes con altos niveles de creencias disfuncionales relacionadas con el sueño responden mejor a la TCC que aquellos con menos creencias disfuncionales sobre el sueño (Edinger et al., 2008); lo que convertiría a los pacientes con FM en buenos candidatos para la TCC del insomnio. De hecho en el ámbito de la FM dos estudios han demostrado que la TCC para el insomnio mejora la calidad de sueño y el estado de ánimo (Edinger, Wohlgemuth, Krystal y Rice, 2005); y la alerta y la función ejecutiva (Miró et al., 2011) frente al grupo de higiene de sueño sola y al de medicación.

En adición a la actual TCC de la FM, incorporar de manera más explícita y sistemática intervenciones destinadas a mejorar la calidad de sueño puede resultar un enfoque muy beneficioso para mejorar la sintomatología y la calidad de vida de estos pacientes. Estos programas podrían incluir en su intervención las cogniciones disfuncionales asociadas al sueño. Es necesario realizar estudios sobre como responden las creencias disfuncionales sobre el sueño a la TCC en la FM, y sobre qué papel desempeña la modificación de las creencias disfuncionales sobre el sueño en la eficacia global de la intervención cognitivo-conductual.

Referencias

- Backhaus, J., Junghanns, K., Broocks, A., Reiman, D., y Hohagen, F. (2002). Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *Journal of Psychosomatic Research, 53*, 737-740.
- Belt, N. K., Kronholm, E., y Kauppi, M. J. (2009). Sleep problems in fibromyalgia and rheumatoid arthritis compared with the general population. *Clinical and Experimental Rheumatology, 27*, 35-41.
- Brand, S., Gerber, M., Pühse, U., y Holsboer-Trachsler, E. (2010). Depression, hypomania, and dysfunctional sleep-related cognitions as mediators between stress and insomnia: The best advice is not always found on the pillow! *International Journal of Stress Management, 17*, 114-134.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., y Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research, 28*, 193-213.
- Carney, C. E., y Edinger, J. D. (2006). Identifying critical dysfunctional beliefs about sleep in primary insomnia. *Sleep, 29*, 440-453.
- Carney, C. E., Edinger, J. D., Manber, R., Garson, C., y Segal, Z.V. (2007). Beliefs about sleep in disorders characterized by sleep and mood disturbances. *Journal of Psychosomatic Research, 62*, 179-188.
- Caro, I. e Ibáñez. E. (1992). La Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión: su utilización práctica en psicología de la salud. *Boletín de Psicología, 36*, 43-69.

- Cuevas, A. M., López, F., García, A., y Díaz, M. C. (2008). Personalidad y estrategias de afrontamiento en pacientes con fibromialgia. *Psicología Conductual*, 16, 47-59.
- Currie, S. R., Wilson, K. G., y Curran, D. (2002). Clinical significance and predictors of treatment response to cognitive-behavior therapy for insomnia secondary to chronic pain. *Journal of Behavioral Medicine*, 25, 135-153.
- Edinger, J. D., Carney, C. E., y Wohlgenuth, W. K. (2008). Pretherapy cognitive dispositions and treatment outcome in cognitive behaviour therapy for insomnia. *Behavior Therapy*, 39, 406-416.
- Edinger, J. D., Wohlgenuth, W. K., Krystal, A. D., y Rice, J. R. (2005). Behavioral insomnia therapy for fibromyalgia patients: A randomized clinical trial. *Archives of Internal Medicine*, 165, 2527-2535.
- Fortier-Brochu, E., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H., y Morin, C. M. (2010). Relations between sleep, fatigue, and health-related quality of life in individuals with insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*, 69, 475-83.
- Gormsen, L., Rosenberg, R., Bach, F. W., y Jensen, T. S. (2010). Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *European Journal of Pain*, 14, 127.e1-8.
- Hamilton, N. A., Affleck, G., Tennen, H., Karlson, C., Luxton, D., Preacher, K. J. et al. (2008). Fibromyalgia: The role of sleep in affect and in negative event reactivity. *Health Psychology*, 27, 490-497.
- Hamilton, N. A., Catley, D., y Karlson, C. (2007). Sleep and the affective responses to stress and pain. *Health Psychology*, 26, 288-295.

- Harvey, A. G. (2002). A cognitive model of insomnia. *Behaviour Research and Therapy*, 40, 869-893.
- Harvey, A. G., Schmidt, D. A., Scarna, A., Semler, C. N., y Goodwin, G. M. (2005). Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *American Journal of Psychiatry*, 162, 50-57.
- Harvey, A. G., Sharpley, A. L., Ree, M. J., Stinson, K., y Clark, D. M. (2007). An open trial of cognitive therapy for chronic insomnia. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 2491-2501.
- Häuser, W., Thieme, K., y Turk, D. C. (2010). Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome. A systematic review. *European Journal of Pain*, 14, 5-10.
- Herrero, M. J., Blanch, J., Peri, J. M., De Pablo, J., Pintor, L., y Bulbena, A. (2003). A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*, 25, 277-283.
- Lachaine, J., Beauchemin, C., y Landry, P. A. (2010). Clinical and economics characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clinical Journal of Pain*, 26, 284-290.
- Landis, C. A., Lentz, M. J., Tsuji, J., Buchwald, D., y Shaver, J. L. F. (2004). Pain, psychological variables, sleep quality, and natural killer cell activity in midlife women with and without fibromyalgia. *Brain, Behavior and Immunity*, 18, 304-313.
- Lázaró, C., Caseras, X., Whizar-Lugo, V. M., Wenk, R., Baldioceda, F., Bernal, R. et al. (2001). Psychometric properties of a Spanish version of the McGill Pain Questionnaire in several Spanish-speaking countries. *Clinical Journal of Pain*, 17, 365-374.

- Lineberger, M., Means, M., y Edinger, J. (2007). Sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Medicine Clinics*, 2, 31-39.
- Manber, R., y Chambers, A. S. (2009). Insomnia and depression: A multifaceted interplay. *Current Psychiatry Reports*, 11, 437-442.
- Masedo, A. I., y Esteve, R. (2000). Some empirical evidence regarding the validity of the Spanish Version of the McGill Pain Questionnaire (MPQ-SV), *Pain*, 85, 451-456.
- Melzack, R. (1987). The short form McGill Pain Questionnaire. *Pain*, 30, 191-197.
- Miró, E., Lupiáñez, J., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Díaz, C., Guzmán, M. A. et al. (2011, en prensa). Cognitive-behavioral therapy for insomnia improves attentional function in fibromyalgia syndrome: A pilot, randomized controlled trial. *Journal of Health Psychology*.
- Miró, E., Martínez, M. P., y Arriaza, R. (2006). Influencia de la cantidad y la calidad subjetiva de sueño en la ansiedad y el estado de ánimo deprimido. *Salud Mental*, 29, 30-37.
- Miró, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Prados, G., y Medina, A. (2011, en prensa). When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality. *British Journal of Health Psychology*.
- Moldofsky, H. (2008). The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Journal of Joint Bone Spine*, 7, 397-402.
- Moldofsky, H. (2010). Rheumatic manifestations of sleep disorders. *Current Opinion in Rheumatology*, 22, 59-63.

- Morin, C. M. (1993). *Insomnia: Psychological assessment and management*. Nueva York: Guilford Press.
- Morin, C. M. (2006). Strategies for treating chronic insomnia. *American Journal of Managed Care*, *12*, 230-245.
- Morin, C. M., Blais, F., y Savard, J. (2002). Are changes in beliefs and attitudes related to sleep improvements in the treatment of insomnia? *Behaviour Research and Therapy*, *40*, 741-752.
- Naughton, F., Ashworth, P., y Skevington, S. M. (2007). Does sleep quality predict pain-related disability in chronic pain patients? The mediating roles of depression and pain severity. *Pain*, *127*, 243-252.
- Nicassio, P. M., Moxham, E. G., Schuman, C. E., y Gevirtz, R. N. (2002). The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain*, *100*, 271-279.
- Osorio, C. D., Gallinaro, A. L., Lorenzi-Filho, G., y Lage, L. V. (2006). Sleep quality in patients with fibromyalgia using the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Journal of Rheumatology*, *33*, 1863-1865.
- Ramírez-Maestre, C., y Valdivia, Y. (2003). Evaluación del funcionamiento diario en pacientes con dolor crónico. *Psicología Conductual*, *11*, 283-291.
- Rodríguez-Andreu, J., Ibáñez-Bosch, R., Portero-Vázquez, A., Masramon, X., Rejas, J., y Gálvez, R. (2009). Cognitive impairment in patients with fibromyalgia syndrome as assessed by the Mini-Mental State Examination. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *10*, 162.

- Royuela, A., y Macías, J. A. (1997). Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburgh. *Vigilia-Sueño*, 9, 81-94.
- Sato, M., Yamadera, W., Matsushima, M., Itoh, H., y Nakayama, K. (2010). Clinical efficacy of individual cognitive behavior therapy for psychophysiological insomnia in 20 outpatients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64, 187-195.
- Sierra, J. C., Delgado-Domínguez, C. J., y Carretero-Dios, H. (2006). Estructura interna de la Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale en una muestra española de trabajadores con turnos rotatorios. *Revista de Neurología*, 43, 454-460.
- Spaeth, M., y Briley, M. (2009). Fibromyalgia: A complex syndrome requiring a multidisciplinary approach. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 24, 3-10.
- Tak, L. M., y Rosmalen, J. G. M. (2010). Dysfunction of stress responsive systems as a risk factor for functional somatic syndromes. *Journal of Psychosomatic Research*, 68, 461-468.
- Theadom, A., Cropley, M., y Humphrey, K. L. (2007). Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 62, 145-151.
- Theadom, A., y Cropley, M. (2008). Dysfunctional beliefs, stress and sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Medicine*, 9, 376-381.
- Thompson, J. M., Luedtke, C. A., Oh, T. H., Shah, N. D., Long, K. H., King, S. et al. (2011). Direct medical costs in patients with fibromyalgia: Cost of illness and impact of a brief multidisciplinary treatment program. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 90, 40-46.

- Tiede, W., Magerl, W., Baumgärtner, U., Durrer, B., Ehlert, U., y Treede, R. D. (2010). Sleep restriction attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers. *Pain, 148*, 36-42.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P. et al. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research, 62*, 600-610.
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L. et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis and Rheumatism, 33*, 160-172.
- Woodley, J., y Smith, S. (2006). Safety behaviors and dysfunctional beliefs about sleep: Testing a cognitive model of the maintenance of insomnia. *Psychosomatic Research, 60*, 551-557.
- Zigmond, A. S., y Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 67*, 361-370.

Estudio 3

Artículo 4: Fibromyalgia: gender differences
and sleep-disordered breathing

Artículo 4

Fibromyalgia: gender differences and sleep-disordered breathing

Publicado en *Clinical and Experimental Rheumatology* (2013)

Revista indexada en el *Journal Citation Reports*

Factor de impacto 2012 = 2.655

Cuartil 2 de la categoría “*Rheumatology*”; puesto: 154/193

Citar como:

Prados, G.; Miró, E., Martínez, M.P., Sánchez, A.I., López, S., Sáez, G. (2013).

Fibromyalgia: gender differences and sleep-disordered breathing. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 31, S102-110.

Abstract

Objective. The prevalence of fibromyalgia (FM) is much lower in men than in women. Therefore, current knowledge about this chronic pain syndrome emerged mainly from research on women. The aim of the present study was to compare clinical symptoms and sleep parameters between women and men FM patients.

Methods. Forty FM patients (18 men and 22 women) aged 48.00 ± 8.45 years were evaluated with questionnaires on pain, sleep, fatigue, depression, anxiety and functional impact, and polysomnography (PSG).

Results. 61% of men FM patients had an apnea-hypopnea index (AHI) greater than 15, compared to 31.8% of women, and desaturation index (DI) above five was twice more prevalent in men than in women. In addition, men patients had lower sleep quality ($16.05 \pm 2.92\%$ vs. $13.08 \pm 3.88\%$; $p = 0.01$) and slow wave sleep (SWS) (stage 3 duration: $9.02 \pm 7.84\%$ vs. $14.44 \pm 7.32\%$; $p = 0.03$) than women. No differences were found between the two groups in level of pain, fatigue, emotional distress, or daily functioning. However, pain in men, fatigue in women, and functional impact in both sexes seemed to be related to worse sleep quality. Also in women, alterations in total sleep time (TST) and rapid eye movement (REM) sleep features appeared to be related to emotional status.

Conclusions. Alterations in sleep respiratory patterns were more highly prevalent in men than in women FM patients. More so in men FM patients, the alterations in sleep patterns, non-refreshing sleep, and other FM-related symptoms observed in this population might be part of a primary sleep-disordered breathing.

Keywords. fibromyalgia, gender differences, polysomnography, sleep-disordered breathing, psychological measures

Resumen

Objetivos. La prevalencia de la fibromialgia (FM) es mucho más baja en los hombres que en las mujeres. Por ello, el conocimiento actual sobre este síndrome de dolor crónico ha surgido principalmente de la investigación realizada en el sexo femenino. El objetivo del presente estudio fue comparar los síntomas clínicos y los parámetros del sueño en hombres y mujeres con FM.

Método. Cuarenta pacientes con FM (18 hombres y 22 mujeres) con una edad de 48.00 ± 8.45 años fueron evaluados con cuestionarios sobre el dolor, la fatiga, la depresión, la ansiedad y el funcionamiento cotidiano, y con una polisomnografía (PSG).

Resultados. El sesenta y uno por ciento de los hombres con FM presentaron un índice de apnea-hipoapnea (IAH) mayor de quince, comparado con el 31.8% de las mujeres, un índice de desaturación (ID) por encima de cinco fue dos veces más prevalente en los hombres que en las mujeres. Además, los pacientes varones presentaron una peor calidad de sueño ($16.05 \pm 2.92\%$ vs. $13.08 \pm 3.88\%$; $p = 0.01$) y un menor porcentaje de sueño de ondas lentas (*Slow Wave Sleep*, SWS) (duración de la fase 3: $9.02 \pm 7.84\%$ vs. $14.44 \pm 7.32\%$; $p = 0.03$) que las mujeres. No se encontraron diferencias entre los dos grupos con respecto al dolor, la fatiga, el estrés emocional, o el funcionamiento cotidiano en ambos sexos. Sin embargo, el dolor en los hombres, la fatiga en las mujeres y el funcionamiento cotidiano en ambos sexos parecían estar relacionados con una peor calidad de sueño. También en las mujeres, las alteraciones en el tiempo total de sueño (TST) y en las características del sueño de movimientos oculares rápidos (*Rapid Eye Movement*, REM) parecían estar relacionadas con el estado emocional.

Conclusiones. Las alteraciones en los patrones respiratorios eran más prevalentes en los hombres que en las mujeres con FM. Con especial relevancia en los hombres, las alteraciones en las características del sueño, el sueño poco reparador, y otros síntomas relacionados con la

FM en esta población podrían ser parte de un trastorno primario relacionado con alteraciones respiratorias durante el sueño.

Palabras clave. diferencias de género, fibromialgia, medidas psicológicas, polisomnografía, trastornos respiratorios del sueño

Introduction

The progress made in the research on fibromyalgia (FM) and the use of biopsychosocial explanatory models have shown important interrelations between pain severity, fatigue, sleep disorders, genetic, immunologic and psychosocial factors in FM syndrome (Sarzi-Puttini et al., 2012; Yunus, 2008). Nonetheless, greater knowledge is required to establish a unified hypothesis regarding the pathogenesis of FM.

Several studies have found an increased prevalence of FM among women compared to men in community samples from different countries (White, Speechley, Harth, & ØStbye, 1999; Branco et al., 2010; Wolfe, Ross, Anderson, Russell, & Hebert, 1995). With regard to the Spanish population, a national survey showed that 2.4% of the general population over 20 years of age had a diagnosis of FM. Prevalence rates by gender were 0.2% and 4.2% for men and women respectively (Carmona, Ballina, Gabriel, & Laffon, 2001).

Since there is a lower prevalence of FM in men than in women among the general population, research in this domain has been basically developed on FM women samples; studies of this syndrome in men are scarce. Consequently, few studies have analyzed gender differences in the clinical picture of FM patients. Regarding pain assessment, a majority of studies have revealed that women show a lower sensibility threshold to pain than men (Miró et al., 2012; White et al., 1999), and some studies have found significant gender differences regarding tender point count (Häuser et al., 2011; Yunus, Celiker, & Aldag, 2004; Yunus, Inanici, Aldag, & Mangold, 2000). On the other hand, contradictory results have been reported regarding other somatic symptoms, overall FM impact, and physical impairment. In a North American population (469 FM women and 67 FM men), Yunus et al. (2000) concluded that men had less fatigue and generalized pain perception than women, and no significant gender differences were found in functional impact between the two groups.

Nevertheless, in an Israeli sample of 40 FM men and 40 FM women, Buskila, Neumann, Alhoashle, and Abu-Shakra (2000) found that men reported more severe symptoms and decreased physical function than women. Similarly, Hooten, Townsend, and Decker (2007) reported lower scores in physical and social functioning for 33 FM men compared to 33 FM women, before and after undergoing multidisciplinary pain rehabilitation. In keeping with these findings, two Spanish studies have reported a worse perception of health, and a higher overall impact of FM in men compared to FM women (Aparicio et al., 2012; Ruiz Pérez et al., 2007). While some studies on gender differences in psychological status in FM have reported no difference in psychopathology and emotional distress (Häuser et al., 2011; Miró et al., 2012; Yunus et al., 2004), four studies have informed of a linkage between depression, gender and FM (Buskila et al., 2000; Lange, Karpinski, Krohn-Grimberghe, & Petermann, 2010; Ruiz Pérez et al., 2007; Vishne et al., 2008). However, in the latter studies, divergent findings were obtained. Vishne et al. (2008) have informed of higher rates of FM among women with major depression, as compared to men. In another study among a German population, Lange et al. (2010) reported that women with FM showed a worse depression status than men. Conversely, Buskila et al. (2000) found higher levels of depression in FM men, and Ruiz Pérez and colleagues (2007) reported that, in a Spanish FM population, men had a higher percentage of psychiatric history and current mental illness.

Although the majority of FM patients have poor sleep quality, and insomnia is a common problem among this population (Belt, Kronholm, & Kauppi, 2009; Wolfe et al., 1990), very few studies have analyzed these alterations and their associations with other clinical symptoms. Accumulating evidence supports the notion that sleep disturbances have an important influence on musculoskeletal pain (Bigatti, Hernandez, Cronan, & Rand, 2008; Miró, Martínez, Sánchez, Prados, & Medina, 2011), fatigue (Hamilton et al., 2008), daily functioning, and psychological status (Nicassio, Moxham, Schuman, & Gevirtz, 2002;

Theadom, Cropley, & Humphrey, 2007). The use of objective measures such as polysomnography (PSG) in FM have revealed significant sleep physiology alterations in continuity, sleep architecture, and sleep microstructure associated with self-reported sleep problems and its clinical picture in this population. Moreover, a considerable prevalence of associated sleep disorders in FM patients has been detected, such as sleep-disordered breathing (SDB), restless leg syndrome (RLS), and periodic leg movements (PLM) [for review, see Prados and Miró (2012)].

Gender differences in FM sleep features remain practically unknown. With respect to self-reported sleep quality, in a sample of 80 FM patients, Buskila et al. (2000) found that sleep problems (assessed by a visual analogue scale (VAS)) had stronger relationships with quality of life in FM men than women. Nevertheless, no significant differences were found in two studies that used validated instruments for measuring self-reported sleep quality (Miró et al., 2012; Vishne et al., 2008). Similarly, to date, gender differences in objective measures obtained by electrophysiological techniques such as PSG have not been thoroughly examined in FM patients. Only one study has examined gender differences in the prevalence of SDB in FM patients, reporting a high prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) in men comparing with women, which suggests that OSA could be a frequent cause of FM in men (May, West, Baker, & Everett, 1993).

As stated above, clinical and psychosocial gender differences in FM remain controversial, with divergent findings. Practically no in-depth analysis of sleep features, comparing both genders, has been conducted. The aim of this cross-sectional study was to analyse whether FM manifestations (pain, fatigue, functional impact, emotional status, perceived sleep quality, and main objective sleep parameters) differed as a function of sex.

Patients and methods

Subjects

Eighteen men, mean age 48.89 ± 8.54 , and twenty-two women, 47.27 ± 8.48 , with FM participated in the study. The patients, recruited from the Rheumatology Service and Pain Unit of the Virgen de las Nieves University Hospital, and from AGRAFIM—an FM association in Granada (Spain)— were diagnosed with FM using widely accepted and published criteria (Wolfe et al., 1990) (17). Participants were asked to complete a 1–1.5 h semi-structured interview. The interview focused on sociodemographic characteristics, onset and time course of symptoms, history of present illness, past medical history, medications, work, and personal and psychological status. Body mass index (BMI) was calculated for each participant. Exclusion criteria were as follows: (1) pregnancy; (2) having a medical history of significant head injury or neurological disorder; (3) having major concomitant medical conditions (e.g., inflammatory rheumatic diseases, uncontrolled endocrine disorders, etc.); (4) having major depressive disorder with suicide ideation or other major Axis I diagnoses (APA, 2000); (5) having a severe hypnotic dependence; (6) tobacco use in excess of 10 cigarettes per day and unwillingness to discontinue this consumption the previous day to the PSG.

After the interview, participants were given a set of questionnaires to be completed at home, with detailed explanations about how to complete them. A psychologist was available by telephone to answer any doubts about the instruments. FM participants who fulfilled inclusion criteria and had completed the aforementioned assessment were enrolled into a domiciliary PSG.

This study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the University of Granada (Spain), and all participants gave their written informed consent.

Subjective measures

McGill Pain Questionnaire (MPQ) (Melzack, 1987)

This questionnaire assesses several dimensions of pain experience using 15 (sensory and affective) verbal pain descriptors, a current pain index, and a VAS to evaluate pain intensity during the previous week (ranging from 1 = no pain to 10 = extreme pain). Several studies have reported the validity of the Spanish version of the MPQ. The internal consistency of the MPQ, as reported by Masedo and Esteve, was 0.74 (Masedo & Esteve, 2000).

Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) (Smets, Garssen, Bonke, & De Haes, 1995; Fillion, Gélinas, Simard, Savard, & Gagnon, 2003)

This inventory explores aspects such as physical and mental fatigue, motivation, and reduced activity, using 20 items. In this study, a general score for fatigue was used. The internal consistency of the adapted version of this instrument in a Spanish FM population has shown an alpha coefficient of 0.83.

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) (Burckhardt, Clark, & Bennett, 1991)

The FIQ is composed of 10 items. The first item assesses functional capacity for daily living (ranging from 0 to 3). Items 2 and 3 ask patients to mark the number of days they felt well/unable to work. Items 4 through 10 are scales marked on 10 levels, which rate work difficulty, pain, fatigue, morning tiredness, stiffness, anxiety, and depression. The internal consistency of the FIQ showed an alpha coefficient of 0.82 in the Spanish version of Rivera and González (2004).

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond & Snaith, 1983)

This scale assesses anxiety and depression symptoms in non-psychiatric hospital contexts. The HADS includes 14 items (grouped into anxiety and depression dimensions) that are assessed on a scale from 0 to 3. This instrument has shown good internal consistency (0.84 for the Depression subscale, and 0.85 for the Anxiety scale) and external validity, with adequate sensitivity and specificity in a Spanish population.

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989)

This instrument includes 19 items that explore seven dimensions of sleep quality: subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleeping medication, and daytime dysfunction. The PSQI has acceptable internal consistency (ranging between 0.67 and 0.81), sensitivity, and specificity (Royuela, & Macías, 1997).

Nocturnal polysomnography study

All participants underwent a full-night polysomnography study at home, which was recorded and digitized by SomnoScreen PSG-Tele System (SomnoMedics). Gold electrodes were placed according to the International 10-20 System for recording the electroencephalogram (EEG). Polysomnographic signals included the following EEG channels: F3-A2, F4-A1, C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1 that were sampled at 128 Hz and online filtered analogically (0.2-35 Hz); 2 electrooculogram channels; chin and bilateral anterior tibialis surface electromyography; 2 electrocardiographic leads; nasal and oral airflow (nasal pressure and thermistor); respiratory effort of thorax and abdomen (inductance plethysmography), body position; and finger oximetry. Two trained researchers applied the portable device, and sensors used for PSG recording.

Sleep stages were visually scored off-line with the DOMINO-Software (DOMINO 2.2.0. supplied with the SomnoScreen PSG-Tele) in a blind manner, and according to Rechtschaffen and Kales (1968) criteria based on 30 s epoch for hypnograms. Following the ASDA 92 criteria (Bonnet et al., 1992), cortical arousals were defined as bursts of waking cortical activity lasting more than 3 s. Scoring of respiratory and movement events was based on the American Academy of Sleep Medicine (AASM) manual for scoring sleep (Iber, Ancoli-Israel, & Chesson, 2007). The VIII.4.B scoring rule was used for the definition of hypopnea in this study.

Statistical analysis

The SPSS-20.0 statistical package (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) was used to perform analyses. The main explanatory variable was group (FM men vs. women). Data were summarized as mean (standard deviation), and percentages. Differences in sociodemographic or clinical characteristics were compared between men and women with t tests or Chi-square statistics. Likewise, *t*-tests were used to compare pain, fatigue, daily functioning, emotional status, perceived sleep quality, sleep architecture variables, total sleep time (TST), sleep efficiency (SE), respiratory parameters, and movement events in PSG. To determine the homogeneity of variance, the Levene's test was applied. Relations between variables were examined using Pearson's correlations.

Results

Gender differences in sociodemographic and clinical characteristics

Table I summarizes the sociodemographic and clinical characteristics of patients included in the study. The results of the Pearson *Chi*-square test showed that there were only two significant differences between men and women: marital status, and drug intake. 95 % of

the women, and 55.6 % of the men were married ($\chi^2 = 7.08$; $p < 0.05$). Although men had a higher percentage of overall drug intake than women, there were no significant differences in anti-depressants, anti-inflammatory, or hypnotic drug therapy; conversely, we found a significant lower percentage of analgesic intake ($\chi^2 = 12.48$; $p < 0.05$) in FM men compared to women. Regarding tobacco consumption, only two men and three women were occasional smokers (3-4 cigarettes per week usually at the weekend). The remaining parameters (age, body mass index (BMI), duration symptoms, duration since diagnosis, educational level, and employment status) were similar in both groups (all $p > 0.05$).

Table I. Sociodemographic and clinical features in FM patients.

Variable	Total (n=40)	Men (n=18)	Women (n=22)	<i>p</i> -value
	M±SD	M±SD	M±SD	
Age	48.00±8.45	48.89±8.54	47.27±8.48	0.554
Body mass index (kg/m ²)	26.46±4.17	26.63±2.96	26.34±5.02	0.836
Duration since diagnosis (years)	3.81±3.05	4.18±2.58	3.46±3.46	0.256
Educational level (%)				0.159
No studies	5.0	5.6	4.5	
Basic education	30.0	11.1	45.5	
Compulsory Secondary	5.0	11.1	0	
Higher Secondary	10.0	11.1	9.1	
Vocational Training	22.5	22.2	22.7	
University	27.5	38.9	18.2	
Employment status (%)				0.330
Active	48.7	44.4	52.4	
Retired	15.4	22.2	9.5	
Unemployed	15.4	5.6	23.8	
Temporary disability	10.3	16.7	4.8	
Permanent disability	10.3	11.1	9.5	
Marital status (%)				0.011
Single	20.0	38.9	4.5	
Married	77.5	55.6	95.5	
Widowed	2.5	5.6	0	
Drug therapy (%)				
Anti-depressants	57.5	61.1	54.5	0.676
Anti-inflammatory drugs	57.5	66.7	50.0	0.289
Analgesics	47.5	16.7	72.7	0.000
Hypnotics	40.0	44.4	36.4	0.604

p-value: *t*-Student and *Chi*-square comparisons (FM men group vs. FM women group)

Gender differences in sleep, pain, fatigue, psychological status, and daily functioning

Table II lists measures of pain, fatigue, sleep quality, anxiety, depression, and daily functioning. Except for a worse sleep quality in men, measured by PSQI ($t = 2.68$; $p < 0.05$), none of these variables were found to be significantly different between FM men and women (all $p > 0.05$).

Table II. Gender comparison of pain, fatigue, sleep, psychological status and daily functioning in FM patients.

	Total (n=40)	Men (n=18)	Women (n=22)	
	M±SD	M±SD	M±SD	<i>p</i> - value
MPQ-Current pain	2.88±1.17	2.78±0.88	3.00±1.40	0.570
MPQ-pain in past week	7.45±1.52	7.67±1.49	7.27±1.58	0.438
MPQ-Sensorial	14.49±5.85	14.67±6.52	14.32±5.34	0.862
MPQ-Affective	5.59±3.86	6.50±4.72	4.81±2.84	0.196
MFI20-Global	4.90±2.09	5.28±2.98	4.59±0.54	0.317
PSQI	14.42±3.75	16.05±2.92	13.08±3.88	0.011
HADS-Anxiety	10.12±4.92	10.21±5.19	10.04±4.82	0.912
HADS-Depression	9.80±4.37	9.50±4.20	10.04±4.60	0.701
FIQ	58.17±15.63	58.04±19.63	58.27±11.93	0.964

FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; MFI:

Multidimensional Fatigue Inventory; MPQ: McGill Pain Questionnaire; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index;

p-value: FM men vs. FM women t-Student comparison

Gender differences in sleep variables

There was no difference between groups in TST, SE, percentage of stage 2, 3-4 and rapid eye movement (REM) sleep, slow wave sleep latency (SWSL), and REM sleep latency (REML) (see Table III). Regarding slow wave sleep (SWS), a separate analysis of stage 3 and stage 4 showed that men had a lower percentage in stage 3 compared to women (mean \pm SD, 9.02 ± 7.84 vs. 14.44 ± 7.32 ; $p = 0.03$).

Table III. Gender comparison of polysomnographic variables in FM patients.

	Total (n=40)	Men (n=18)	Women (n=22)	
Sleep variables	M \pm SD	M \pm SD	M \pm SD	<i>p</i> -value
Total sleep (min)	397.22 \pm 56.17	392.31 \pm 51.65	401.22 \pm 60.50	0.624
Sleep efficiency (%)	80.97 \pm 6.77	79.70 \pm 7.34	82.02 \pm 6.27	0.285
Stage shift index (n/h)	11.21 \pm 6.45	13.03 \pm 8.16	9.73 \pm 4.28	0.132
% Stage 1	5.83 \pm 3.11	5.56 \pm 3.36	6.07 \pm 2.96	0.624
% Stage 2	46.07 \pm 11.40	47.52 \pm 13.53	44.86 \pm 9.49	0.472
% Stage 3	12.00 \pm 7.93	9.02 \pm 7.84	14.44 \pm 7.32	0.030
% Stage 4	2.71 \pm 4.25	3.83 \pm 5.32	1.80 \pm 2.95	0.137
% Stages 3 and 4	14.71 \pm 8.75	12.85 \pm 9.00	16.25 \pm 8.42	0.227
% REM	14.35 \pm 4.83	13.74 \pm 4.67	14.83 \pm 5.01	0.483
REM latency (min)	143.20 \pm 67.98	150.60 \pm 84.66	137.15 \pm 51.91	0.541
Deep sleep latency (min)	93.82 \pm 96.59	99.10 \pm 109.68	89.50 \pm 86.88	0.759

%: percentage of the different sleep stages as a fraction of total time in bed; *p*-value: FM men vs. FM women *t*-Student comparison.

Men patients had significantly greater alterations in respiratory and oxymetry variables than women (see Figure 1). FM men had higher AHI (27.25 ± 24.77 vs. 12.80 ± 9.75 ; $p < 0.05$) and oxygen desaturation (20.11 ± 23.00 vs. 7.25 ± 8.62 ; $p < 0.05$). Thus, 61% of men FM patients had an apnea-hypopnea index (AHI) greater than 15, compared to 31.8% of women; a desaturation index (DI) above five was twice more prevalent in men. Men also showed more transient arousals associated with respiratory events compared to women ($t = 2.33$; $p < 0.05$).

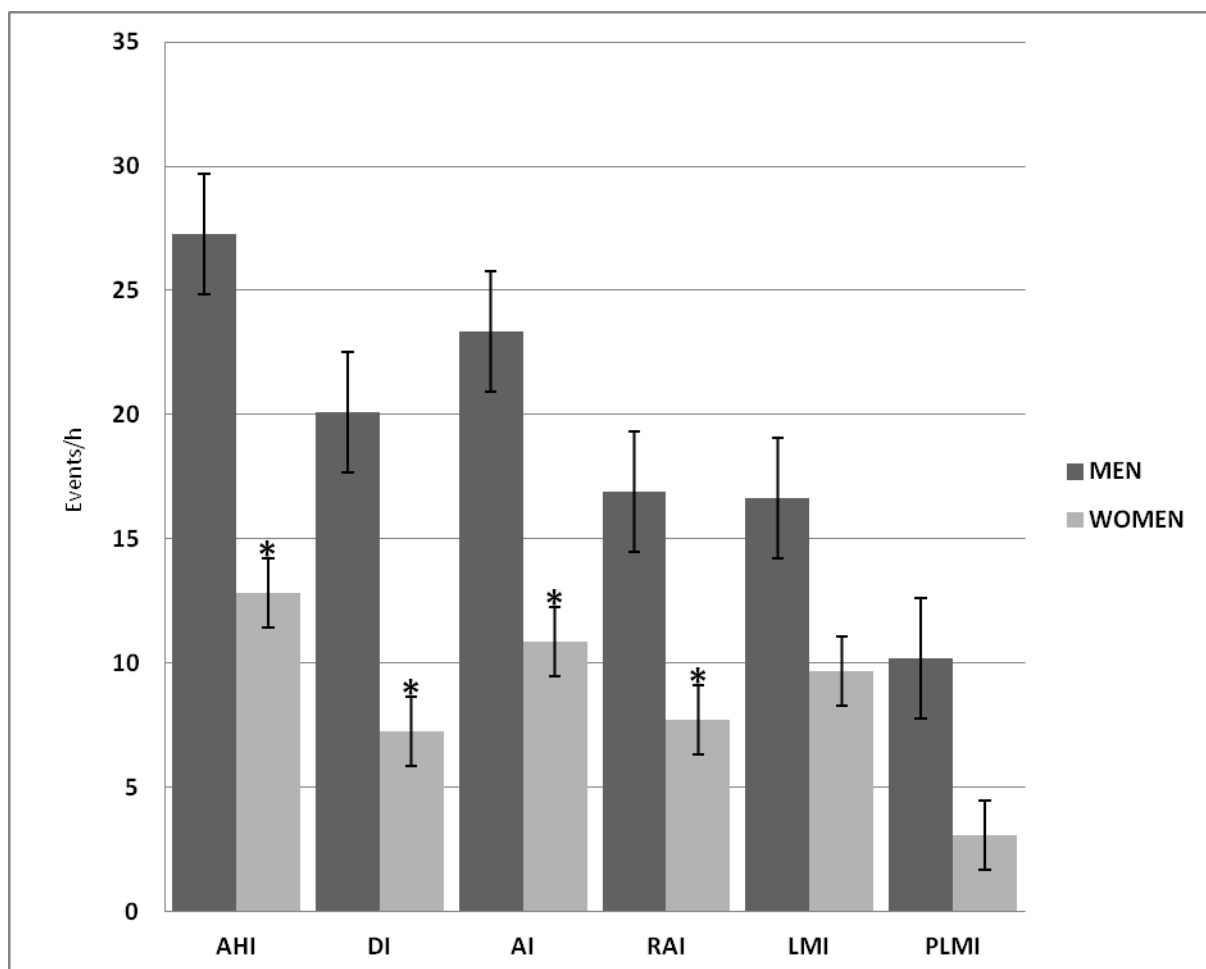


Figure 1. Gender differences in polysomnographic events.

AHI: apnea-hypopnea index; AI: arousal index; DI: desaturation index; LMI: leg movement index; PLMI: periodic leg movement index; RAI: respiratory arousal index; * $p < 0.05$: FM men vs. FM women t -Student comparison.

In keeping with previous studies in a general population, and in patients diagnosed with OSA (Young et al., 2002), we found significant correlations between age, BMI, and

respiratory variables in the women's group. AHI and DI seemed to be positively associated with BMI ($r = 0.649$ and $r = 0.638$; $p < 0.05$, respectively) and age ($r = 0.457$ and $r = 0.501$; $p < 0.05$, respectively). Despite the fact that men presented higher prevalence and levels of severity in respiratory parameters than women (see Figure 1), the aforementioned correlations were not significant in men ($p > 0.05$).

Independent bivariate analyses were performed to evaluate the associations between respiratory and sleep parameters in each group (women vs. men), as shown in Table IV. As expected, significant associations were found between stage shift index (SSI) and general arousability in men ($r = 0.517$; $p < 0.05$), and women ($r = 0.548$; $p < 0.01$). However, desaturation and respiratory arousal indexes showed positive and significant correlations with SSI ($r = 0.595$ and $r = 0.590$; $p < 0.01$, respectively), only in men. In the same way, alterations of sleep architecture could be affected by SDB in men, a higher AHI was associated with less duration ($r = -0.514$; $p < 0.05$), and longer onset ($r = 0.520$; $p < 0.05$) of REM sleep. Furthermore, this last parameter was associated with a higher number of desaturations during sleep in FM men ($r = 0.661$; $p < 0.01$). As shown in Table IV, the respiratory arousal index (RAI) correlated positively with sleep stage 2 ($r = 0.487$; $p < 0.05$), and negatively with SWS and REM duration in men ($r = -0.476$; $p < 0.05$ and $r = -0.609$; $p < 0.01$, respectively). In contrast, REM sleep onset showed a significant and positive relationship with regard to this parameter in men and women ($r = 0.511$; $p < 0.05$ and $r = 0.631$; $p < 0.01$, respectively). In women, leg movement index (LMI) correlated positively with stage 2 duration ($r = 0.458$; $p < 0.05$), REML ($r = 0.465$; $p < 0.05$) and SWSL ($r = 0.640$; $p < 0.01$), and negatively with duration of SWS ($r = -0.424$; $p < 0.05$). Also in women, higher scores on the periodic leg movement index (PLMI) was associated with longer stage 2 duration ($r = 0.460$; $p < 0.05$), and delayed REM sleep onset ($r = 0.498$; $p < 0.05$). In FM men, leg movement events were significantly correlated with greater REML ($r = 0.478$; $p <$

0.05) such as FM women. In addition, sleep continuity measured by SSI was significantly and positively correlated with LMI ($r = 0.482$; $p < 0.05$).

In order to assess how sleep patterns might be related to pain, fatigue, psychological status, and daily functioning, we performed Pearson's bivariate correlations in each gender group, as shown in Table V. In the women's group, fatigue and anxiety were negatively associated with the duration of REM stage ($r = -0.466$ and $r = -0.424$; $p < 0.05$, respectively), and duration of stage 2 correlated positively with FIQ scores ($r = 0.439$; $p < 0.05$). Furthermore, emotional distress was higher when women presented a lower duration in TST (anxiety: $r = -0.517$; $p < 0.05$, and depression: $r = -0.556$; $p < 0.01$). In contrast, men had higher pain perception when the duration of stage 2 was greater ($r = 0.487$; $p < 0.05$), and SWS was shorter ($r = -0.494$; $p < 0.05$); worse daily functioning was associated with shortened stage 3 ($r = -0.567$; $p < 0.05$).

Table IV. Bivariate correlations among sleep variables and polysomnographic events in both groups.

PSG events	Sex	SSI	TST	SE	S1	S2	S3	S4	S3/4	REM	REML	SWSL
AHI	M	0.463	0.069	0.026	-0.022	0.449	-0.253	-0.269	-0.379	-0.514*	0.520*	0.259
	W	0.258	0.369	0.129	0.128	0.166	-0.226	0.189	-0.130	-0.009	0.265	0.204
DI	M	0.595**	0.122	-0.101	0.122	0.231	-0.184	-0.178	-0.265	-0.404	0.661**	0.145
	W	0.386	0.347	0.141	0.188	0.167	-0.375	0.327	-0.211	0.104	0.127	0.162
AI	M	0.517*	0.063	0.047	0.142	0.589*	-0.522*	-0.264	-0.610**	-0.559*	0.388	0.432
	W	0.548**	0.242	0.074	0.433*	0.561**	-0.440*	-0.053	-0.401	-0.551**	0.750**	0.148
RAI	M	0.590**	0.009	-0.037	0.080	0.487*	-0.420	-0.187	-0.476*	-0.609**	0.511*	0.310
	W	0.266	0.256	0.059	0.216	0.241	-0.084	0.019	-0.067	-0.398	0.631**	0.182
LMI	M	0.482*	0.177	-0.108	-0.028	0.335	-0.198	-0.325	-0.364	-0.419	0.478*	0.165
	W	0.051	0.009	-0.059	0.224	0.458*	-0.364	-0.307	-0.424*	-0.362	0.465*	0.640**
PLMI	M	-0.052	0.009	-0.065	0.028	0.089	-0.097	-0.292	-0.257	0.115	-0.058	0.180
	W	-0.099	-0.097	-0.043	-0.094	0.460*	-0.207	-0.246	-0.266	-0.422	0.498*	0.223

AHI: apnea-hypopnea index; AI: arousal index; DI: desaturation index; LMI: leg movement index; M: men; PLMI: periodic leg movement index; RAI: respiratory arousal

index; REM: duration rapid eye movement sleep; REML: REM sleep latency; SE: sleep efficiency; SSI: stage shift index; SWSL: slow wave sleep latency; SI: duration stage

1; S2: duration stage 2, S3: duration stage 3; S3/4: duration stage 3 and 4; S4: duration stage 4; TST: total sleep time; W: women.; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Table V. Bivariate correlations between objective sleep parameters, pain, fatigue, psychological status and daily functioning in FM patients.

	Sex	TST	SE	S1	S2	S3	S4	S3/4	REM	SWSL	REML
Current pain	M	0.076	0.021	0.155	0.052	0.116	-0.131	0.024	-0.276	0.029	0.084
(MPQ)	W	-0.079	0.169	-0.025	0.390	0.048	-0.219	-0.044	-0.405	-0.255	0.214
Pain in past week	M	0.301	0.179	0.092	0.455	-0.258	-0.287	-0.394	-0.343	0.066	0.190
(MPQ)	W	-0.230	-0.340	-0.093	-0.134	-0.045	0.000	-0.039	-0.039	-0.101	-0.058
Sensorial scale	M	0.212	0.185	0.181	0.487*	-0.343	-0.331	-0.494*	-0.299	0.351	0.203
(MPQ)	W	-0.052	-0.130	0.019	-0.005	-0.286	0.028	-0.240	0.246	-0.139	-0.173
Affective scale	M	-0.094	-0.062	0.279	0.028	0.034	-0.118	-0.040	-0.304	0.070	0.151
(MPQ)	W	0.139	0.076	0.073	-0.139	-0.029	0.142	0.024	0.272	-0.129	-0.298
General fatigue	M	0.198	0.140	-0.102	0.396	-0.314	-0.242	-0.416	-0.051	0.383	0.087
(MFI)	W	-0.219	-0.308	0.031	0.330	-0.304	-0.232	-0.351	-0.466*	0.172	0.305
Anxiety	M	0.083	0.057	0.201	0.031	0.068	-0.116	-0.010	-0.127	-0.117	0.194
(HADS)	W	-0.517*	-0.309	-0.169	0.404	-0.395	-0.087	-0.374	-0.424*	0.106	0.291
Depression	M	-0.049	-0.226	0.280	-0.027	-0.216	0.153	-0.098	-0.290	-0.125	0.462
(HADS)	W	-0.556**	-0.398	-0.140	0.268	-0.343	-0.067	-0.321	-0.384	0.181	0.144
Daily functioning	M	0.450	0.392	0.304	0.442	-0.567*	0.142	-0.410	-0.093	-0.004	0.185
(FIQ)	W	-0.287	-0.124	0.072	0.439*	-0.357	-0.234	-0.392	-0.371	-0.031	0.294

FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; M: men; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; MPQ: McGill Pain Questionnaire;

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; REM: duration REM sleep; REML: REM sleep latency; SE: sleep efficiency; SWSL: slow wave sleep latency; S1: duration stage 1; S2:

duration stage 2; S3: duration stage 3; S3/4: Duration stage 3 and 4; S4: duration stage 4; TST: total sleep time; W: women; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$.

Discussion

In the present study, self-reported measures of pain, fatigue, daily functioning, psychological status, sleep quality, daily functioning, and objective sleep recordings with PSG, were used in to explore gender differences in clinical and psychosocial features of subjects with FM.

Regarding sociodemographic aspects, only marital status was significantly different between men, and women. A higher percentage of women were married, whereas a significant percentage of men were single. Nonetheless, there are studies that have reported no significant gender differences in the marital status of FM samples (Buskila et al., 2000; Hooten et al., 2007; Ruiz Pérez et al., 2007; Häuser et al., 2011); one study conducted in a Spanish FM population obtained the same findings regarding this sociodemographic variable, which is congruent with our results (Miró et al., 2012). Further research should explore the impact of FM syndrome on marital status, given that it is a critical factor of health-related quality of life in any population (Cherepanov et al., 2011).

Although we did not find gender differences in self-reported measures of pain in our sample, the majority of comparative studies on pain in FM men and women, assessing tenderness and pain threshold using objective measures such dolorimeter or algometer devices, showed that women reported greater tenderness than men, and presented lower thresholds to pain (Buskila et al., 2000; White et al., 1999; Miró et al., 2012). The findings from previous studies, and the higher level of analgesic intake in women compared to men in our study sample, suggest the relevance of pain assessment by algometer or dolorimeter.

Similarly, we did not observe gender differences between FM males and females regarding fatigue in our sample. These results were in line with studies conducted in North American

(Yunus et al., 2004) and in a Spanish (Ruiz Pérez et al., 2007; Miró et al., 2012) FM population.

FM patients in the present study showed no significant gender differences regarding psychological status, which concurs with other recent studies (Häuser et al., 2011; Miró et al., 2012; Yunus et al., 2004). However, contradictory results have been reported concerning psychological status in FM women and men. Thus, two studies carried out in Israeli (Buskila et al., 2000) and Spanish (Ruiz Pérez et al., 2007) populations reported greater psychopathology in men. However, it should be mentioned that the aforementioned studies used Likert scales, and telephone interviews, respectively, to assess affective distress, rather than the standardized instruments used in the present study. A further two studies reported worse emotional status in FM women than in FM men (Vishne et al., 2008; Lange et al., 2010), and the same trend was reported for other chronic pain problems such as cancer, or osteoarthritis [(for review, see Fillingim, King, Ribeiro-Dasilva, Rahim-Williams, and Riley (2009)]. It may be that FM men —unlike men suffering from other chronic conditions— experience greater affective distress because of the stigma attached to their having a “woman's disease”, and accordingly, the psychological status of men is more similar to that of women; accordingly, further research is necessary in order to clarify this aspect.

Similarly, regarding functional impact, no significant gender differences were found in FM impact measured by FIQ. Buskila was unable to find gender differences in functional impact using this instrument (Buskila et al., 2000) in Israeli FM patients. In contrast, in a study carried out in a Spanish FM population (Aparicio et al., 2012), overall FM impact was significantly higher in men when measured using FIQ-total score.

In light of these controversial findings in respect of psychological status and functional impact, future research should perhaps contemplate studies on larger samples, and examine the influence of sociocultural factors in FM clinical and psychological manifestations.

In reference to gender differences in sleep quality, our data analysis revealed that men showed higher levels of sleep complaints, which is in keeping with the results reported by Buskila et al. (2000) , *i.e.* a higher percentage of sleep complaints among forty FM men, age-matched with 40 FM women. The high prevalence of SDB in the FM men in the present study could be contributing to this level of poor subjective quality of sleep in men. Several studies have reported worse perceived sleep quality in women than men, in the case of a general population (Zhang & Wing, 2006), although objective measures of sleep patterns have shown that women sleep objectively better across age, and that, in the case of younger women, sleep is more resistant to external stressors (Bixler et al., 2009; Goel, Kim, & Lao, 2005). In line with these last results, we found a longer duration of stage 3 in the FM women group, although sleep variables such as TST, and sleep efficiency, seemed to be similarly altered in both groups.

The association between general arousability in sleep parameters indicated that women's sleep was similarly fragmented, and affected by disruptive arousability during REM and SWS. It is noteworthy that despite the fact that women participants in this study did not meet the diagnosis criteria for PLM or RLS, the occurrence of these disorders in FM (Finestone, Sawyer, Ober, & Marsh, 1991; Viola-Saltzman, Watson, Bogart, Goldberg, & Buchwald, 2010) might partly explain their deteriorated sleep architecture and continuity due to leg movement events during sleep. Additionally, bearing in mind that a considerable number of the women in our sample had altered respiratory parameters during sleep, the significant correlations in related leg movement indexes might be explained by previous

findings in clinical populations with suspected SDB, according to which, women complained significantly more of restless legs, and scored higher on the PLM (Valipour et al., 2007).

Although we found no gender differences in pain, fatigue, emotional distress, or daily functioning, these variables presented different associations with sleep parameters, depending on gender. Thus, while superficial sleep seemed to increase pain in men, sleep architecture changes were not related with pain perception in women; in the case of the latter, these findings are divergent from previous studies on FM, the majority of which have reported higher levels of pain associated with non-restorative sleep (Prados & Miró, 2012). The use of an algometer, or dolorimeter for pain assessment might have elucidated this aspect of our study more clearly. On the other hand, fatigue seemed to be affected by decreased REM sleep solely in the case of women, as has been previously observed in FM patients (mainly women) compared to healthy controls (Anch, Lue, MacLean, & Moldofsky, 1991). We found that, in our FM women sample, emotional status seemed to be influenced by sleep alterations; thus, a shorter TST was associated with higher scores in depression, and shorter REM sleep duration was associated with more anxiety. These latter associations also coincide with previous findings, e.g. Anch et al. (1991) described an association between psychological distress and altered sleep physiology. Moreover, self-reported measures in FM patients indicate a strong link between perceived sleep quality and mood, in studies basically conducted on FM women samples (Hamilton et al., 2008; Nicassio et al., 2002; Theadom et al., 2007; Ulus et al., 2011). Given that the mean age of women in this study was 47.27, it should also be taken into consideration that a significant number of the women in our study were in a perimenopausal stage; accordingly, gender differences in our sample could have been influenced by the hormonal status of FM women (Waxman & McSherry Zatskis, 1986). Furthermore, results obtained from bivariate analyses seemed to be in line with results reported by Divakaran et al.

(2001), who linked mood symptoms with poor sleep in women among the general population, and with gonadal steroid levels during the perimenopausal period.

With regard to functional impact, both FM men and women showed similarly significant associations between sleep architecture and social functioning, thus indicating that longer durations of stage 2 in women, and shorter durations of stage 3 in men, seemed to be related with worse functional impact. In line with these findings, in a sample of 94 women and 7 men suffering from FM, Theadom et al. (2007) reported that perceived poor sleep quality was predictive of pain, fatigue, and impaired social functioning. Furthermore, Miró et al. (2011) suggested that sleep quality, measured by PSQI, could be a mediator in the relationship between pain and social functioning in FM women patients.

One of the main findings of this study was the presence of extremely high levels in parameters relating to SDB in men. An AHI greater than 15 was found in over 50% of men, compared to 32% of women. Similarly, desaturation and respiratory arousal indexes were also very high in FM men. Taking into account that the occurrence of SDB in a general population, regardless of symptoms, is between 6–24% (Jennum & Riha, 2009), the prevalence of this clinical parameter in our study seemed to be extremely high in FM men. Although FM women showed lower levels on respiratory parameters than men, their scoring in variables such as AHI and DI was also higher as compared to women in the general population. By way of example, Durán, Esnaola, Rubio, and Iztueta (2001) reported a prevalence of 7 % of AHI above 15 in women in a large sample comprised of Spanish adults.

Although very few studies have analysed respiratory parameters during sleep in FM patients, some studies have reported significant alterations of SDB in this clinical population *e.g.* in 1999, Sergi et al. (1999), in a sample of 16 FM women and one man, found that 15 of the 17 FM patients presented a typical periodic breathing pattern, associated with relative hypoxemia, that could explain short apneas/hypopneas and slight sleep in these patients.

These findings concurred with subsequent studies that showed how sleepiness was associated with this typical breathing pattern (Sarzi-Puttini et al., 2002) and upper-airway resistance syndrome (UARS) (Gold, Dipalo, Gold, & Broderick, 2004) in FM population. All of the aforementioned studies relating to SDB were conducted mainly on FM women. However, in 1993, May et al. found a high prevalence of OSA in FM men patients, and concluded that this respiratory illness did not seem to be associated with FM women.

As has been observed in populations affected by SDB (Ondze, Espa, Dauvilliers, Billiard, & Besset, 2003), we expected significant associations between respiratory events, and sleep quality measured by different PSG parameters. Thus, we found a significant negative association between the percentage of REM and AHI in FM men. Sleep continuity, measured by SSI, was higher when men had a higher number of oxygen desaturations. Moreover, a bivariate analysis revealed that men had fragmented sleep, and worse sleep architecture due to respiratory events. In contrast, we found practically no significant associations between respiratory and sleep variables in the women analyzed in our study. Only sleep REM latency was found to be greater when they had more respiratory arousals. Despite 10 of the 22 women in our study presenting an AHI higher than 10, and nine of them showing a DI above five, compared to the men, their quality of sleep measured by PSG seemed not to be affected by respiratory alterations. This lack of association between conventional sleep respiratory parameters, and sleep patterns in FM women in our study, could be explained by the fact that, in general, women scored lower on sleep parameters such as AHI, and DI. In addition, previous studies have reported that, in general population and in FM, women with SDB are more likely to have partial obstructions, and the duration of apneic events is longer in men (Gold, 2011).

Bivariate analyses showed positive and significant associations between respiratory parameters, age, and BMI in women. In contrast, although men presented higher prevalence

and severity in respiratory abnormalities in the present study than women, and despite overweight being considered a risk factor for SDB in general population (Young et al., 2002), we did not find significant relationships between BMI and respiratory parameters in FM men.

These findings on SDB in our study suggest that a considerable number of FM patients could have been misdiagnosed as suffering from SDB. It should be noted that FM patients had not been diagnosed of this type of medical respiratory problems by a physician before to participate in the present study. It is noteworthy that the latest instrument for diagnosing FM developed by the American College of Rheumatology, for example, assesses a myriad of functional and physical symptoms that, in some cases, could be the epiphenomenon aspect (Salaffi & Sarzi-Puttini, 2012) of primary sleep disorders such as OSA or UARS (Gold, 2011). Unfortunately, respiratory screening based on clinical history, physical examination, polygraphy, or PSG is not yet routinely performed in FM patients.

Our study has several limitations. First, due to the cross-sectional nature of the study, it is impossible to determine whether the relationships explored in bivariate analyses are causal. Second, the sample size was low in terms of generalizing our findings. Furthermore, this latter did not allow us to stratify subjects by age, a variable that shows sex differences in its interaction with sleep and associated SDB. In addition, the lack of control of hormonal status in women could be a confounding factor in our conclusions due to its influence on sleep and women's higher risk of having SDB in the menopausal transition. (Divakaran et al., 2001; Jennum & Riha, 2009; Waxman & McSherry Zatskis, 1986). Third, pain symptoms were only evaluated using a self-report questionnaire; assessing pain with a pressure algometer would have provided an objective measure, in order to validate pain self-reports and compare with previous studies in FM population that have observed gender differences using algometer or dolorimeter devices. Fourth, although we excluded participants with a severe dependence on psychotropic medications, the use of multiple drugs was an added complication in the study

of polysomnography variables due to changes in sleep quality, and worsening of sleep disorders such as SDB and related leg movement disorders (Roux & Kryger, 2010). However, although this might be considered a methodological limitation, it makes our study more representative of the general clinical population with FM.

In conclusion, abnormalities in sleep respiratory patterns were significantly more frequent in men FM patients than in women FM patients. Regarding gender-related differences in the rest of the variables studied, only sleep quality, explored by self-reported and objective sleep measures, was better in women. Nevertheless, significant and different associations with sleep parameters were found depending by gender. Thus, pain in men, fatigue in women, and daily functioning in both groups, seemed to be affected by a worse sleep quality assessed by PSG. Emotional status also appeared to be affected by reduced TST and REM sleep in women.

The high prevalence of SDB, and its significant association with the clinical picture of FM, suggest that maybe there is an important link between these disorders and the pathophysiological mechanisms of FM.

Respiratory screening based on clinical history, physical examination, and polygraphy or PSG should be performed in FM patients in order to adequately target patients' sleep problems and their clinical consequences.

Further research is necessary in the future to explore how treatment of SDB could improve the clinical picture, psychological status, and quality of life in FM patients.

References

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th. ed. rev.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Anch, A. M., Lue, F. A., MacLean, A. W., & Moldofsky, H. (1991). Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Canadian Journal of Psychology, 45*, 179-184.
- Aparicio, V. A., Ortega, F. B., Carbonell-Baeza, A., Femia, P., Tercedor, P., Ruiz, J. R., et al. (2012). Are there gender differences in quality of life and symptomatology between fibromyalgia patients? *American Journal of Men's Health, 6*, 314-319.
- Belt, N. K., Kronholm, E., & Kauppi, M. J. (2009). Sleep problems in fibromyalgia and rheumatoid arthritis compared with the general population. *Clinical & Experimental Rheumatology, 27*, 35-41.
- Bigatti, S. M., Hernandez, A. M., Cronan, T. A., & Rand, K. L. (2008). Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: Relationship to pain and depression. *Arthritis & Rheumatism, 59*, 961-967.
- Bixler, E. O., Papaliaga, M. N., Vgontzas, A. N., Lin, H., Pejovic, S., Karataraki, M., et al. (2009). Women sleep objectively better than men and the sleep of young women is more resilient to external stressors: Effects of age and menopause. *Journal of Sleep Research, 18*, 221-228.
- Bonnet, M., Carley, D., Carskadon, M., Easton, P., Guilleminault, C., Harper, R., et al. (1992). EEG arousals: Scoring rules and examples. A preliminary report from the Sleep

- Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorder Association. *Sleep*, 15, 173-184.
- Branco, J. C., Bannwarth, B., Failde, I., Abello Carbonell, J., Blotman, F., Spaeth, M., et al. (2010). Prevalence of fibromyalgia: A survey in five European countries. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39, 448-453.
- Burckhardt, C. S., Clark, S. R., & Bennett, R. M. (1991). The Fibromyalgia Impact Questionnaire: Development and validation. *Journal of Rheumatology*, 18, 728-733.
- Buskila, D., Neumann, L., Alhoashle, A., & Abu-Shakra, M. (2000). Fibromyalgia syndrome in men. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 30, 47-51.
- Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28, 193-213.
- Carmona, L., Ballina, J., Gabriel, R., & Laffon, A. (2001). The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a national survey. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 60, 1040-1045.
- Cherepanov, D., Palta, M., Fryback, D. G., Robert, S. A., Hays, R. D., & Kaplan, R. M. (2011). Gender differences in multiple underlying dimensions of health-related quality of life are associated with sociodemographic and socioeconomic status. *Medical Care*, 49, 1021-1030.
- Divakaran, T. G., Waugh, J., Clark, T. J., Khan, K. S., Whittle, M. J., & Kilby, M. D. (2001). Sleep quality, estradiol levels and behavioral factors in late reproductive age women. *Obstetrics and Gynecology*, 98, 391-397.

- Durán, J., Esnaola, S., Rubio, R., & Iztueta, Á. (2001). Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *163*, 685-689.
- Filligim, R. B., King, C. D., Ribeiro-Dasilva, M. C., Rahim-Williams, B., & Riley, J. L. (2009). Sex, gender, and pain: A review of recent clinical and experimental findings. *Journal of Pain*, *10*, 447-485.
- Fillion, L., Gélinas, C., Simard, S., Savard, J., & Gagnon, P. (2003). Validation evidence for the French Canadian adaptation of the Multidimensional Fatigue Inventory as a measure of cancer-related fatigue. *Cancer Nursing*, *26*, 143-154.
- Finestone, D. H., Sawyer, B. A., Ober, S. K., & Marsh, G. R. (1991). Periodic leg movements in sleep in patients with fibromyalgia. *Annals of Clinical Psychiatry*, *3*, 179-185.
- Goel, N., Kim, H., & Lao, R. P. (2005). Gender differences in polysomnographic sleep in young healthy sleepers. *Chronobiology International*, *22*, 905-915.
- Gold, A. R. (2011). Functional somatic syndromes, anxiety disorders and the upper airway: A matter of paradigms. *Sleep Medicine Reviews*, *15*, 389-401.
- Gold, A. R., Dipalo, F., Gold, M. S., & Broderick, J. (2004). Inspiratory airflow dynamics during sleep in women with fibromyalgia. *Sleep*, *27*, 459-466.
- Hamilton, N. A., Affleck, G., Tennen, H., Karlson, C., Luxton, D., Preacher, K. J., & Templin, J. L. (2008). Fibromyalgia: The role of sleep in affect and in negative event reactivity and recovery. *Health Psychology*, *27*, 490-497.

- Häuser, W., Kühn-Becker, H., Von Wilmoswky, H., Settan, M., Brähler, E., & Petzke, F. (2011). Demographic and clinical features of patients with fibromyalgia syndrome of different settings: A gender comparison. *Gender Medicine, 8*, 116-125.
- Hooten, W. M., Townsend, C. O., & Decker, P. A. (2007). Gender differences among patients with fibromyalgia undergoing multidisciplinary pain rehabilitation. *Pain Medicine, 8*, 624-632.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. (1st ed. ed.). Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
- Jennum, P., & Riha, R. L. (2009). Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *European Respiratory Journal, 33*, 907-914.
- Lange, M., Karpinski, N., Krohn-Grimberghe, B., & Petermann, F. (2010). Patients with fibromyalgia: Gender differences. [Geschlechtsunterschiede beim fibromyalgiesyndrom] *Schmerz, 24*, 262-266.
- Masedo, A. I., & Esteve, R. (2000). Some empirical evidence regarding the validity of the spanish version of the McGill pain questionnaire (MPQ-SV). *Pain, 85*, 451-456.
- May, K. P., West, S. G., Baker, M. R., & Everett, D. W. (1993). Sleep apnea in male patients with the fibromyalgia syndrome. *American Journal of Medicine, 94*, 505-508.
- Melzack, R. (1987). The Short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain, 30*, 191-197.
- Miró, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Prados, G., & Medina, A. (2011). When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The

- mediating roles of self-efficacy and sleep quality. *British Journal of Health Psychology*, *16*, 799-814.
- Miró, E., Diener, F. N., Pilar Martínez, M., Sánchez, A. I., & Valenza, M. C. (2012). Fibromyalgia in men and women: Comparison of the main clinical symptoms. [La fibromialgia en hombres y mujeres: Comparación de los principales síntomas clínicos] *Psicothema*, *24*, 10-15.
- Nicassio, P. M., Moxham, E. G., Schuman, C. E., & Gevirtz, R. N. (2002). The contribution of pain, reported sleep quality and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain*, *100*, 271-279.
- Ondze, B., Espa, F., Dauvilliers, Y., Billiard, M., & Besset, A. (2003). Sleep architecture, slow wave activity and sleep spindles in mild sleep disordered breathing. *Clinical Neurophysiology*, *114*, 867-874.
- Prados, G., & Miró, E. (2012). Fibromyalgia and sleep: A review. [Fibromialgia y sueño: Una revisión] *Revista De Neurología*, *54*, 227-240.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles: UCLA, Brain Research Institute.
- Rivera Redondo, J., & González Hernández, T. (2004). The Fibromyalgia Impact Questionnaire: A validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *22*, 554-560.
- Roux, F. J., & Kryger, M. H. (2010). Medication effects on sleep. *Clinics in Chest Medicine*, *31*, 397-405.

- Royuela, A. and Macías, J.A. (1997). Propiedades clinicométricas de la versión castellana del Cuestionario de Pittsburgh [Clinimetric properties of the Spanish version of the Pittsburgh Questionnaire]. *Vigilia-Sueño*, 9, 81-94.
- Ruiz-Pérez, I., Ubago-Linares, M. C., Bermejo-Pérez, M. J., Plazaola-Castaño, J., Olry De Labry-Lima, A., et al. (2007). Differences in sociodemographic, clinical, psychosocial and health care characteristics between men and women diagnosed with fibromyalgia. [Diferencias en características sociodemográficas, clínicas y psicológicas entre hombres y mujeres diagnosticados de fibromialgia]. *Revista Clínica Española*, 207, 433-439.
- Salaffi, F., & Sarzi-Puttini, P. (2012). Old and new criteria for the classification and diagnosis of fibromyalgia: Comparison and evaluation. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 30, S3-S9.
- Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Di Franco, M., Buskila, D., Alciati, A., Giacomelli, C., et al. (2012). Dysfunctional syndromes and fibromyalgia: A 2012 critical digest. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 30, S143-S151.
- Sarzi-Puttini, P., Rizzi, M., Andreoli, A., Panni, B., Pecis, M., Colombo, S., et al. (2002). Hypersomnolence in fibromyalgia syndrome. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 20, 69-72.
- Sergi, M., Rizzi, M., Braghiroli, A., Sarzi Puttini, P., Greco, M., Cazzola, M., et al. (1999). Periodic breathing during sleep in patients affected by fibromyalgia syndrome. *European Respiratory Journal*, 14, 203-208.

- Smets, E. M., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J.C. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research, 39*, 315-325.
- Theadom, A., Copley, M., & Humphrey, K. (2007). Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research, 62*, 145-151.
- Ulus, Y., Akyol, Y., Tander, B., Durmus, D., Bilgici, A., & Kuru, O. (2011). Sleep quality in fibromyalgia and rheumatoid arthritis: Associations with pain, fatigue, depression, and disease activity. *Clinical and Experimental Rheumatology, 29*, S92-S96.
- Valipour, A., Lothaller, H., Rauscher, H., Zwick, H., Burghuber, O. C., & Lavie, P. (2007). Gender-related differences in symptoms of patients with suspected breathing disorders in sleep: A clinical population study using the sleep disorders questionnaire. *Sleep, 30*, 312-319.
- Viola-Saltzman, M., Watson, N. F., Bogart, A., Goldberg, J., & Buchwald, D. (2010). High prevalence of restless legs syndrome among patients with fibromyalgia: A controlled cross-sectional study. *Journal of Clinical Sleep Medicine, 6*, 423-427.
- Vishne, T., Fostick, L., Silberman, A., Kupchick, M., Rubinow, A., Amital, H., et al. (2008). Fibromyalgia among major depression disorder females compared to males. *Rheumatology International, 28*, 831-836.
- Waxman, J., & McSherry Zatskis, S. (1986). Fibromyalgia and menopause: Examination of the relationship. *Postgraduate Medicine, 80*, 165-171.

- White, K. P., Speechley, M., Harth, M., & ØStbye, T. (1999). The London Fibromyalgia Epidemiology Study: The prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *Journal of Rheumatology*, *26*, 1570-1576.
- Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., Russell, I. J., & Hebert, L. (1995). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis and Rheumatism*, *38*, 19-28.
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and Rheumatism*, *33*, 160-172.
- Young, T., Shahar, E., Nieto, F. J., Redline, S., Newman, A. B., Gottlieb, D. J., et al. (2002). Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: The Sleep Heart Health Study. *Archives of Internal Medicine*, *162*, 893-900.
- Yunus, M. B. (2008). Central sensitivity syndromes: A new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *37*, 339-352.
- Yunus, M. B., Celiker, R., & Aldag, J. C. (2004). Fibromyalgia in men: Comparison of psychological features with women. *Journal of Rheumatology*, *31*, 2464-2467.
- Yunus, M. B., Inanici, F., Aldag, J. C., & Mangold, R. F. (2000). Fibromyalgia in men: Comparison of clinical features with women. *Journal of Rheumatology*, *27*, 485-490.
- Zhang, B., & Wing, Y.K. (2006). Sex differences in insomnia: A meta-analysis. *Sleep*, *29*(1), 85-93.

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.

Estudio 4

Artículo 5: Effects of conventional cognitive-behavioral therapy targeting pain vs. combined cognitive-behavioral therapy targeting pain and insomnia on polysomnographic parameters and clinical symptoms in fibromyalgia: A pilot study

Artículo 5

Effects of conventional cognitive-behavioral therapy targeting pain vs. combined cognitive-behavioral therapy targeting pain and insomnia on polysomnographic parameters and clinical symptoms in fibromyalgia: a pilot study

Sometido a revisión en *The Clinical Journal of Pain*

Revista indexada en el *JCR*

Factor de impacto 2012 = 2.552

Cuartil 2 de la categoría “*Clinical Neurology*”, puesto 79/193

Abstract

Objective: This study compared the efficacy of conventional cognitive-behavioral therapy targeting pain (CBT-P) with that of combined cognitive-behavioral therapy targeting pain and insomnia (CBT-C) in women with fibromyalgia (FM) and insomnia. We hypothesized that both therapies would lead to significant improvements in the clinical symptoms of FM assessed with objective sleep parameters and self-reported measures. We expected CBT-C to lead to better treatment effects than CBT-P in all those parameters and measures.

Methods: Thirty-nine female patients with FM and insomnia were randomly allocated to receive nine weekly sessions of CBT-P or CBT-C. Participants were assessed at baseline and post-treatment with several self-reported measures and an ambulatory polysomnography.

Results: Participants who received CBT-P (n = 15) showed increases in time in bed and total sleep time and decreases in light sleep that were not associated with self-perceived sleep quality improvement; participants who received CBT-C (n = 17) showed more meaningful improvements related to refreshing sleep. The latter had higher sleep efficiency and spent less time awake and longer time in Stage 4 sleep. These changes in sleep parameters were associated with a significant improvement in self-perceived sleep quality. CBT-P participants showed a significant improvement in daily functioning, whereas CBT-C participants showed a trend toward less depression. Patients exhibited significant and positive gains in pain-related fear and catastrophizing in both treatment conditions.

Discussion: This study suggests that new hybrid CBT approaches addressing sleep and pain in FM patients can improve insomnia-related clinical aspects and pain-related thoughts and attitudes and are likely to decrease depression.

Keywords: cognitive-behavioral therapy; chronic pain; fibromyalgia; polysomnography; sleep.

Resumen

Objetivos: En este estudio se comparó la eficacia del tratamiento cognitivo-conductual convencional centrado en el dolor (TCC-D) con la de una modalidad combinada de terapia cognitivo-conductual focalizada en el dolor y el insomnio (TCC-C) en mujeres con fibromialgia (FM) que padecían insomnio. Nuestra hipótesis fue que ambas terapias ayudarían en la mejora de los síntomas clínicos evaluados a través de parámetros objetivos del sueño y medidas de autoinforme. Se esperaba que la TCC-C fuera superior a la TCC-D en la consecución de dichas mejoras clínicas.

Método: Treinta y nueve mujeres con FM e insomnio fueron asignadas aleatoriamente para recibir nueve sesiones semanales de TCC-D o TCC-C. Las participantes fueron evaluadas en línea base y después del tratamiento con varias medidas de autoinforme y una polisomnografía ambulatoria.

Resultados: Las participantes que recibieron TCC-D ($n = 15$) mostraron incrementos en el tiempo total en cama, el tiempo total de sueño y una reducción del sueño superficial. Estos cambios no fueron asociados con mejoras en la calidad del sueño percibida. Las participantes que recibieron TCC-C ($n = 17$) mostraron mejoras más significativas relacionadas con el sueño reparador. Así, este último grupo obtuvo una mayor eficiencia de sueño, pasó menos tiempo despierto y aumentó la duración de la fase 4 del sueño. Estos cambios en los parámetros del sueño se asociaron con una mejoría significativa en la calidad percibida del sueño. Las participantes en la TCC-D mostraron una mejora significativa en el funcionamiento cotidiano, mientras que las participantes en la TCC-C mostraron una tendencia a la reducción del estado de ánimo depresivo. Las participantes en ambas

condiciones de tratamiento experimentaron beneficios en cuanto al miedo y la catastrofización del dolor.

Discusión: Este estudio sugiere que las nuevas modalidades híbridas de tratamiento cognitivo-conductual que abordan el sueño y el dolor simultáneamente pueden mejorar los aspectos clínicos relacionados con el insomnio, los pensamientos y actitudes relacionados con el dolor y es probable que disminuyan el estado de ánimo depresivo.

Palabras clave: terapia cognitivo-conductual, dolor crónico, fibromialgia, insomnio, polisomnografía, sueño

Introduction

Fibromyalgia (FM) is a chronic pain syndrome of unknown etiology that is starting to be understood as a central pain syndrome in light of growing evidence supporting the involvement of dysfunctional sensory processing and central pain augmentation (Staud & Spaeth, 2008). This clinical entity has been conceptualized as a central sensitivity syndrome along with other diseases such as chronic fatigue syndrome, tension headache, irritable bowel syndrome or multiple chemical sensitivity. In such diseases or syndromes, a diffuse central nervous system hyperalgesic state in conjunction with other somatic symptoms and several interacting factors (i.e., genetics, neuroendocrine dysfunctions, psychosocial factors, sleep disorders, infection, inflammation, autonomic imbalance and environmental factors) may contribute to dysfunctional pain augmentation (Yunus, 2007).

According to a recent survey conducted in five European countries, FM is a common condition in the general population, with an overall prevalence of 2.9% (Branco et al., 2010). FM has a considerable impact on patients' health-related quality of life (Hoffman & Dukes, 2008). In addition, healthcare-related costs are about twice as high in patients with FM (USD 15,759) as in matched control patients without FM (USD 7,774) (Thompson et al., 2011).

Initially, widespread pain was considered to be the hallmark of FM; it was the only clinical symptom used to establish its diagnosis in the past two decades (Wolfe et al., 1990). However, the American College of Rheumatology (ACR) recently started to use new diagnostic criteria taking into account the importance of other concomitant symptoms related to central sensitization (i.e., cognitive symptoms, unrefreshing sleep, fatigue and a number of somatic manifestations) in addition to pain (Wolfe et al., 2010). Concerning sleep in FM, research has increasingly highlighted the role of sleep disturbances in the pathogenesis of this syndrome (Moldofsky, 2009). As a result, several models aimed at explaining FM consider

sleep to be a critical contributor to the perpetuation and even the onset of this syndrome (Hamilton, Atchley, Karlson, Taylor, & McCurdy, 2012; Russell & Larson, 2009; Van Houdenhove & Luyten, 2008).

Several studies analyzing sleep in patients with FM have reported worse sleep quality in such patients compared to the general population and patients with other rheumatic conditions (Belt, Kronholm, & Kauppi, 2009; Bigatti, Hernandez, Cronan, & Rand, 2008). Moreover, patients with FM have been found to have a high prevalence of sleep comorbidities (e.g., sleep disordered-breathing, restless legs syndrome and periodic limb movement disorder) that may contribute to an abnormal sleep physiology in such patients (Moldofsky, 2009). However, although non-restorative sleep may contribute to the development or perpetuation of clinical symptoms and disability in patients with FM (Hamilton et al., 2008; Mork & Nilsen, 2012; Theadom, Cropley, & Humphrey, 2007), it has been less studied than other clinical problems such as pain or mood disorders in FM.

The analysis of sleep in FM patients using objective measures such as polysomnography (PSG) has revealed alterations in sleep architecture, microstructure and continuity [i.e., a decrease in total sleep time (TST), delayed sleep onset, higher REM sleep latency (REML), lower sleep efficiency (SE), greater sleep fragmentation, lower percentage of deep sleep and an overlap between alpha and delta activity during Stage 3 and Stage 4 sleep] as compared to control subjects. Such alterations have shown significant relationships with clinical consequences of FM (e.g., self-reports of unrefreshing sleep, lower pain thresholds, higher fatigue, sleepiness, emotional distress and cognitive impairment) (Moldofsky, 2008; Prados & Miró, 2012). Although these findings regarding relationships between PSG parameters and self-reported clinical complaints are very valuable, most studies on FM have failed to include appropriate self-reported psychometric instruments and have been conducted with very small samples. Moreover, such studies are typically cross-sectional,

so it is not possible to infer any causal relationships between such sleep abnormalities and the remaining clinical problems reported by patients with FM.

Two-way relationships between sleep and pain have been studied more thoroughly in other chronic pain conditions (Lautenbacher, Kundermann, & Krieg, 2006; Smith & Haythornthwaite, 2004) but very few studies have explored such relationships in FM. For example, Affleck, Urrows, Tennen, Higgins, and Abeles (1996) reported that poorer sleep the night before predicted increased pain severity the following day in a group of 50 FM patients. In a prospective study, Bigatti et al. (2008) similarly reported that poor sleep quality preceded high pain intensity at baseline and one-year follow-up in FM patients. Cross-sectional studies have described sleep as an independent predictor in addition to pain or a mediating factor in the complex relationship between pain and various manifestations of FM such as fatigue, depression, anxiety or altered daily functioning. Along the same lines, Theadom et al. (2007) found that sleep quality predicted levels of fatigue, social functioning and pain in a sample of 101 FM patients. After performing hierarchical multiple regression analyses, Nicassio, Moxham, Schuman, and Gevirtz (2002) described sleep quality as a mediator in the relationship between pain and fatigue in a group of 105 FM patients. In agreement with this mediating role of sleep, Hamilton, Catley, and Karlson (2007) reported that restorative sleep was a moderator in the affective response to stress and pain in FM patients. In addition, Miró et al. observed that the relationship between pain intensity and emotional distress (including anxiety and depression) was mediated by pain self-efficacy and sleep quality in a sample of 104 FM women (Miró, Martínez, Sánchez, Prados, & Medina, 2011).

Sleep problems and pain are somatic symptoms that typically co-occur in central sensitivity syndromes (Yunus, 2007) such as FM. It is therefore highly important to clarify the influence of these clinical manifestations on the psychological status of FM patients. In line with the wealth of evidence supporting the modulating role of cognitive-affective factors in

FM (Brand, Gerber, Pühse, & Holsboer-Trachsler, 2010), MacDonald, Linton, and Jansson-Fröjmark (2010) have underscored in chronic pain conditions the existence of common cognitive-behavioral phenomena (i.e., symptom-related fear, catastrophizing thoughts, avoidance behaviors, inappropriate coping strategies, depressed mood or anxiety) that play an important role in the relationships between pain and sleep; such phenomena constitute synergistic and interacting factors that contribute to patients' general dysfunction and cognitive vulnerability for coping with threat due to adverse symptoms. Cognitive-behavioral therapy (CBT) is a first-choice treatment in FM according to several evidence-based guidelines (Häuser, Thieme, & Turk, 2010). Considering the above-mentioned cognitive-behavioral commonalities in the relationships between pain and sleep (MacDonald et al., 2010), FM patients could be potential beneficiaries of a CBT targeting both sleep problems and pain. A heuristic model considering commonalities and interactions between sleep and pain seems to be indirectly confirmed by clinical research, given the meaningful results obtained by Tang, Goodchild, & Salkovskis (2012). In a recent pilot randomized clinical trial, these authors applied a brief hybrid therapy targeting both pain and insomnia to a sample of 20 chronic pain patients. Patients who received this combined cognitive-behavioral therapy (CBT-C) showed significant and lasting clinical improvements in sleep, fatigue, depression and pain interference. Similarly, a randomized clinical trial conducted by Pigeon et al. (2012) with 21 chronic pain patients suffering from insomnia showed that both a CBT-C intervention and a cognitive-behavioral therapy targeting insomnia (CBT-I) were better at decreasing insomnia severity and fatigue than a cognitive-behavioral therapy targeting pain (CBT-P).

Although CBT has generally shown small to moderate effects on pain, functional impact and psychological variables in several pain chronic syndromes (Williams, Eccleston, & Morley, 2012), very little is known about sleep improvements after undergoing conventional CBT (focused on pain) (Tang, 2009). Moreover, most clinical trials of CBT in

FM patients have involved conventional CBT, which mainly targets pain and related psychological factors; very few clinical trials of CBT have targeted insomnia. The components of both CBT modalities are relatively different, although there is some overlapping in their content and working principles. Furthermore, recent systematic reviews have drawn general conclusions about the efficacy of CBT in FM neglecting the considerable differences between the clinical targets of CBT-P and CBT-I. With this in mind, various conclusions have been reported concerning the effectiveness of CBT in FM patients. For example, Glombiewski et al. (2010) highlighted that, compared to other therapies, CBT and relaxation/biofeedback treatment were the best treatments for reducing pain in the short term and decreasing sleep problems. By contrast, Bernardy, Füber, Köllner, & Häuser (2010) reported that CBT only led to improvements in pain self-efficacy and depressed mood. It should be noted that the reviews conducted by Glombiewski and Bernardy revealed methodological differences between the studies analyzed, poor methodological quality in many studies and clinical trials conducted with small samples. Because of this, further research is warranted to better define therapeutic achievements in this type of psychological treatment in FM patients. In addition, the very few clinical trials assessing sleep after conventional CBT in FM patients have used inappropriate psychometric instruments. Importantly, objective measures of sleep parameters have not been used to explore the efficacy of conventional CBT (focused on pain) at improving sleep (Bernardy et al., 2010).

As regards CBT-I, only nine clinical trials have analyzed the efficacy of this therapy in patients with chronic pain; four of such trials were conducted with FM patients (Currie, Wilson, Pontefract, & DeLaplante, 2000; Edinger, Wohlgemuth, Krystal, & Rice, 2005; Jungquist et al., 2010; Martínez et al., 2013; Miró, Lupiáñez, et al., 2011; Pigeon et al., 2012; Sánchez et al., 2012; Tang et al., 2012; Vitiello, Rybarczyk, Von Korff, & Stepanski, 2009). CBT-I delivered to FM patients has shown encouraging improvements in several clinical

features. Edinger et al. (2005) found that FM patients (n = 18) who received CBT-I exhibited significantly greater improvements in insomnia-related outcomes compared to patients who received sleep hygiene advice (SH) (n = 18) and usual care (UC) (n = 11). Specifically, 43% of patients in the CBT-I group, 7% in the SH group and 0% in the UC group met the improvement criteria established in this clinical trial concerning TST, total wake time and SE. In addition, participants in the CBT-I and SH groups showed greater benefits compared to those in the UC group in self-reported insomnia, well-being and mood. Similarly, Miró et al. observed significantly greater improvements in patients who received CBT-I compared to those that received SH in subjective sleep parameters, cognitive performance and self-reported measures of sleep quality, functional impact, mood and distorted thoughts about pain. In a study, Miró, Lupiáñez, et al. (2011) reported a significant improvement in alertness and executive functioning in FM women who received CBT-I (n = 20) compared to those who received SH (n = 20). The better cognitive performance observed in the CBT-I group was associated with benefits in self-reported sleep quality. In addition, Sánchez et al. (2012) conducted a study using PSG that revealed that CBT-I was better than SH at improving sleep quality parameters such as SE and architecture-related variables. In a recent study conducted with a sample of 59 females with FM, Martínez et al. (2013) concluded that patients who received CBT-I (n = 30) showed greater improvements in several sleep variables measured with the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) than those who received SH (n = 29). The CBT-I group also obtained better scores in daily functioning, psychological well-being, pain catastrophizing, anxiety and depression.

In developing the present study, we took into account the following facts: the efficacy of conventional CBT at reducing pain is not well established, the few studies in which CBT-I has been delivered to FM patients have yielded promising results, and new hybrid CBT has shown meaningful benefits for patients with chronic pain suffering from insomnia. As a

result, the aim of the present study was to compare the efficacy of CBT-P and CBT-C with regard to sleep disturbances and other clinical manifestations in FM patients. We developed the following hypotheses: (1) CBT-P and CBT-C will lead to significant clinical improvements in PSG parameters and self-reported sleep quality, pain, fatigue, functional impact, depressed and anxious mood, pain-related anxiety and catastrophizing thoughts; and (2) CBT-C will be more effective than CBT-P in improving the aforementioned clinical symptoms and sleep quality measured with questionnaires and PSG.

Materials and methods

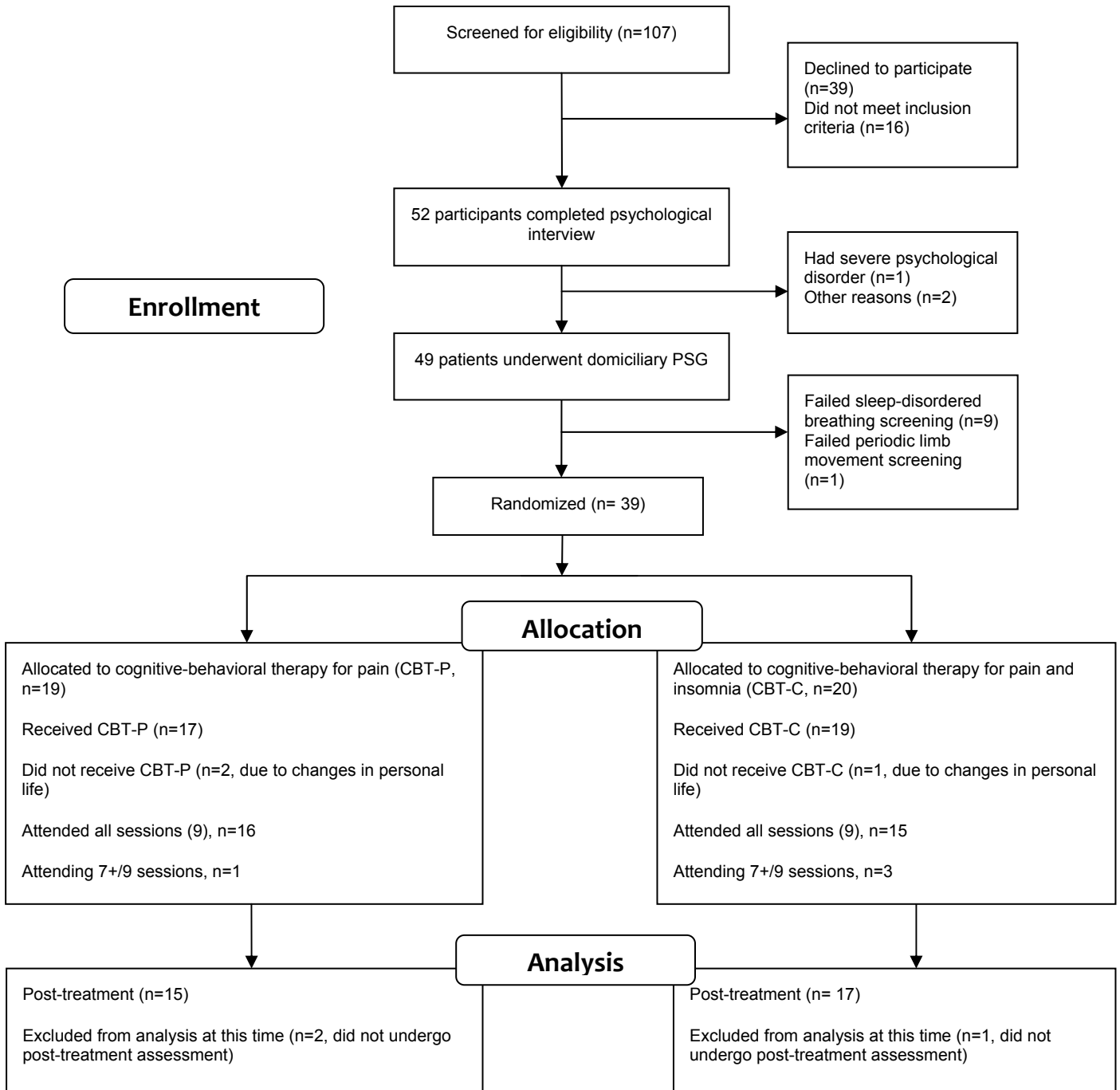
Participants and procedure

We used an individually randomized two-group parallel trial design. Women with FM aged between 24 and 62 years were recruited from the Rheumatology Service and Pain Unit of Virgen de las Nieves University Hospital and from AGRAFIM (an FM association), both in Granada, Spain. Selected patients were referred to the Clinical Psychology Unit of the University of Granada, where the clinical assessment and treatment took place. Patients were eligible for participation if they met the following inclusion criteria: (1) having been diagnosed with FM according to the 1990 ACR criteria (Wolfe et al., 1990); (2) having significant self-reported insomnia according to well-established diagnostic criteria ('American Psychiatric association', 2000); (3) regularly following a medication regimen for at least one month before and throughout the study. Exclusion criteria were: (1) being pregnant; (2) having major medical conditions (e.g., inflammatory rheumatic diseases, uncontrolled endocrine disorders, cancer) including a clinical history of significant head injury or neurological disorder; (3) having a severe psychopathology such as a major depressive disorder or other major Axis I diagnoses (American Psychiatric Association, 2000); (4) suffering from other sleep disorders that better explained insomnia (e.g., having an apnea-

hypopnea index of 15 or more, having a periodic limb movement-related arousal index of 15 or more, or other previously diagnosed significant sleep disorders); (5) having severe dependence on hypnotic drugs; (6) being enrolled in another physical or psychological treatment during the study period.

One hundred and seven candidates (FM women) who had received health care in the Rheumatology Service and Pain Unit of Virgen de las Nieves University Hospital in the past two years and current active members of a local FM association were screened for eligibility via a brief telephone survey conducted by a psychologist. Eligible participants (52 FM women) underwent a medical examination by a rheumatologist and a psychological assessment by a psychologist in two sessions. Session 1 focused on a physical examination and collection of data on socio-demographic characteristics, onset and time course of symptoms, history of current insomnia and FM, past medical history, drug intake and psychological status. Three participants were ruled out during the interview because they did not meet the eligibility criteria for the study. After the interview, the remaining 49 FM women were given a set of questionnaires to be completed at home in one week. They received detailed instructions to complete the questionnaires and a psychologist was available over the telephone to answer any questions about completing the self-reported measures. Session 2 was devoted to completing additional data about clinical and psychological features and collecting the self-reported measures. FM participants who met the inclusion criteria and had undergone the evaluation sessions ($n = 49$) were enrolled in a home PSG in the following week. Considering the inclusion criteria in the PSG analysis, 39 eligible participants were blindly randomized (1:1) to either the CBT-P ($n = 19$) or the CBT-C ($n = 20$) group using a computerized number generator. Of the 39 randomized participants, 15 in the CBT-P group and 17 in the CBT-C group completed the treatment and post-therapy assessment and were included in the analyses (see the participant flow diagram in Figure 1).

Figure 1. CONSORT flow diagram



This study was approved by the University of Granada Ethics Committee. All participants signed informed consent before engaging in the research protocol.

Measures

Baseline and post-treatment assessments were performed between one and two weeks before and after therapy, respectively. The PSG was only conducted once the self-reported measures had been completed at both assessment times. The main outcome measures were sleep and pain-related measures (i.e., PSG parameters, self-reported sleep quality and pain related variables), while daily functioning, depression and anxiety were secondary outcome measures.

Self-reported measures

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI; Buysse, Reynolds, Monk, Berman, & Kupfer, 1989)

This instrument comprises 19 items that assess seven dimensions of sleep quality: subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleeping medication, and daytime dysfunction. Scores of these seven components are added to obtain a global score ranging from 0 to 21. Higher scores in this global measure indicate worse sleep quality. The PSQI has shown acceptable internal consistency (ranging between 0.67 and 0.81), sensitivity and specificity in the Spanish general population (Royuela & Macías, 1997).

Short-form McGill Pain Questionnaire (MPQ; Melzack, 1987)

This instrument assesses several dimensions of pain experience using 15 sensory and affective verbal pain descriptors, a current pain index, and a visual analogue scale (VAS) to evaluate pain intensity during the previous week (ranging from 1 = no pain to 10 = extreme pain). Several studies have reported that this questionnaire has adequate psychometric

properties (Lázaro et al., 2001) for use in the Spanish-speaking population. The current pain index and the VAS were used in this study.

Pain Anxiety Symptoms Scale (PASS-20; McCracken & Dhingra, 2002)

The PASS-20 assesses the following four components of pain-related anxiety: fear of pain, cognitive anxiety, escape/avoidance behavior, and physiological symptoms of anxiety. The items of the PASS-20 range from 0 (never) to 5 (always) on a 6-point Likert scale. This instrument has shown good psychometric properties in the clinical population (Coons, Hadjistavropoulos, & Asmundson, 2004). In this study we used an ad hoc Spanish adaptation of the PASS-20 for patients with FM developed by our team (Sánchez, Martínez, Miró, & Medina, 2011). The adaptation showed good reliability (internal consistency = .88).

Pain Catastrophizing Scale (PCS; Sullivan, Bishop, & Pivik, 1995)

The PCS is a self-administered instrument composed of 13 items clustered into three dimensions: rumination, magnification and helplessness associated to pain. It is responded on a 5-point Likert scale ranging from 0 to 4. In the FM population, the Spanish version of the PCS has shown the same three-factor structure as the original English version, with good internal consistency (.79) and test-retest reliability (.84) (García Campayo et al., 2008).

Multidimensional Fatigue Inventory (MFI ; Fillion, Gélinas, Simard, Savard, & Gagnon, 2003; Smets, Garssen, Bonke, & De Haes, 1995)

This inventory covers aspects such as physical and mental fatigue, motivation and reduced activity using 20 items. Only the physical and mental fatigue subscales were analyzed in this study. The MFI has shown good internal consistency (0.84) and satisfactory convergent validity in a clinical population (Smets et al., 1995). It has also shown acceptable psychometric properties in the Spanish FM population (Munguía-Izquierdo et al., 2012).

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ ; Burckhardt, Clark, & Bennett, 1991)

The FIQ is a self-administered instrument composed of 10 items. Item 1 assesses functional capacity for daily living (ranging from 0 to 3). Items 2 and 3 ask patients to mark the number of days they felt well/unable to work. Items 4 through 10 are scales marked on 10 levels that rate work difficulty, pain, fatigue, morning tiredness, stiffness, anxiety, and depression. Higher scores indicate a greater impact of the syndrome on the patient. The maximum possible score is 100. The internal consistency of the FIQ showed an alpha coefficient of 0.82 in the Spanish version developed by Rivera-Redondo and González-Hernández (2004).

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS; Zigmond & Snaith, 1983)

This scale assesses anxiety and depression symptoms in general hospital outpatients. It includes 14 items clustered into anxiety and depression dimensions that are assessed on a scale from 0 to 3. This instrument has shown reliable psychometric properties, good internal consistency (0.84 for the Depression subscale, and 0.85 for the Anxiety scale) and external validity, and adequate sensitivity and specificity in a Spanish clinical population (Herrero et al., 2003).

Polysomnography

Eligible participants were enrolled in a full-night polysomnography study at home that was recorded and digitized using the SomnoScreen TM plus (SomnoMedics, Germany). Gold electrodes were placed according to the International 10-20 system for electroencephalogram (EEG) recording. Polysomnographic signals included the following EEG channels: F3-A2, F4-A1, C3- A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1, which were sampled at 128 Hz; 2 electrooculogram channels; chin and bilateral anterior tibialis surface electromyography; 2 electrocardiographic leads; nasal and oral airflow (nasal pressure and thermistor); respiratory effort of thorax and

abdomen (inductance plethysmography), body position; and finger oximetry. Two trained researchers blinded to group allocation hooked up the portable device and sensors used for PSG recording. The start and end of recordings were programmed according to each patient's sleep schedule to ensure higher ecological validity.

Sleep stages were blindly scored offline with DOMINO Software (DOMINO 2.2.0., supplied with the SomnoScreen TM plus) by a researcher trained in PSG scoring (Prados, G.) following the criteria of Rechtschaffen and Kales (Rechtschaffen & Kales, 1968), based on 30 s epochs for hypnograms. Following the 1992 criteria of the American Sleep Disorders Association Atlas Task Force (Bonnet et al., 1992), a cortical arousal was defined as a return to alpha or fast frequency that is well differentiated from the background of electroencephalographic activity and lasts more than 3s. The scoring of respiratory and movement events was based on the American Academy of Sleep Medicine Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events (Iber, Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007). The VIII.4.B scoring rule was used for the definition of hypopnea in this study.

Key sleep architectural variables derived from the PSG analyses included total time in bed (TIB, the period of time between bedtime and awakening in the morning) and total sleep time (TST, the period of time between the lights-off and lights-on markers, excluding all the wake stages), both expressed in minutes. The following variables were also analyzed and expressed as a percentage of TST: time spent in Stages 1, 2, 3 and 4 (S1, S2, S3 and S4, respectively), slow-wave sleep (SWS), non-rapid eye movement sleep (NREM), rapid eye movement sleep (REM) and light sleep, which is the sum of the percentages of S1 and S2. In addition, wake time was defined as the percentage of time spent awake from bedtime to final wake up time. We also considered the following variables in minutes: rapid eye movement sleep latency (REML) and slow-wave sleep latency (SWSL). We analyzed the following variables related to sleep continuity: SE (TST/TIB), the arousal index (AI, the number of

microarousals per hour during TST) and the stage shift index (SSI, number of sleep stage changes per hour during TIB).

Intervention protocol

Starting within one or two weeks after the baseline PSG and questionnaire assessment, participants in both therapy groups (CBT-P and CBT-C) received nine weekly sessions of therapy that lasted approximately 90 minutes each. The therapy was delivered by three female postdoctoral researchers in clinical psychology with expertise in CBT for chronic pain conditions and insomnia. Each therapist was in charge of one group in every CBT condition. Treatment integrity was ensured through the use of a specific manual for each therapy modality that included detailed information about each session. Sessions were conducted in groups of 5 to 7 participants. Self-reported measures were assessed by a psychologist who was blinded to group assignment. FM women were instructed to avoid making changes in their usual medication regimen or enrolling in other non-pharmacological interventions during the study.

CBT-P program

This therapy modality focused on psychoeducation on pain physiology, physiological deactivation, goal setting, increasing activity level and social skills, problem-solving and coping with dysfunctional beliefs and rumination related to pain, based on the pain-related fear and avoidance model (Vlaeyen & Linton, 2000). Table 1 provides a description of each session component.

CBT-C program

Participants allocated to this condition received CBT therapy that included many components of CBT-P (i.e., relaxation training, development of social skills, problem-solving

and retraining the cognitive processes that maintain chronic pain). In addition, based on the strong evidence supporting the application of CBT models to insomnia in patients with chronic pain (Tang, 2009), this intervention was designed to target the factors that perpetuate sleep problems (see Table 1), considering Harvey's cognitive model of insomnia (Harvey, 2002) and the recommendations of the American Academy of Sleep Medicine (Morgenthaler et al., 2006).

Table 1. Components of Cognitive-Behavioral Therapy for Pain and Combined Cognitive-Behavioral Therapy

	Cognitive-Behavioral Therapy for Pain	Combined Cognitive-Behavioral Therapy
Session 1	Psychoeducation about fibromyalgia and pain psychophysiology	Psychoeducation about fibromyalgia and pain psychophysiology. Basic information about sleep and factors affecting sleep quality as well as biopsychosocial consequences of sleep loss.
Session 2	Training in physiological deactivation procedures (slow breathing, passive relaxation and imagery training)	Sleep hygiene
Session 3	Emotion management (raising awareness of the bidirectional relationship between the impact of pain and emotion, training in self-instructions for coping with pain)	Sleep restriction and stimulus control therapy (Sleep diary data were used to calculate sleep efficiency and implement a personal sleep schedule for sleep restriction. Participants were trained to review their sleep schedule twice a week to assess their sleep efficiency and were supervised by the therapist in a weekly session)
Session 4	Activity pacing and scheduling (managing energy according to rest/activity cycles, setting realistic goals, scheduling pleasant activities)	Training in physiological deactivation procedures (slow breathing, passive relaxation and imagery training)
Session 5	Communication skills training	Activity pacing and scheduling (managing energy according rest/activity cycles, setting realistic goals, scheduling pleasant activities)
Session 6	Problem-solving strategies	Communication skills training and problem-solving strategies
Session 7	Cognitive therapy: Analyzing relationships between thoughts, feelings and behaviors related to pain. Identifying negative thoughts and dysfunctional beliefs, pain catastrophizing and hypervigilance and their relationships with activity avoidance and mood state.	Cognitive therapy: Analyzing relationships between thoughts, feelings and behaviors related to pain and sleep. Identifying negative thoughts and dysfunctional beliefs about pain and sleep, pain catastrophizing and hypervigilance and their relationships with activity avoidance and mood state.
Session 8	Cognitive therapy: Challenging negative thoughts and dysfunctional beliefs about pain (strategies for modifying catastrophic appraisals of pain and replacing dysfunctional beliefs with more functional ones)	Cognitive therapy: Challenging negative thoughts and dysfunctional beliefs about pain and sleep (strategies for modifying catastrophic appraisals of pain and sleep and replacing dysfunctional beliefs with more functional ones)
Session 9	Summarizing and remembering key therapy components. Maintaining therapy achievements and preventing relapses.	Summarizing and remembering key therapy components. Maintaining therapy achievements and preventing relapses.

Data analysis

Analyses were performed using the SPSS-20.0 statistical package (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Probabilities less than or equal to 0.5 were used as the level of significance. Data were summarized as the mean, standard deviation (in brackets) and percentages. Differences between both treatment groups in socio-demographic and clinical characteristics and outcome measures at baseline were compared using *t*-tests or *Chi*-square statistics. The effects of each treatment condition were analyzed by examining changes in PSG parameters and self-reported measures using within-subject pre-treatment to post-treatment separate paired *t*-tests. We also conducted unpaired *t*-tests between the CBT-P and CBT-C groups to compare the efficacy of both treatment conditions at two time points (i.e., baseline and post-treatment). Levene's test was used to determine the homogeneity of variance in independent *t*-test comparisons.

In addition, within-group and between-group effect sizes were calculated for statistical significance using Cohen's *d*. According to Cohen's guidelines, *d* .2 is a small effect, .5 is a medium effect and .8 is a large effect (Cohen, 1998).

We calculated statistically significant clinical changes across self-reported measures for each participant in order to determine therapy efficacy. We used the Reliable Change Index (RCI) based on the Jacobson-Truax method (Jacobson & Truax, 1991). Patients were classified into different categories according to the RCI: *Improvement without complete recuperation, positive change but <1*; *Somewhat positive change, higher than 1 but <1.96*; and *Very positive change, higher than 1.96*.

Results

Characteristics of participants

At baseline, the CBT-P and CBT-C groups were statistically similar in all the socio-demographic and clinical variables measured (all p 's > 0.05, see Table 2). The mean age of FM participants was 49.97 years ($SD = 7.91$) and 93.8% of participants in both groups were married or cohabited with a partner. The percentage of participants with non-compulsory secondary or higher education was 82.4% in the CBT-C group and 60% in the CBT-P group, although this difference was not statistically significant. More than half of participants in both groups had an inactive work situation (i.e., 46.7% of participants in the CBT-P group and 41.2% in the CBT-C group were employed). Concerning clinical aspects, the mean duration of FM symptoms was 11.34 years ($SD = 7.52$) in the total sample. Approximately 50% of participants in both therapy conditions were taking a stable dose of antidepressants, hypnotics and analgesics.

Table 2. Demographic and clinical features of FM participants

	Total sample	Pain CBT group	Combined CBT group	<i>p</i> value
N	32	15	17	
Age. M (SD)	49.97 (7.91)	51.23 (5.34)	49.00 (9.48)	0.44
BMI (kg/m²). M (SD)	26.99 (4.62)	27.76 (3.01)	26.36 (5.63)	0.41
Duration since diagnosis (years). M (SD)	5.92 (5.05)	4.95 (4.99)	6.82 (5.13)	0.35
Duration of symptoms (years). M (SD)	11.34 (7.52)	10.14 (7.02)	12.47 (8.03)	0.42
Married/cohabiting (%)	93.8%	100.0%	88.2%	0.16
Non-compulsory secondary or higher education (%)	71.9%	60.0%	82.4%	0.16
Currently employed	43.8%	46.7%	41.2%	0.75
Antidepressants	56.7%	64.3%	50.0%	0.42
Hypnotics	56.7%	64.3%	50.0%	0.42
Anti-inflammatory drugs	33.3%	42.9%	25.0%	0.30
Analgesics	54.8%	57.1%	52.9%	0.81

p values refer to chi-square tests for dichotomous variables and *t*-tests for continuous variables

Changes in objective sleep variables

At baseline, the CBT-P and CBT-C groups did not show any statistically significant differences regarding polysomnography variables (Table 3).

Paired *t*-tests and between-group comparisons revealed that participants who received CBT-P showed a greater and moderate to large significant increase in TIB [$t(14) = -2.75, p = 0.02, d = -0.75$; $t(30) = 3.96, p = 0.00, d = 1.50$] and TST [$t(14) = -2.79, p = 0.02, d = -0.80$; $t(30) = 2.71, p = 0.01, d = 1.02$] from pre- to post-treatment, whereas participants in the CBT-C group did not show any significant changes in either measure [TIB: $t(16) = 0.63; p = 0.54$, and TST: $t(16) = -0.41; p = 0.69$]. By contrast, only participants in the CBT-C condition exhibited a large, statistically significant improvement in SE according to within- and between-group comparisons (i.e., SE increased from $86.11 \pm 7.58\%$ to $91.14 \pm 4.70\%$, with large effect sizes [within groups: $d = -1.00, p = 0.00$; between groups: $d = -0.81, p = 0.03$]). The other two sleep variables related to sleep continuity (AI and SSI) did not show any significant differences after treatment in either group (all p 's ≥ 0.13).

As regards the variables related to the hypnogram structure, we observed a meaningful decrease in percentage of wake time in participants who received CBT-C [$13.80 \pm 7.54\%$ vs. $8.86 \pm 4.70\%$; $t(16) = 3.49; p = 0.00; d = 0.98$]. This improvement in sleep architecture was also statically significant regarding the differential effects of both interventions [$t(30) = 2.22; p = 0.03; d = 0.81$].

Significant differences between groups in sleep architecture were also found in percentage of NREM and S4. The former variable exhibited a moderate decrease from pre- to post-treatment in the CBT-P group [$72.38 \pm 8.08\%$ vs. $68.85 \pm 6.86\%$; $t(14) = 2.22; p = 0.04; d = 0.60$] and a somewhat larger significant effect between groups ($t(14) = -2.40; p = 0.02; d = -0.88$). Although changes in percentage of S4 showed a large effect size when comparing

CBT-P and CBT-C effects [$t(30) = -2.50$; $p = 0.02$; $d = -0.94$], we only observed a marginally significant within-group improvement in CBT-C participants in this restorative sleep stage [$t(16) = -1.88$]; $p = 0.08$]. Changes in deep sleep stages were not significant in the CBT-P condition (all p 's ≥ 0.33).

Light sleep significantly decreased from pre- to post-treatment in the CBT-P group [$59.24 \pm 9.66\%$ vs. $54.08 \pm 10.10\%$; $t(14) = 2.94$; $p = 0.01$; $d = 0.79$] but not in the CBT-C group. This change was due to a moderate reduction of Stage 2 sleep [$51.26 \pm 10.48\%$ vs. $43.94 \pm 9.58\%$; $p = 0.02$]. We only observed a marginally significant change in this parameter across treatment conditions [$t(30) = -1.79$; $p = 0.08$].

As shown on Table 3, latencies in SWS and REM onset exhibited a moderate reduction in the CBT-C condition [SWSL: 52.10 ± 19.28 min vs. 37.02 ± 18.11 ; $t(16) = 2.84$; $p = 0.01$; $d = 0.71$ and REML: 156.67 ± 74.61 min vs. 120.28 ± 69.31 ; $t(16) = 2.40$; $p = 0.03$; $d = 0.62$]. This improvement in sleep architecture was also observed in the CBT-P group, although it did not reach statistical significance. In addition, changes in both variables were not significantly different between both therapy conditions ($p \geq 0.14$ for both variables).

Table 3 Changes in PSG parameters in the treatments groups

	CBT-P (n=15)						CBT-C (n=17)						CBT-P vs. CBT-C		
	Post-therapy			Post-therapy			Baseline			Baseline			Group effect(<i>t</i>)	<i>p</i>	<i>d</i>
	[M (SD)]	<i>t</i>	<i>p</i>	[M (SD)]	<i>t</i>	<i>p</i>	[M (SD)]	<i>t</i>	<i>p</i>	[M (SD)]	<i>t</i>	<i>p</i>			
TIB (min)	428.60 (43.96)	466.35 (29.02)	-2.75	.02	-.75	411.38 (52.34)	398.72 (60.95)	.63	.54	.97	.34	.00	3.96	.00	1.50
TST(min)	369.90 (47.32)	402.65 (27.56)	-2.79	.02	-.80	354.66 (57.32)	362.37 (51.60)	-.41	.69	.79	.44	.01	2.71	.01	1.02
SE (%)	86.40 (8.11)	86.56 (6.54)	-.06	.95		86.11 (7.58)	91.14 (4.70)	-3.56	.00	.10	.92	.03	-2.22	.03	-.81
AI(#/h)	12.38 (3.12)	14.34 (4.55)	-1.64	.13		12.34 (6.95)	13.42 (7.20)	-.70	.50	.02	.99	.69	.41	.69	
SSI (#/h)	11.69 (4.25)	13.05 (4.96)	-.94	.37		12.23 (5.73)	12.45 (3.16)	-.16	.88	-.29	.78	.69	.40	.69	
% Wake time	13.56 (8.12)	13.44 (6.54)	.05	.96		13.80 (7.54)	8.86 (4.70)	3.49	.00	.98	.93	.03	2.22	.03	.81
% NREM	72.38 (8.08)	68.85 (6.86)	2.22	.04	.60	72.08 (9.07)	74.96 (7.02)	-1.42	.18	.09	.93	.02	-2.40	.02	-.88
% REM	14.02 (6.60)	17.70 (6.51)	-1.63	.13		14.03 (4.28)	16.17 (7.29)	-1.15	.27	-.01	1.00	.55	.60	.55	
% Light sleep	59.24 (9.66)	54.08 (10.10)	2.94	.01	.79	56.61 (10.68)	57.14 (9.16)	-.20	.85	.71	.49	.39	-.87	.39	
% Stage 1	7.99 (2.46)	10.14 (8.95)	-.92	.38		7.22 (3.81)	7.66 (3.55)	-.51	.62	.64	.52	.32	1.02	.32	
% Stage 2	51.26 (10.48)	43.94 (9.58)	2.67	.02	.72	49.38 (11.12)	49.48 (7.29)	-.04	.97	.47	.64	.08	-1.79	.08	
% Stage 3	9.81 (6.21)	10.37 (6.30)	-.31	.76		8.81 (4.56)	9.00 (3.06)	-.13	.90	.51	.62	.47	.74	.47	

Table 3 Changes in PSG parameters in the treatments groups

	CBT-P (n=15)					CBT-C (n=17)					CBT-P vs. CBT-C					
	Baseline		Post-therapy		<i>t</i>	Baseline		Post-therapy		<i>t</i>	Baseline(<i>t</i>)		Group effect(<i>t</i>)		<i>p</i>	<i>d</i>
	[M (SD)]	[M (SD)]	[M (SD)]	[M (SD)]		[M (SD)]	[M (SD)]	[M (SD)]	[M (SD)]		<i>p</i>	<i>d</i>	<i>p</i>	<i>d</i>		
% Stage 4	3.32 (5.25)	4.40 (3.78)	-0.65	.52	6.66 (5.12)	8.82 (5.58)	-1.88	.08	-1.76	.09	-2.50	.02	-.94			
% SWS	13.13 (7.49)	14.77 (7.15)	-1.01	.33	15.47 (6.66)	17.82 (5.32)	-1.47	.16	-.91	.37	-1.34	.19				
SWSL (min)	53.77 (22.19)	49.23 (24.94)	.47	.65	52.10 (19.28)	37.02 (18.11)	2.84	.01	.71	.83	1.53	.14				
REML (min)	162.46 (72.01)	151.25 (84.20)	.49	.63	156.67 (74.61)	120.28 (69.31)	2.40	.03	.62	.90	1.09	.28				

AI: arousal index; CBT-C: combined cognitive-behavioral therapy; CBT-P: cognitive-behavioral targeting pain; Light sleep: percentage of time in Stages 1 and 2; NREM: non-rapid eye movement sleep; REM: rapid eye movement sleep; REML: REM sleep latency; SE: sleep efficiency; SSI: stage shift index; SWSL: slow-wave sleep latency; SWS: slow-wave sleep (percentage of time in Stages 3 and 4); TIB: total time in bed; TST: total sleep time; Wake time: percentage of time spent awake from bedtime to final wake up time *d*, within- and between-group effect sizes (Cohen's *d*); *p*, significance levels for pre- to post-treatment in paired and independent *t*-tests; *t*, *t*-Student values for pre- to post-treatment in paired and independent *t*-tests

Changes in self-reported measures

As shown on Table 4, regarding perceived sleep quality, the CBT-C group showed a small but significant decrease in the PSQI score [$15.56 \pm 4.05\%$ vs. $13.18 \pm 4.60\%$; $t(16) = 2.27$; $p = 0.04$; $d = 0.57$]. By contrast, this improvement in self-reported sleep quality was not observed in the CBT-P group [$t(14) = -0.15$; $p = 0.88$]; moreover, we found no significant differences as a function of the treatment condition [$t(30) = 0.70$; $p = 0.49$].

Regarding self-reported measures, we found no significant changes in pain- or fatigue-related variables in paired t -test or between-group comparisons (all p 's ≥ 0.26). However, participants in the CBT-P condition exhibited a moderate improvement in daily functioning [$t(14) = 2.14$; $p = 0.05$; $d = 0.61$]. We did not observe this effect between groups from pre- to post-treatment or in within-group comparisons in the CBT-C condition ($p = 0.78$ and $p = 0.12$, respectively).

Concerning pain-related fear and catastrophizing thoughts about pain, CBT-P and CBT-C led to significant baseline to post-treatment improvements. In the former treatment condition, a large effect size was observed in the reduction of PCS scores [$24.93 \pm 12.33\%$ vs. $19.07 \pm 11.59\%$; $t(14) = 3.72$; $p = 0.00$; $d = 1.00$]. Scores on the PASS-20 also exhibited decreasing rates, although with marginal statistical significance [$t(14) = 2.04$; $p = 0.06$]. As regards the CBT-C condition, we found large effect sizes regarding improvements in these two variables [PASS-20: 50.88 ± 19.24 vs. 37.59 ± 17.16 ; $t(16) = 4.04$; $p = 0.00$; $d = 0.99$ and PCS: 25.41 ± 10.54 vs. 19.00 ± 10.69 ; $t(16) = 2.88$; $p = 0.01$; $d = 0.68$]. We did not find any significant between-group differences in improvement rates between CBT-P and CBT-C groups in pain-related fear or catastrophizing thoughts ($p = 0.97$ and $p = 0.99$, respectively).

Paired t -tests did not show any significant effects regarding mood state variables measured with the HADS; yet, a marginal trend toward improvement was observed in group treatment comparisons regarding depression status. Specifically, participants in the CBT-C

condition exhibited a greater decrease in this variable than participants in the CBT-P group [$t(30) = 1.84; p = 0.08$].

We analyzed statically reliable changes between self-reported measures that showed statistically significant improvements. The analysis of clinical significance in the CBT-C group revealed that 37.4% of participants experienced significant clinical improvements in perceived sleep quality compared to 35.7% of participants in the CBT-P condition. Concerning pain-related measures, 42.9% and 50% of participants in the CBT-P condition showed a significant clinical improvement in scores regarding pain-related fear (PASS-20) and catastrophizing thoughts (PCS), respectively; results of the PASS-20 and PCS in the CBT-C modality revealed that 47% and 53% of FM women showed a clinically reliable improvement in their scores after treatment. In addition, 50% of participants in the CBT-P group showed a reliable improvement from baseline to post-treatment in daily functioning, compared to 47% in the CBT-C group.

Table 4. Changes in self-reported measures in the treatment groups

	CBT-P (n=15)					CBT-C (n=17)					CBT-P vs. CBT-C						
	Post-therapy		<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	Baseline		Post-therapy		<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	Baseline(<i>t</i>)	<i>p</i>	Group effect(<i>t</i>)	<i>p</i>	<i>d</i>
	[M (SD)]	[M (SD)]				[M (SD)]	[M (SD)]										
PSQI-Sleep quality	14.13 (3.60)	14.29 (4.14)	-1.5	.88		15.56 (4.05)	13.18 (4.60)	2.27	.04	0.57		-1.04	.31	.70	.49		
MPQ-Current pain	2.75 (.62)	2.67 (.78)	.69	.51		2.53 (.51)	2.41 (.87)	.57	.58			1.04	.31	.83	.42		
MPQ-Pain in past week	8.04 (1.08)	7.75 (1.82)	1.19	.26		7.56 (1.35)	7.26 (1.86)	.43	.68			1.05	.30	.70	.49		
PASS-20-Pain anxiety	43.93 (18.01)	37.86 (22.80)	2.04	.06		50.88 (19.24)	37.59 (17.16)	4.04	.00	0.99		-1.05	.30	.04	.97		
PCS-Pain catastrophizing	24.93 (12.33)	19.07 (11.59)	3.72	.00	1.00	25.41 (10.54)	19.00 (10.69)	2.88	.01	0.68		-1.12	.91	.02	.99		
MFI-Physical fatigue	4.00 (1.01)	4.02 (.87)	-1.11	.91		4.12 (.78)	4.15 (.74)	.00	1.00			-0.34	.73	-0.44	.66		
MFI-Mental fatigue	3.96 (.58)	3.64 (.80)	.94	.37		3.63 (.99)	3.37 (.97)	.87	.40			1.05	.30	.83	.41		
FIQ-Daily functioning	64.50 (9.44)	57.58 (14.08)	2.14	.05	0.61	60.86 (11.97)	56.01 (15.79)	1.65	.12			.95	.35	.29	.78		
HADS-Depression	11.80 (3.99)	10.71 (3.36)	.40	.69		9.24 (5.08)	8.00 (4.82)	1.57	.13			1.57	.13	1.84	.08		
HADS-Anxiety	11.93 (4.17)	11.21 (3.95)	.65	.53		11.35 (5.22)	11.29 (5.51)	0.76	.94			.34	.73	-0.05	.96		

FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; MPQ: McGill Pain Questionnaire; PASS-20: Pain anxiety scale; PCS: Pain catastrophizing scale; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

d, within- and between-group effect sizes (Cohen's *d*); *p*, significance levels for pre- to post-treatment in paired and independent *t*-tests; *t*, *t*-Student values for pre- to post-treatment in paired and independent *t*-tests

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to compare the efficacy of a hybrid CBT focused on pain and insomnia with that of conventional CBT (focused mainly on pain) in FM patients. In support of our hypothesis, we observed that CBT-C improved sleep quality across PSG parameters (i.e., SE, reduced wake time, increased S4, lower REM and SWS latencies) and self-reported sleep quality measured with the PSQI. In the CBT-P condition, a moderate decrease of light sleep was associated with a significant increase of TST and TIB. By contrast, the CBT-P treatment did not show any effect on SE or perceived sleep quality. Only an increase in TST and TIB in the CBT-P group ($d = 1.02$ and $d = 1.50$, respectively) and an increase in SE ($d = 0.81$) and a decrease in wake time ($d = 0.81$) in CBT-C participants exhibited significant and moderate to large effect sizes between and within groups (d ranged from 0.75 to 1.00). The improvements in SE and reduction in wake time and sleep latencies in CBT-C participants suggest that sleep restriction and stimulus control therapy enhanced sleep homeostasis by preventing patients from devoting too much time to trying to sleep and led to more restful sleep. FM participants in the CBT-C group also reported better perceived sleep quality ($d = 0.57$) from pre- to post-treatment, in line with the abovementioned improvements in objective sleep measures (e.g., an increase in the percentage of time in S4, which has been associated with more restorative sleep) (Lentz, Landis, Rothermel, & Shaver, 1999).

The fact that the comparison group in this study received CBT-P therapy may hamper comparisons with results of other clinical trials targeting insomnia in chronic patients (including FM patients) in which the control condition was sleep hygiene (SH) or usual care (UC). Taking this into account, our results regarding objective sleep measures in the CBT-C group showed similarities to those of studies in which FM patients received CBT-I. For example, after applying CBT-I vs. SH and UC in 47 FM patients, Edinger et al. (2005) observed improvements in sleep log data in CBT-I participants compared to UC participants

(i.e., better SE and a reduction in total wake time and sleep onset latency). Nevertheless, these improvements, observed as a main effect of group, were not associated with simultaneous actigraphy-related outcome measures, except for the significant decrease in sleep latency. These results of Edinger's study are in line with discrepancies between actigraphy and sleep logs reported in previous studies. In fact, Morin recommended actigraphy only as a complementary measure of treatment outcome (Morin, 2003) with regard to sleep diaries or PSG. The improvements in sleep quality measured with the PSQI in CBT-C participants in our study are in line with two recent clinical trials conducted in FM patients with insomnia. Specifically, Miró, Lupiáñez, et al. (2011) observed a large effect size in improvement of sleep quality measured by the PSQI in a sample of 20 FM patients after receiving CBT-I; by contrast, participants in the SH group did not show any significant changes in this variable. In another study, Martínez et al. (2013) reported that FM women who received CBT-I showed significant improvements at post-treatment in several sleep variables measured by the PSQI. Considering sleep improvement criteria for significant clinical changes, such authors reported increases in SE and TST and a reduction in total wake time that amounted to 36.7%, 33% and 33%, respectively (vs. 18.5%, 25% and 7.4%, in the parallel SH group, respectively).

In addition, Sánchez et al. (2012) measured PSG parameters in a clinical trial in which 26 FM women received CBT-I vs. SH. Within-group comparisons revealed that participants in the CBT-I condition exhibited a significant and favorable increase in SE, S3 and S4 sleep and improvements related to reduction in TIB, S1 sleep and wake time. Yet, these changes were only partially observed in between-group comparisons, so only S1 reduction and S4 increase were main group effects. In the present study, comparing CBT-C versus CBT-P, we found similar improvements in SE, wake time and deep sleep. Within-group comparisons revealed that participants in the CBT-C group obtained benefits in SE and a marginal improvement that was close to significance in S4 sleep, as well as a reduction in the

percentage of wake time. In contrast with CBT-I in the study conducted by Sánchez, all the gains shown by patients in the CBT-C group in our study persisted after between-group comparisons, showing an even larger effect size in S4. In that study, CBT-I participants did not show any changes like those we found regarding SWSL and REML in CBT-C participants, even though these improvements were not observed as a group effect.

It can be suggested that, in the present study, CBT-C showed more consistent achievements regarding the sleep restriction principle, resulting in better results in SE, wake time, SWSL and REML. In the study conducted by Sánchez, however, CBT-I seemed to promote deep sleep. This difference may have been due to methodological differences between these two studies and significant changes after treatment in sleep variables in the CBT-P group in our study. This makes it difficult to draw more specific conclusions about the comparative efficacy of CBT-C and CBT-I in these two studies, taking into account that both therapy modalities promoted considerable benefits in sleep among FM patients. In addition, it is not possible to make comparisons regarding self-reported measures because such instruments were not used in the study conducted by Sánchez.

Our results regarding sleep-related outcome measures fit well with two recent clinical trials conducted in a chronic pain population with comorbid insomnia. Tang et al. (2012) individually delivered a hybrid CBT targeting insomnia and pain-related interference in a sample of 10 patients with insomnia and chronic pain. Compared to the control group, the combined treatment group showed significant and positive changes in insomnia symptoms. Within-group effect sizes in sleep log measures were as follows: increase in SE ($d = -2.09$) and TST ($d = -0.27$) and reduction in sleep onset latency ($d = 1.54$) and wake after sleep onset ($d = 1.44$). Pigeon et al. (2012) conducted a pilot clinical trial with 21 chronic pain patients with insomnia, who were randomized into four study arms: CBT for pain (CBT-P) ($n = 5$), CBT-I ($n = 6$), combined CBT-I/P ($n = 6$), or a waiting-list control condition ($n = 4$). As

regards sleep-related measures, participants in the CBT-P and control groups did not show any significant gains; by contrast, participants in the CBT-I group showed better SE (69.8 % vs. 91.5% after treatment) and a reduction in total wake time (147.9 min vs. 33.4 min after treatment) measured across sleep diary values; CBT-I/P participants also exhibited this latter improvement (82.2 min vs. 31.5 min after treatment) but failed to show a significant SE increase. This is in contrast with participants' SE gains observed in the combined CBT condition in our study and the aforementioned study by Tang et al. (2012). The differences may be due to the low statistical power of Pigeon's study because of its very small sample size (i.e., six participants in the CBT-I/P group). In that study, however, participants in both CBT-I and CBT-I/P groups outperformed those in the CBT-P group in reducing insomnia severity.

Considering the present study's outcome results in objective sleep measures and self-reported sleep quality in participants in the CBT-P and CBT-C conditions, it is not surprising to note that gains in sleep parameters from pre- to post-treatment in the CBT-P group were not associated with better PSQI scores than those of CBT-C participants in self-reported sleep quality. Participants in this latter treatment condition reduced their percentage of wake time, SWL and REML and increased their deep sleep without increasing TIB or TST. In line with these objective improvements associated with restorative sleep, SE was significantly higher after treatment, and patients in the CBT-C condition perceived their sleep as being more restorative. In addition, improvements in PSG parameters were smaller in CBT-P participants than in CBT-C participants. Although the former obtained higher TST than CBT-C participants and less light sleep from pre- to post-treatment, this improvement was associated with higher TIB and not with a significant change in SE. An increase in TIB without solid improvements in other parameters of sleep architecture can be considered as a debilitating factor in patients with insomnia, considering the working principles of sleep restriction, which

is aimed at reducing time in bed to time spent asleep in order to increase sleep pressure and consolidate sleep (Spielman, Saskin, & Thorpy, 1987).

The very few clinical control trials that have analyzed the effects of conventional CBT (focused on pain) on sleep-related outcomes in FM patients have reported mixed results concerning patients' sleep improvement (Bernardy et al., 2010; Glombiewski et al., 2010). The evidence supporting CBT targeting pain as a therapy that can also promote healthy sleep remains inconclusive. This is due to the small number of clinical trials conducted with FM patients, to methodological deficits in the design of clinical trials and to the lack of reliable sleep-related measures (Bernardy et al., 2010). Results of our study regarding CBT-P suggest that this CBT modality cannot be considered as a useful therapy for improving sleep in FM patients despite the concept that sleep and pain are reciprocally related. As a result, considering our study and previous studies in this area, much more research about CBT-P is warranted in order to elucidate the potential therapeutic gain of using pain management to relieve sleep disturbances in FM patients.

The analysis of changes in self-reported measures related to pain intensity, disability, emotional status and pain-related cognitions showed that neither pain intensity nor fatigue exhibited significant improvements after any treatment condition in this trial. Yet, functional impact significantly improved in FM patients receiving CBT-P. By contrast, only patients in the CBT-C condition showed a trend toward improvement in depression symptoms. Moreover, distorted thoughts and attitudes about pain showed meaningful improvements in pain anxiety and catastrophizing in both groups. Changes in the PASS-20 were greater in the CBT-C group as compared to the marginal trend toward improvement observed in the CBT-P group. In addition, a greater percentage of participants in the combined condition exhibited a significant clinical improvement concerning catastrophizing thoughts about pain (53% vs. 50%).

The fact that the CBT-C condition failed to promote positive and significant effects on self-reported measures of pain intensity measured by the MPQ is consistent with previous findings of randomized controlled trials that analyzed benefits in pain severity after delivering CBT-I in patients with chronic pain (Tang, 2009) and FM (Edinger et al., 2005; Martínez et al., 2013; Miró, Lupiáñez, et al., 2011). The abovementioned clinical trials in which hybrid CBT was delivered to patients with chronic pain co-occurring with insomnia did not report any significant relief of acute pain intensity either (Pigeon et al., 2012; Tang et al., 2012).

In our study, the lack of reduction of pain severity ratings after CBT-P was surprising, taking into account that this therapy condition was specifically designed to address pain-related goals. However, it should be noted that meta-analytic reviews in FM (Bernardy et al., 2010) and general chronic pain conditions (Williams et al., 2012) have not yet drawn sound conclusions about the effectiveness of CBT in the treatment of pain severity.

The absence of follow-up data on pain variables in our study did not make it possible to assess potential longer-term gains in both treatment conditions. Given that pain is central in FM, it is by definition intractable in the short term due to psychophysical and neurochemical abnormalities (Staud & Spaeth, 2008). In addition, intricate psychological factors such as dysfunctional beliefs and emotional distress, which play an important role in maintaining pain and pain modulation (Vlaeyen & Morley, 2009), may hinder a prompt resolution of clinical pain. Furthermore, assessing pain with a pressure algometer would have provided a more accurate measure of pain by testing patients' thresholds in this clinical symptom.

Despite the abovementioned results regarding pain severity, participants who received CBT-P exhibited a large reduction in pain catastrophizing thoughts ($d=1.00$) and only displayed a trend toward improvement that was close to significance ($p=0.06$) in pain-related fear. By contrast, participants in the CBT-C group achieved moderate to large effect sizes in

pain-related fear and catastrophizing thoughts about pain measured by the PASS-20 ($d = 0.99$) and the PCS ($d = 0.68$). These results are meaningful considering that the CBT-C condition included tailored CBT components based on sleep and pain management over the same number of sessions as the CBT-P condition. A plausible explanation to such results might be related to the heuristic understanding that patients with concomitant pain and sleep disturbances share similarities in the cognitive and behavioral processes that cause and fuel both clinical problems; this implies the additional risk of psychologically generalizing dysfunctional factors from one symptom to the other (MacDonald et al., 2010). Hence, the fact that both clinical problems were treated in CBT-C participants in our study might explain the significantly greater improvements in pain-related fear found in this group compared to the CBT-P group.

As regard previous research about catastrophizing appraisal and pain-related fear, the improvements observed in our study are in keeping with those obtained in FM patients who received conventional CBT. Specifically, a recent meta-analytic review (Glombiewski et al., 2010) reported a significant improvement in catastrophizing measures with small to medium pre-post effect sizes. In a clinical trial comparing CBT and operant behavioral treatments, FM patients who underwent conventional CBT experienced modest improvements in avoidance behaviors associated with pain-related fear even though the therapy did not directly focus on such behaviors (Thieme, Flor, & Turk, 2006). Concerning CBT targeting insomnia in FM patients, only Martínez et al. (2013) explored this in a recent study. These authors reported a significant decrease in pain catastrophizing from pre- to post-treatment in FM females who received CBT-I. As for hybrid treatment combining CBT focused on insomnia and sleep, Tang et al. (2012) reported encouraging treatment effects in pain-related sleep beliefs and pain catastrophizing in chronic pain patients with clinical insomnia.

The present study showed that, in women with FM in, CBT-C failed to significantly improve disability-related variables such as fatigue (mental and physical) and daily functioning measured by the FIQ. Nonetheless, such participants showed a trend toward improvement in daily functioning, considering sample mean scores from baseline to post-treatment. After treatment, participants in the CBT-P condition exhibited a significant moderate reduction in functional impact, with a clinically reliable change in 50% of patients (vs. 47% in CBT-C). Nevertheless, physical and mental fatigue did not show significant changes between participants in the CBT-P condition. The benefits in functional impact obtained by participants in the CBT-P condition are in line with previous studies that delivered this therapy in FM patients (Glombiewski et al., 2010).

Fatigue is one the most prevalent symptoms of FM patients and is closely related to dysfunctional sleep, emotional distress and functional impact (Prados & Miró, 2012). In the present study, given that that CBT-C participants showed meaningful improvements in SE and SWS (the core portion of sleep related to physical recovery), it was logical to expect significant improvements in fatigue, but this did not happen. Our findings regarding the effects of CBT-P on patient fatigue are consistent with those of a recent meta-analysis that reported the lack of evidence to consider CBT an effective therapy to treat this variable in FM (Bernardy et al., 2010).

The analysis of outcome results in disability-related variables after CBT-I is practically nonexistent in chronic pain patients with insomnia. As regards quality of life, health status and daily functioning, only three studies in which CBT-I was delivered to FM patients reported significant improvements in this type of variables. Specifically, Edinger et al. (Edinger et al., 2005) reported significant improvements in health-related status in CBT-I and SH participants as compared to UC patients; by contrast, a recent study conducted by Martínez et al. (2013) reported lasting benefits and clinical reliable changes in functional

impact (63%) after applying CBT-I in patients with comorbid FM and insomnia. Similarly to this clinical trial, Miró et al. observed a trend toward improvement in daily functioning after CBT-I treatment in 20 FM patients as compared to the SH group (Miró, Lupiáñez, et al., 2011). To date, the only two clinical trials in which hybrid CBT has been used to target sleep and pain in chronic pain patients with insomnia (Pigeon et al., 2012; Tang et al., 2012) did not specifically measure functioning-related variables, which does not make it possible to establish any direct comparisons. In addition, comparisons with abovementioned studies in which CBT-I was delivered to FM patients may be blurred because our comparison group received CBT-P and obtained significant gains in daily functioning after therapy. As regards clinical fatigue after delivering CBT for comorbid pain and insomnia, the very few clinical trials conducted have reached divergent results. Tang et al. (2012) reported greater gains in fatigue reduction after delivering hybrid CBT, whereas Pigeon et al. (2012) did not observe any significant changes in this clinical outcome result after applying a similar therapy. The discrepancies between hybrid treatments in these two studies are surprising, considering that Tang and Pigeon delivered the hybrid therapy based on similar treatment components of CBT in 4 and 10 weekly sessions, respectively. No information about the duration of each session was provided in Pigeon's study, whereas Tang et al. used two-hour sessions. In line with the findings of the study conducted by Tang et al. (2012), the clinical trial conducted by Martínez et al. (2013), who compared CBT-I with SH in FM patients, supports the relationship between CBT-I and greater improvements in participants' fatigue. It is worth mentioning that these authors delivered CBT-I in six weekly group sessions that lasted about one hour. In light of these findings, it can be suggested that CBT-I is a powerful treatment for addressing disability-related variables in FM patients. Yet, considering the scarce data available on new hybrid approaches, divergent findings and the results of the present study, future research is

needed to elucidate the potential impact of hybrid CBT on measures of improved functioning in FM patients.

As regards emotional status, depression in CBT-C patients only exhibited a marginal improvement close to significance in between-group comparisons that was accompanied by a weak improvement in the group mean from pre- to post-treatment. Concerning depression mood state, our results in this study are consistent with the positive effects obtained in randomized clinical trials in which CBT targeting sleep and pain was delivered to chronic patients with comorbid insomnia (Pigeon et al., 2012; Tang et al., 2012). By way of example, Pigeon et al. (2012) reported considerable improvements in depressed mood in adults with chronic pain and insomnia who received hybrid CBT focused on sleep and pain, although participants who received CBT-I showed similar major improvements (within-group effect size – Hedge’s g : 2.33 and 2.30, respectively). By contrast, CBT-P participants showed no significant changes in depressive symptoms in this study. Improvements in mood state have been described as one of the most robust gains in FM patients after receiving CBT, mainly focused on pain (Bernardy et al., 2010). However, the very few clinical trials in which CBT-I has been delivered to FM patients have reported mixed findings. In fact, Martínez et al. (2013) found that CBT-I promoted more favorable changes in anxiety and depression in FM patients than SH treatment. By contrast, Edinger et al. (2005) also applied CBT-I but did not find any significant improvements between this condition and SH, although patients in the CBT-I condition exhibited greater benefits in mood than those in the UC condition. Similarly to Edinger’s study, Miró, Lupiáñez, et al. (2011) did not report any significant changes in anxiety or depression.

Caution should be used when generalizing the results from this study due to of its limitations. We did not include a control group that received usual care or an attention-placebo condition, which makes it difficult to distinguish between the specific effects of each

therapy modality. Only two time points were selected for assessing FM participants (i.e., baseline and post-treatment), so this study does not provide information on the temporal resolution of the treatment effect. Moreover, although we ruled out participants with a severe dependence on psychotropic medications, the use of multiple drugs was an added complication in the study of polysomnography variables due to changes in sleep neurophysiology because of the side effects of such drugs. The small sample sizes in our study did not make it possible to analyze plausible associations in this regard. Despite this methodological bias, patients in our study can be considered to be a representative sample of the FM population, which usually uses several types of medication.

In summary, we found that a CBT intervention targeting sleep and pain clearly outperformed CBT-P regarding sleep objective measures: CBT-C participants gained higher SE, reduced their wake time and latency-related variables, and increased deep sleep. These improvements related to refreshing sleep were associated with a positive change in self-reported sleep quality in patients in the CBT-C group. As regards the other clinical symptoms, neither of the treatment groups exhibited any benefits in self-reported pain severity and fatigue, while participants in CBT-P and CBT-C condition showed a significant improvement in daily functioning and a trend toward improvement in depression, respectively. In addition, participants in both therapy conditions achieved meaningful benefits in pain-related-fear and catastrophic thoughts about pain.

The results of our study and previous encouraging findings on preliminary hybrid modalities of CBT for chronic sleep and pain problems support the need for large-scale randomized controlled trials in order to select the most powerful components of these therapies and enhance the validity of results obtained in these new CBT approaches.

Very few studies have been conducted on the effects of CBT as compared to pharmaceutical trials on polysomnography parameters. Sleep objective measures assessed by PSG may provide sound information about processes in sleep homeostasis at baseline and post-treatment in CBT. This would make it possible to refine treatment components as a function of their efficacy in improving sleep physiology and improve patient selection criteria. Since actigraphy is less expensive than PSG, its use as a proxy objective measure of sleep could be considered as a complement to sleep logs in randomized clinical trials targeting sleep outcomes. In addition, misperception of sleep duration and quality appears to be common in FM patients (Okifuji & Hare, 2011). It therefore seems essential for controlled randomized trials of CBT interventions to include objective sleep measures along with self-reported measures to better understand the psychological processes related to distorted beliefs and worries about sleep in the FM population.

References

- Affleck, G., Urrows, S., Tennen, H., Higgins, P., & Abeles, M. (1996). Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain, 68*, 363-368.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th. ed. rev.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Belt, N. K., Kronholm, E., & Kauppi, M. J. (2009). Sleep problems in fibromyalgia and rheumatoid arthritis compared with the general population. *Clinical & Experimental Rheumatology, 27*, 35-41.
- Bernardy, K., Füber, N., Köllner, V., & Häuser, W. (2010). Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome - A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Journal of Rheumatology, 37*, 1991-2005.
- Bigatti, S. M., Hernandez, A. M., Cronan, T. A., & Rand, K. L. (2008). Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: Relationship to pain and depression. *Arthritis & Rheumatism, 59*, 961-967.
- Bonnet, M., Carley, D., Carskadon, M., Easton, P., Guilleminault, C., Harper, R., et al. (1992). EEG arousals: Scoring rules and examples. A preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorder Association. *Sleep, 15*, 173-184.
- Branco, J. C., Bannwarth, B., Failde, I., Abello Carbonell, J., Blotman, F., Spaeth, M., et al. (2010). Prevalence of fibromyalgia: A survey in five European countries. *Seminars in Arthritis and Rheumatism, 39*, 448-453.

- Brand, S., Gerber, M., Pühse, U., & Holsboer-Trachsler, E. (2010). Depression, hypomania, and dysfunctional sleep-related cognitions as mediators between stress and insomnia: The best advice is not always found on the pillow! *International Journal of Stress Management, 17*, 114-134.
- Burckhardt, C. S., Clark, S. R., & Bennett, R. M. (1991). The Fibromyalgia Impact Questionnaire: Development and validation. *Journal of Rheumatology, 18*, 728-733.
- Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research, 28*, 193-213.
- Cohen, J. (1998). *Statistical power analysis for the behavior sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ:
- Coons, M. J., Hadjistavropoulos, H. D., & Asmundson, G. J. G. (2004). Factor structure and psychometric properties of the Pain Anxiety Symptoms Scale-20 in a community physiotherapy clinic sample. *European Journal of Pain, 8*, 511-516.
- Currie, S. R., Wilson, K. G., Pontefract, A. J., & DeLaplante, L. (2000). Cognitive-behavioral treatment of insomnia secondary to chronic pain. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 68*, 407-416.
- Edinger, J. D., Wohlgemuth, W. K., Krystal, A. D., & Rice, J. R. (2005). Behavioral insomnia therapy for fibromyalgia patients: A randomized clinical trial. *Archives of Internal Medicine, 165*, 2527-2535.
- Fillion, L., Gélinas, C., Simard, S., Savard, J., & Gagnon, P. (2003). Validation evidence for the French Canadian adaptation of the Multidimensional Fatigue Inventory as a measure of cancer-related fatigue. *Cancer Nursing, 26*, 143-154.

- García-Campayo, J., Rodero, B., Alda, M., Sobradie, N., Montero, J., & Moreno, S. (2008). Validation of the Spanish Version of the Pain Catastrophizing Scale in Fibromyalgia. [Validación de la Versión Española de la Escala de la Catastrofización ante el Dolor (Pain Catastrophizing Scale) en la fibromialgia]. *Medicina Clinica*, *131*, 487-492.
- Glombiewski, J. A., Sawyer, A. T., Gutermann, J., Koenig, K., Rief, W., & Hofmann, S. G. (2010). Psychological treatments for fibromyalgia: A meta-analysis. *Pain*, *151*, 280-295.
- Hamilton, N. A., Atchley, R. A., Karlson, C. W., Taylor, D., & McCurdy, D. (2012). The role of sleep and attention in the etiology and maintenance of fibromyalgia. *Cognitive Therapy and Research*, *36*, 81-93.
- Hamilton, N. A., Catley, D., & Karlson, C. (2007). Sleep and the affective response to stress and pain. *Health Psychology*, *26*, 288-295.
- Hamilton, N. A., Affleck, G., Tennen, H., Karlson, C., Luxton, D., Preacher, K. J., et al. (2008). Fibromyalgia: The role of sleep in affect and in negative event reactivity and recovery. *Health Psychology*, *27*, 490-497.
- Harvey, A. G. (2002). A cognitive model of insomnia. *Behaviour Research and Therapy*, *40*, 869-893.
- Häuser, W., Thieme, K., & Turk, D. C. (2010). Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - A systematic review. *European Journal of Pain*, *14*, 5-10.
- Herrero, M. J., Blanch, J., Peri, J. M., De Pablo, J., Pintor, L., & Bulbena, A. (2003). A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*, *25*, 277-283.

- Hoffman, D. L., & Dukes, E. M. (2008). The health status burden of people with fibromyalgia: A review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12. *International Journal of Clinical Practice, 62*, 115-126.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. (1st ed. ed.). Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
- Jacobson, N. S., & Truax, P. (1991). Clinical significance: A statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 59*, 12-19.
- Jungquist, C. R., O'Brien, C., Matteson-Rusby, S., Smith, M. T., Pigeon, W. R., Xia, Y., et al. (2010). The efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia in patients with chronic pain. *Sleep Medicine, 11*, 302-309.
- Lautenbacher, S., Kundermann, B., & Krieg, J. (2006). Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Medicine Reviews, 10*, 357-369.
- Lázaro, C., Caseras, X., Whizar-Lugo, V. M., Wenk, R., Baldioceda, F., Bernal, R., et al. (2001). Psychometric properties of a Spanish version of the McGill Pain Questionnaire in several Spanish-speaking countries. *Clinical Journal of Pain, 17*, 365-374.
- Lentz, M. J., Landis, C. A., Rothermel, J., & Shaver, J. L. (1999). Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *Journal of Rheumatology, 26*, 1586-1592.

- MacDonald, S., Linton, S. J., & Jansson-Fröjmark, M. (2010). Cognitive vulnerability in the development of concomitant pain and sleep disturbances. *British Journal of Health Psychology, 15*, 417-434.
- Martínez, M. P., Miró, E., Sánchez, A. I., Díaz-Piedra, C., Cáliz, R., Vlaeyen, J., et al. (in press). Cognitive-behavioral therapy for insomnia and sleep hygiene in fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Journal of Behavioral Medicine*.
- McCracken, L. M., & Dhingra, L. (2002). A short version of the pain anxiety symptoms scale (PASS-20): Preliminary development and validity. *Pain Research and Management, 7*, 45-50.
- Melzack, R. (1987). The Short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain, 30*, 191-197.
- Miró, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Prados, G., & Medina, A. (2011). When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality. *British Journal of Health Psychology, 16*, 799-814.
- Miró, E., Lupiáñez, J., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Díaz-Piedra, C., Guzmán, M. A., et al. (2011). Cognitive-behavioral therapy for insomnia improves attentional function in fibromyalgia syndrome: A pilot, randomized controlled trial. *Journal of Health Psychology, 16*, 770-782.
- Moldofsky, H. (2008). The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Joint, Bone, Spine, 75*, 397-402.

- Moldofsky, H. (2009). The significance of dysfunctions of the sleeping/waking brain to the pathogenesis and treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 35, 275-283.
- Morgenthaler, T., Kramer, M., Alessi, C., Friedman, L., Boehlecke, B., Brown, T., et al. (2006). Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: An update. an american academy of sleep medicine report. *Sleep*, 29, 1415-1419.
- Morin, C. M. (2003). Measuring outcomes in randomized clinical trials of insomnia treatments. *Sleep Medicine Reviews*, 7, 263-279.
- Mork, P. J., & Nilsen, T. I. L. (2012). Sleep problems and risk of fibromyalgia: Longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis and Rheumatism*, 64, 281-284.
- Munguía-Izquierdo, D., Segura-Jimenez, V., Camiletti-Moiron, D., Pulido-Martos, M., Álvarez-Gallardo, I. C., Romero, A., et al. (2012). Multidimensional Fatigue Inventory: Spanish adaptation and psychometric properties for fibromyalgia patients. The Al-Andalus Study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 30, S94-S102.
- Nicassio, P. M., Moxham, E. G., Schuman, C. E., & Gevirtz, R. N. (2002). The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain*, 100, 271-279.
- Okifuji, A., & Hare, B. D. (2011). Nightly analyses of subjective and objective (actigraphy) measures of sleep in fibromyalgia syndrome: What accounts for the discrepancy? *Clinical Journal of Pain*, 27, 289-296.

- Pigeon, W. R., Moynihan, J., Matteson-Rusby, S., Jungquist, C. R., Xia, Y., Tu, X., et al. (2012). Comparative effectiveness of CBT interventions for co-morbid chronic pain & insomnia: A pilot study. *Behaviour Research and Therapy*, 50, 685-689.
- Prados, G., & Miró, E. (2012). Fibromyalgia and sleep: A review. [Fibromialgia y sueño: Una revisión]. *Revista De Neurología*, 54, 227-240.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles: UCLA, Brain Research Institute.
- Rivera-Redondo, J., & González-Hernández, T. (2004). The Fibromyalgia Impact Questionnaire: A validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 22, 554-560.
- Royuela, A. and Macías, J.A. (1997). Propiedades clinicométricas de la Versión Castellana del Cuestionario de Pittsburgh. [Clinimetric properties of the Spanish Version of the Pittsburgh Questionnaire]. *Vigilia-Sueño*, 9, 81-94.
- Russell, I. J., & Larson, A. A. (2009). Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: A unified hypothesis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 35, 421-435.
- Sánchez, A. I., Díaz-Piedra, C., Miró, E., Martínez, M. P., Gálvez, R., & Buéla-Casal, G. (2012). Effects of cognitive-behavioral therapy for insomnia on polysomnographic parameters in fibromyalgia patients. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 12, 39-53.

- Sánchez, A. I., Pilar Martínez, M., Miró, E., & Medina, A. (2011). Predictors of the pain perception and self-efficacy for pain control in patients with fibromyalgia. *Spanish Journal of Psychology, 14*, 366-373.
- Smets, E. M. A., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. J. M. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research, 39*, 315-325.
- Smith, M. T., & Haythornthwaite, J. A. (2004). How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Medicine Reviews, 8*, 119-132.
- Spielman, A. J., Saskin, P., & Thorpy, M. J. (1987). Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep, 10*, 45-56.
- Staud, R., & Spaeth, M. (2008). Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS Spectrums, 13*, 12-17.
- Sullivan, M. J. L., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The pain catastrophizing scale: Development and validation. *Psychological Assessment, 7*, 524-532.
- Tang, N. K. Y. (2009). Cognitive-behavioral therapy for sleep abnormalities of chronic pain patients. *Current Rheumatology Reports, 11*, 451-460.
- Tang, N. K. Y., Goodchild, C. E., & Salkovskis, P. M. (2012). Hybrid cognitive-behaviour therapy for individuals with insomnia and chronic pain: A pilot randomised controlled trial. *Behaviour Research and Therapy, 50*, 814-821.

- Theadom, A., Cropley, M., & Humphrey, K. (2007). Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research, 62*, 145-151.
- Thieme, K., Flor, H., & Turk, D. C. (2006). Psychological pain treatment in fibromyalgia syndrome: Efficacy of operant behavioural and cognitive behavioural treatments. *Arthritis Research and Therapy, 8*, R121.
- Thompson, J. M., Luedtke, C. A., Oh, T. H., Shah, N. D., Long, K. H., King, S., et al. (2011). Direct medical costs in patients with fibromyalgia: Cost of illness and impact of a brief multidisciplinary treatment program. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 90*, 40-46.
- Van Houdenhove, B., & Luyten, P. (2008). Customizing treatment of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: The role of perpetuating factors. *Psychosomatics, 49*, 470-477.
- Vitiello, M. V., Rybarczyk, B., Von Korff, M., & Stepanski, E. J. (2009). Cognitive behavioral therapy for insomnia improves sleep and decreases pain in older adults with co-morbid insomnia and osteoarthritis. *Journal of Clinical Sleep Medicine, 5*, 355-362.
- Vlaeyen, J. W. S., & Linton, S. J. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: A state of the art. *Pain, 85*, 317-332.
- Vlaeyen, J. W. S., & Morley, S. (2009). Cognitive and behavioral factors in fibromyalgia: Mood, goals, and task performance. *Journal of Musculoskeletal Pain, 17*, 295-301.
- Williams, A. C., Eccleston, C., & Morley, S. (2012). Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 11*, CD007407.

- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., et al. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, *62*, 600-610.
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis and Rheumatism*, *33*, 160-172.
- Yunus, M. B. (2007). Fibromyalgia and overlapping disorders: The unifying concept of central sensitivity syndromes. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *36*, 339-356.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*, 361-370.

DISCUSIÓN

A través de cuatro estudios, la presente tesis doctoral ha analizado la influencia del sueño en relación con diversos aspectos clínicos y cognitivo-conductuales de la FM. También se ha analizado la importancia del sexo/genero como factor determinante en las manifestaciones clínicas, psicológicas de la FM, con especial atención a la homeostasis del sueño. Asimismo, se ha explorado la utilidad de un TCC combinado centrado en el sueño y el dolor simultáneamente comparado con el TCC convencional, centrado principalmente en el dolor.

El primer estudio ha integrado en una revisión teórica los aspectos más relevantes relacionados con el sueño en la FM considerando tanto aspectos biomédicos como psicológicos, y las alternativas terapéuticas desarrolladas para este síndrome. El segundo estudio está compuesto por dos investigaciones retrospectivas que han analizado las características del sueño de las mujeres con FM asociadas a las manifestaciones más importantes del cuadro clínico de la FM. Así, también se exploró la presencia de creencias disfuncionales sobre el sueño que pudieran estar asociadas al mantenimiento de los posibles problemas del sueño existentes. Se observaron diferencias significativas en todos los aspectos del sueño, dolor, fatiga, medidas afectivas, funcionamiento cotidiano y autoeficacia hacia el dolor evaluados en las pacientes con FM frente a las mujeres sanas. Además, un análisis de mediación de la relación entre el dolor y algunos de los principales síntomas de la FM ofreció evidencia del papel modulador que tienen la calidad del sueño y la autoeficacia ante el dolor en algunas de las principales manifestaciones clínicas de la FM. En cuanto a la presencia de creencias disfuncionales ante el sueño, las mujeres con FM presentaron mayor número de ellas, en comparación con las mujeres sanas, y estas creencias junto a la intensidad del dolor y la depresión parecían contribuir al deterioro de la calidad del sueño en estas pacientes. El tercer estudio se centró principalmente en evaluar las diferencias entre hombres y mujeres

utilizando cuestionarios y escalas sobre las diferentes manifestaciones clínicas de la FM: dolor, fatiga, estado emocional, impacto funcional y calidad de sueño, y además se incluyeron numerosos parámetros derivados de la PSG domiciliaria que se efectuó en todos los pacientes que participaron en este estudio, con el fin de analizar los aspectos más importantes de la arquitectura y la continuidad del sueño en estos pacientes. Esta investigación, mostró resultados muy llamativos en cuanto a la presencia de alteraciones de los parámetros relacionados con el diagnóstico de enfermedades respiratorias del sueño como la apnea del sueño, especialmente, en el caso de los hombres. Los análisis de correlación en este estudio informaron de que diferentes manifestaciones del cuadro clínico de la FM aparecían asociados de modo distinto con diferentes parámetros de la arquitectura del sueño en función del sexo. El cuarto estudio supuso el diseño y la aplicación de un tratamiento cognitivo-conductual híbrido centrado en el sueño y el dolor en mujeres con FM y que fue comparado con un segundo grupo que recibió el TCC convencional, centrado principalmente en el dolor, los resultados de esta novedosa modalidad de tratamiento en FM indicaron que además de la mejora del sueño tanto a nivel objetivo como a nivel de percepción de la calidad subjetiva de sueño, las mujeres en el grupo de TCC-C experimentaron cambios favorables en depresión y en aspectos cognitivos relacionados con la interferencia del dolor.

El primer estudio de esta tesis doctoral evidenció la escasez de investigación en los aspectos relacionados con el sueño en la FM si se compara con las publicaciones científicas relacionadas con otros aspectos clínicos como el dolor o el estado emocional en este síndrome.

Desde que en el año 1975 Moldofsky describió la FM como un síndrome de sueño no reparador (Moldofsky et al., 1975), los estudios de PSG en esta enfermedad han intentado explorar la relación entre la neurofisiología del sueño con las manifestaciones clínicas del síndrome. La compilación de investigaciones en esta revisión mostraba que los estudios

efectuados a través de PSG en la FM han desvelado la presencia de numerosas alteraciones en la continuidad, arquitectura y microestructura del sueño (Prados y Miró, 2012). Aunque la fragmentación y la alteración en la arquitectura del sueño están suficientemente acreditadas por los estudios llevados a cabo en la FM, hoy día, no se ha encontrado un patrón de la neurofisiología del sueño como signo patognomónico de la FM. Las primeras descripciones de Moldofsky et al. (1975) de la presencia en el análisis de la microestructura del sueño del denominado ritmo o actividad alfa-delta como un patrón característico en el EEG de estos pacientes durante el transcurso del sueño lento, fue posteriormente caracterizado por Roizenblatt et al. (2001) en tres subtipos. Así por ejemplo, el denominado ritmo alfa-fásico fue asociado con una peor calidad de sueño y una mayor intensidad del dolor. No obstante, hoy día este patrón del EEG no se considera como un biomarcador de la FM, ya que se ha descrito en otras patologías como el síndrome de fatiga crónica y síndromes de dolor crónico (Manu et al., 1994; Schneider-Helmert, Whitehouse, Kumar y Lijzenga, 2001) e incluso otros investigadores no han encontrado una asociación entre este ritmo y los síntomas clínicos de la FM (Carette, Oakson, Guimont y Steriade, 1995). La diferente metodología en la evaluación del ritmo alfa-delta (visualización directa o análisis espectral automático) así como aspectos relacionados con la muestra y los criterios de inclusión de los pacientes con FM hace difícil establecer comparaciones entre los diferentes estudios que han analizado este ritmo. Los nuevos avances en PSG y el análisis cuantitativo a través de programas informáticos para el análisis de señales electrofisiológicas podrían verificar el significado clínico y las características diferenciales del ritmo alfa-delta de los pacientes con FM en comparación con los sujetos sanos y pacientes en otras patologías asociadas al dolor crónico y a los problemas de sueño. Al igual que el descubrimiento del ritmo alfa-delta en su día, el análisis de la variabilidad de la tasa cardiaca, que es una medida indirecta de la reactividad del sistema nervioso autónomo, ocupa hoy día el papel paradigmático de la búsqueda de un biomarcador

que acabe de otorgar, desde el punto de vista nosológico, una entidad clínica al cuadro clínico de la FM, y así sea reconocida como una verdadera enfermedad por el sector más mecanicista del mundo médico (Ehrlich, 2003). El comportamiento de este parámetro durante el sueño se ha propuesto, recientemente, como un posible biomarcador en la FM (Lerma et al., 2011). El estudio del sistema autónomo en la FM por Martínez-Lavin ha mostrado la existencia de un incremento anormal de la actividad del sistema nervioso autónomo simpático y una menor complejidad en la función parasimpática del sueño, esta disfuncionalidad en el sistema nervioso autónomo podría ser la causa de la fragmentación del sueño y las manifestaciones clínicas como el dolor y la fatiga en estos pacientes (Lerma et al., 2011; Martínez-Lavin y Vargas, 2009), y a nivel fisiopatológico podría ser una expresión de la alteración del sistema de respuesta al estrés propuesto en este síndrome como factor etiológico (Martínez-Lavin, 2012). No obstante, cabe destacar que existen recientes evidencias de que la alteración de la variabilidad de la tasa cardiaca en pacientes con FM podría ser solo un epifenómeno debido a una baja condición física, habitual en este tipo de pacientes (Figueroa, Kingsley, Mcmillan y Panton, 2008).

La evaluación del sueño a través de PSG ha mostrado que las quejas de estos pacientes están relacionadas con una importante alteración de la homeostasis del sueño. No obstante, el establecimiento de conclusiones definitivas al respecto está muy limitado por la escasez de estudios y el hecho de que prácticamente todos se han desarrollado de modo retrospectivo, lo que no permite establecer inferencias causales. Otro aspecto es que muchas de estas investigaciones han realizado la evaluación subjetiva del sueño y otros síntomas clínicos con instrumentos de dudosa validez psicométrica. Además, las muestras de pacientes han sido pequeñas, lo cual estaría justificado por la complejidad y el coste que supone desarrollar estos estudios con PSG (Prados y Miró, 2012).

Desde un punto de vista fenomenológico, los estudios del cuadro clínico de la FM a través de medidas subjetivas, también empiezan a dar cuenta de los procesos e interacciones entre los síntomas clínicos y psicológicos, donde se vislumbra una relación bidireccional entre el sueño y el dolor, que aún debe ser confirmada (Affleck et al., 1996), y donde distintos estudios parecen indicar que la mala calidad de sueño afecta al dolor, la fatiga, el estado de ánimo, la capacidades cognitivas y el funcionamiento cotidiano (Prados y Miró, 2012), y es capaz de ejercer un efecto modulador en la relación de otras manifestaciones clínicas de la FM; como por ejemplo hemos demostrado en una de las investigaciones de la presente tesis donde la relación entre el dolor y el estrés emocional estaba mediada por la calidad de sueño de las pacientes con FM (Miró, Martínez, Sánchez et al., 2011). Las creencias disfuncionales sobre el sueño en la FM aparecen también como factores que contribuyen junto a la depresión y el dolor al deterioro del mismo sueño (Miró, Martínez, Sánchez et al., 2012; Theadom y Cropley, 2008). El análisis de las medidas subjetivas de sueño empleadas en FM, indicó que uno de los cuestionarios más usados en el estudio del sueño en este síndrome ha sido el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh-*Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), el cual ha mostrado ser psicométricamente robusto en la evaluación de estos pacientes (Osorio, Gallinaro, Lorenzi-Filho y Lage, 2006) como también se muestra más recientemente en validaciones de este instrumento en población que padece FM en nuestro entorno (Hita-Contreras et al., 2014). No obstante, hasta hoy día no ha recibido una validación en estudios que empleen simultáneamente PSG. No obstante, cabe resaltar que los análisis de validación de este cuestionario en población que padece insomnio primario ha mostrado una alta correlación con diferentes parámetros de PSG (Backhaus, Junghanns, Broocks, Riemann y Hohagen, 2002).

En el campo de la evaluación del sueño en la FM, es importante destacar que a la hora de establecer comparaciones entre estudios hay que considerar la naturaleza de las medidas de

evaluación empleadas, es decir, si se trata de PSG, actigrafía o si los datos provienen de cuestionarios, debido a que cada uno de estos instrumentos evalúa el sueño de manera muy diferente. Así, varios estudios demuestran importantes discrepancias entre estos instrumentos (Krystal y Edinger, 2008; Lichstein et al., 2006; Taibi, Landis y Vitiello, 2013). Además, las medidas de auto-informe pueden verse afectadas por factores psicológicos que pueden alterar la percepción y satisfacción con el sueño (Edinger et al., 2000). Algunos estudios realizados en la FM ponen de manifiesto la ausencia de correlaciones entre algunas de estas medidas. Así, en un estudio llevado a cabo por Okifuji et al. (2011) se mostró la existencia de una infravaloración importante de la duración y calidad del sueño percibida en una muestra de 75 pacientes con FM cuando se comparaban las medidas simultáneas de actigrafía con medidas de autoinforme monitorizadas cada día y varias veces con agendas electrónicas adaptadas como diarios de sueño. Okifuji y sus colegas encontraron que el grado de discrepancia entre las medidas objetivas y subjetivas del sueño era equiparable en magnitud a las discrepancias observadas en pacientes con insomnio (Edinger y Fins, 1995). Del mismo modo Stuijbergen, Phillips, Carter, Morrison y Todd (2010) comprobaron en una muestra de 104 mujeres con FM que el alto porcentaje de quejas de sueño de mala calidad no correspondía con los déficits de sueño medidos a través de actigrafía en estas mujeres (tiempo total de sueño y eficiencia de sueño). Mas allá incluso de la distinción entre medidas subjetivas y objetivas, también se han observado discrepancias en las variables de sueño objetivas obtenidas por PSG y actigrafía en población clínica adulta (Taibi et al., 2013) y joven (Ward, Lentz, Kieckhefer y Landis, 2012). Así, frente a la PSG, la actigrafía debería considerarse una medida secundaria y su utilidad como medida del sueño en la FM, de momento, es cuestionable.

El conocimiento acerca de los correlatos entre medidas objetivas y subjetivas de sueño es prácticamente nulo en el campo de la FM, y las futuras investigaciones deberían solventar los numerosos interrogantes a través de la validación de los cuestionarios de sueño más

empleados en la FM como el PSQI con PSG y actigrafía. También el análisis de resultados en los ensayos clínicos que aborden los problemas del sueño en la FM debería incluir medidas de evaluación objetivas como la actigrafía, para ver cómo se comportan ante los efectos del tratamiento más allá de las percepciones subjetivas de los pacientes.

En esta revisión del estudio 1, se han recogido diferentes investigaciones que han puesto de manifiesto la existencia de patologías del sueño asociadas a la FM, donde además del insomnio, los problemas respiratorios durante el sueño, el síndrome de piernas inquietas y el movimiento periódico de piernas parecen ser los trastornos más frecuentes. La presencia de estas patologías en algunos de los pacientes con FM podrían ser la causa del sueño fragmentado debido a un exceso de microarousas asociados a eventos respiratorios, o eventos relacionados con el movimiento de las piernas (Finestone et al., 1991; Gold, 2011; Stehlik, Arvidsson y Ulfberg, 2009). A pesar de que estas alteraciones clínicas, podrían ser la causa primaria de la propia FM, la investigación relacionada con estas patologías sigue siendo escasa, y más aún en el caso de los trastornos respiratorios en los hombres con FM, donde la apnea del sueño parece ser un problema especialmente prevalente en esta población (May et al., 1993).

En esta revisión hemos analizado aquellos tratamientos empleados para la mejora del sueño en la FM, y pudimos constatar que hay muy pocas alternativas terapéuticas para esta enfermedad. En el campo de la farmacología, se han empleado algunos antidepresivos (Hauser et al., 2009), antiepilépticos (Arnold et al., 2007; Straube et al., 2010) y un tipo de hipnótico sedante, el oxibato sódico (Russell et al., 2011); no obstante, la efectividad de estos medicamentos podría ser cuestionada por sus posibles efectos secundarios y por el desconocimiento de sus efectos a largo plazo y la interacción con otros fármacos que pueden usar estos pacientes (Chalon et al., 2005; Hauser et al., 2009; Holman, 2008; Siler et al., 2011).

La mayoría de las guías internacionales para el tratamiento de la FM proponen el ejercicio aeróbico, la TCC y la terapia multicomponente como los tratamientos de primera línea en este síndrome basándose en la evidencia científica sobre su efectividad (Ablin et al., 2013; Häuser et al., 2010). A pesar de esta recomendación sobre la TCC y de los hallazgos que indican que la TCC-I ha mostrado ser claramente efectiva en la FM, parece sorprendente que desde el año 2005 cuando Edinger et al. aplicaron por primera vez esta terapia en pacientes con FM, sólo Miró y colaboradores hayan empezado desde hace unos años a desarrollar este tipo de terapia en FM. Los primeros resultados son prometedores en aspectos como la calidad de sueño tanto a nivel subjetivo como en diferentes parámetros PSG, síntomas clínicos como la fatiga, funciones cognitivas de la atención, el impacto funcional, el estado emocional y pensamientos de catastrofización hacia el dolor (Martínez et al., 2013; Miró, Lupiañez, Martínez et al., 2011; Sánchez et al., 2012).

El estudio 2 está compuesto por dos investigaciones que en conjunto tuvieron los siguientes objetivos: 1) determinar las diferencias entre mujeres con FM y mujeres sanas en cuanto a la calidad del sueño medida a través de PSQI y la presencia de creencias y actitudes distorsionadas sobre el sueño medida con la “Escala de Creencias Disfuncionales y Actitudes hacia el Sueño” (*Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale, DBAS-18*) (solo en la segunda investigación), 2) examinar si las personas con FM y las participantes sanas diferían en diferentes manifestaciones clínicas de la FM como el dolor, estado emocional (ansiedad y depresión), funcionamiento cotidiano y la expectativa de eficacia ante el dolor (solo en la primera investigación), 3) analizar las asociaciones existentes entre las distintas variables del sueño (calidad de sueño y creencias/actitudes distorsionadas sobre el sueño), el dolor, el estado emocional, la autoeficacia ante el dolor y el funcionamiento cotidiano; 4) en la segunda investigación de este segundo estudio se analizó en qué grado las creencias y actitudes disfuncionales sobre el sueño, el dolor y el malestar emocional contribuían al deterioro de la

calidad del sueño, y por otro lado, en la primera investigación del presente estudio, 5) se estudió el posible papel mediador del sueño y de la expectativa de autoeficacia hacia el dolor en el impacto del dolor sobre la ansiedad, la depresión y el funcionamiento cotidiano.

En función de los objetivos mencionados anteriormente, se llevaron a cabo dos investigaciones de tipo retrospectivo con la participación 104 mujeres con FM en comparación con 86 mujeres sanas en el primer estudio; y una muestra de 90 mujeres con FM y 70 mujeres sanas en el segundo estudio. Los resultados obtenidos en la comparación de los grupos de mujeres con FM y mujeres sanas, estuvieron en consonancia con la gran mayoría de investigaciones previas en este campo (Côté y Moldofsky, 1997; Drewes, Jennum, Andreasen, Sjol y Nielsen, 1994; Lachaine et al., 2010; Theadom y Cropley, 2008). Las mujeres con FM mostraron mayor intensidad del dolor, depresión, ansiedad y un peor nivel en las expectativas de autoeficacia ante el dolor y el funcionamiento cotidiano. Igualmente, la calidad del sueño en los grupos de mujeres con FM de las dos investigaciones, fue peor a nivel global y específicamente; con una mayor latencia de sueño, una menor eficiencia y duración del sueño, un mayor número de alteraciones del sueño, consumo de hipnóticos y un peor funcionamiento durante el día que los grupos de control sanos. Estos resultados fueron congruentes con los resultados de las investigaciones existentes en la FM que también habían utilizado el PSQI (Agargun et al., 1999; Osorio et al., 2006; Theadom et al., 2007). Con respecto a las creencias y actitudes disfuncionales sobre el sueño, las mujeres con FM mostraron más creencias desajustadas sobre las expectativas de control y predicción del sueño, y también sobre las consecuencias de un sueño ineficaz sobre la capacidad funcional y la salud, y no fue significativa la diferencia en cuanto a las expectativas sobre la asociación sueño-edad comparadas con las mujeres sanas.

Los análisis de correlación llevados a cabo en ambas investigaciones de este segundo estudio mostraron, como se esperaba y de acuerdo a las investigaciones previas, que un sueño

de peor calidad estaba asociado con mayores niveles de dolor, ansiedad, depresión, deterioro funcional, ciertos aspectos medidos por la escala de creencias y actitudes disfuncionales ante el sueño (para una revisión, véase (Prados y Miró, 2012), y una peor expectativa de autoeficacia ante el dolor. Esta relación negativa entre la expectativa de autoeficacia ante el dolor y la calidad de sueño parece confirmarse a nivel clínico a través de los hallazgos de un estudio llevado a cabo por Martínez y colaboradores donde la mejora de la calidad de sueño tras aplicar TCC-I llevaba asociada, entre otras mejorías clínicas, un notable aumento de las expectativas de autoeficacia ante el dolor (Martínez et al., 2013) a pesar de que el tratamiento no estaba dirigido específicamente hacia los síntomas del dolor. Por otro lado y en consonancia con trabajos previos (Sánchez et al., 2011; Thieme, Turk y Flor, 2004), en la primera investigación del estudio 2 se observó que los elevados niveles de dolor se asociaron con mayores tasas de malestar emocional y deterioro funcional y menores expectativas de autoeficacia ante el dolor en las participantes con FM. También se pudo constatar que ante una mayor expectativa de autoeficacia ante el dolor se asociaban menores niveles de dolor, estrés emocional y mejor calidad de sueño y funcionamiento cotidiano. Al igual que el dolor, el estado emocional y la discapacidad funcional, algunas de las creencias y actitudes disfuncionales sobre el sueño (control y predicción del sueño, y consecuencias del insomnio sobre la salud), se asociaron en sentido negativo con la calidad del sueño.

Los análisis de mediación múltiple de la primera investigación en este segundo estudio indicaban que el dolor por sí solo no afectaba de manera significativa y directa al estrés emocional ni al funcionamiento cotidiano de estas pacientes. Sin embargo, la calidad de sueño y la expectativa de autoeficacia ante el dolor sí mediaban dichas relaciones. El efecto mediador de la autoeficacia en la relación del dolor con el estrés emocional y la capacidad funcional es un hecho bien asentado en la literatura científica que analiza el papel modulador que juegan ciertas variables afectivas y cognitivas en los síndromes de dolor crónico (Keefe et

al., 2004; Leeuw et al., 2007; Turk y Okifuji, 2002). En el campo de la FM existen dos estudios que destacan el papel de la autoeficacia y el sentimiento de impotencia o desamparo como mediadores entre el dolor y la depresión (Nicassio et al., 1999; Palomino et al., 2007). Sin embargo, el papel mediador del sueño en las relaciones del dolor con el estado de ánimo resultaba prácticamente inédito, y sólo se han descrito hallazgos similares en una muestra pequeña compuesta por pacientes con FM y pacientes con artritis reumatoide, donde la mayoría de instrumentos de medida presentaban una dudosa validez psicométrica. Este estudio llevado a cabo por Hamilton y colaboradores (2007) concluyó que el sueño no era un predictor independiente a nivel afectivo, pero sí que influía en la relación entre el dolor y el estado afectivo (definido como negativo y positivo). En línea con nuestros hallazgos, un estudio publicado recientemente ha descrito este papel mediador del sueño entre el dolor y el estado emocional (depresión, en este caso). Dicha investigación prospectiva realizada durante 6 años de seguimiento y con tres momentos de evaluación, y que ha reclutado una gran muestra de personas (2622 participantes) con dolor persistente, y sin problemas de depresión y sueño al inicio del estudio, ha mostrado que los problemas de sueño incrementan el riesgo de padecer depresión en el futuro, en aquellas personas con dolor crónico (Campbell et al., 2013).

El análisis de regresión jerárquica llevado a cabo en la segunda investigación mostró que las creencias sobre las consecuencias del insomnio sobre la salud, la depresión y la intensidad del dolor suponían un 36% de la varianza explicada de la calidad de sueño en las pacientes con FM. La relevancia de las creencias y actitudes disfuncionales sobre el sueño se ha puesto de manifiesto no sólo en pacientes con insomnio crónico (Harvey, Sharpley, Ree, Stinson y Clark, 2007; Woodley y Smith, 2006), sino también en los problemas secundarios a las condiciones crónicas de dolor u otras condiciones clínicas (Carney et al., 2007; Currie, Wilson, Pontefract y DeLaplante, 2000). Este tipo de cogniciones pueden estar desempeñando

un papel relevante en el mantenimiento de los problemas de sueño y participar en la fisiopatología de la FM a través de su influencia sobre la relación entre el estrés y el insomnio (Brand, Gerber, Pühse y Holsboer-Trachsler, 2010). El único estudio que ha analizado el papel de estos patrones cognitivos del sueño en FM fue llevado a cabo por Theadom y Cropley en una muestra de 83 pacientes comparada con 83 controles sanos en el año 2008, y cuyos resultados son similares a los obtenidos en la presente investigación. Así las personas con FM informaron de una menor calidad de sueño, mayor estrés y mayor número de pensamientos y actitudes disfuncionales hacia el sueño que los controles. Estos autores concluyeron que tanto estos patrones cognitivos sobre el sueño como el estrés percibido influían negativamente en la calidad del sueño.

A la luz de los resultados de las investigaciones realizadas en el estudio 2 de esta tesis doctoral, se puede esperar que una mejora del sueño y de la autoeficacia percibida ante el dolor pueda conllevar una reducción en la ansiedad, la depresión y probablemente, una mejora del funcionamiento cotidiano en los pacientes con FM. Asimismo, el abordaje de las creencias y actitudes poco adaptativas sobre el sueño en la FM puede ser una estrategia terapéutica útil si se quiere reducir el nivel de estrés y las alteraciones del sueño en estos pacientes. Estos hallazgos vuelven a incidir en la necesidad de tratar las diferentes variables de sueño en los pacientes con FM como un punto clave para mejorar su cuadro clínico, más aún cuando se ha demostrado una alta prevalencia de quejas de sueño poco reparador en esta población clínica (Theadom et al., 2007). La TCC en general ya es un tratamiento altamente recomendado por gran parte de las guías profesionales en diferentes países para el tratamiento de la FM basándose en la evidencia científica (Ablin et al., 2013; Hauser et al., 2010), implementar la TCC-I que ya ha demostrado buenos resultados en FM (Edinger et al., 2005), o modalidades de TCC que combinen aspectos relacionados con el sueño y el dolor en conjunto puede contribuir a mejorar las alternativas terapéuticas eficaces para estos pacientes.

Debido a que el dimorfismo sexual y el género es un factor determinante en la epidemiología y fisiopatología de la FM (Yunus, 2001), y a la escasez de estudios que hayan analizado el cuadro clínico de la FM desde este punto de vista, el tercer estudio de esta tesis doctoral exploró las diferentes manifestaciones clínicas y psicosociales de la FM en función del sexo, con especial interés en el análisis del sueño de estos pacientes. Para ello se empleó una muestra de 18 hombres y 22 mujeres con FM que fueron evaluados en diferentes manifestaciones clínicas de la FM, a través de cuestionarios y de una PSG nocturna domiciliaria. La ausencia de diferencias en cuanto al dolor medido con dos subescalas relacionadas con la intensidad del dolor del *McGuill Pain Questionnaire* (MPQ), en nuestro estudio, fue congruente con algunos estudios realizados en la FM que no han encontrado diferencias en cuanto a las quejas de dolor (Hooten et al., 2007; Sánchez et al., 2013), no obstante, la mayoría de las investigaciones que han analizado el dolor usando la exploración clínica y medidas psicofísicas han concluido que las mujeres con FM presentan umbrales de dolor más bajos (Miró, Diener et al., 2012; Wolfe, Ross, Anderson y Russell, 1995) y un mayor número de puntos gatillo (Yunus et al., 2000). La existencia de diferentes factores psicosociales como las creencias y expectativas socioculturales en el hombre y en la mujer ante el dolor, o la adopción de algunos estilos atribucionales más disfuncionales por parte de las mujeres, como la catastrofización (Bartley y Fillingim, 2013), podrían estar alterando las manifestaciones explícitas del dolor de diferente modo en ambos sexos a través de los cuestionarios. Este hecho exige la realización de evaluaciones más exhaustivas del dolor a través de medidas más objetivas (algometría) que evalúen los distintos puntos dolorosos, lo que tal vez hubiera permitido objetivar mejor las características del dolor en ambos sexos en nuestro estudio. Asimismo, a la luz de los hallazgos en el estudio 2 de esta tesis doctoral sería importante determinar en futuras investigaciones cuáles son, en los hombres, los factores

psicológicos y problemas clínicos que estarían modulando la relación del dolor con diversas manifestaciones clínicas de la FM.

El análisis de los datos para las diferentes medidas de fatiga, ansiedad, depresión y funcionamiento diario no mostraron que existieran diferencias significativas entre ambos sexos en este tercer estudio. Estos hallazgos se suman a un panorama escaso de investigaciones en lo que se refiere a las diferencias de sexo/género en las manifestaciones clínicas de la FM. En cuanto a la fatiga, nuestro estudio está en consonancia con tres investigaciones que analizaron este síntoma comparando hombres y mujeres con FM, y que concluyeron que no había diferencias entre ambos sexos (Miró, Diener et al., 2012; Ruiz Pérez et al., 2007; Yunus et al., 2004). Sin embargo, los datos existentes en la literatura en cuanto al estado emocional o psicológico en hombres y mujeres con este síndrome llegan a ser contradictorios. Así, mientras un par de estudios han detectado mayor psicopatología en los hombres, otros cinco parecen estar de acuerdo con los hallazgos de nuestra investigación, pues no encontraron diferencias significativas entre sexos en el estado psicológico en general (Häuser et al., 2011; Miró, Diener et al., 2012; Ruiz Pérez et al., 2007; Yunus et al., 2004). En contra de estos resultados, un estudio ha sugerido que el sexo femenino supone un factor de riesgo para padecer FM en la población depresiva (Vishne et al., 2008), y otro estudio ha detectado que las mujeres con FM tienen más sobrecarga psicológica aunque son capaces de desarrollar estilos de afrontamiento más funcionales en comparación con los hombres con este síndrome (Lange et al., 2010). El análisis de los diferentes resultados en los distintos estudios resulta complejo debido a la heterogeneidad en la metodología de investigación. La divergencia en cuanto a las conclusiones obtenidas puede ser debida a que algunos estudios se han desarrollado a través de encuesta (Häuser et al., 2011), otros han utilizado instrumentos psicométricamente débiles, como una escala visual analógica para evaluar depresión (Yunus et al., 2004) y muchos de ellos se basan, al igual que el nuestro, en muestras pequeñas (Lange

et al., 2010; Miró, Diener et al., 2012) que no confieren una gran potencia estadística a estas investigaciones. En cuanto al impacto funcional dos estudios recientes en población española han encontrado mayor deterioro funcional en los hombres con FM usando el *Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ* (Aparicio et al., 2012; Castro-Sánchez et al., 2012), y sin embargo estas diferencias significativas usando este instrumento no se han hallado en otras tantas investigaciones retrospectivas llevadas a cabo en población española (Miró, Diener et al., 2012) e israelí (Buskila et al., 2000).

Ante estos resultados, a veces divergentes, en el análisis de las diferencias entre hombres y mujeres con FM en cuanto a las diversas manifestaciones de su cuadro clínico, se requiere el desarrollo de nuevas investigaciones con muestras mucho mayores y el uso de instrumentos psicométricamente robustos.

El análisis del sueño tanto a nivel subjetivo como a través de medidas obtenidas con PSG nos permitió valorar qué tipo de correlatos polisomnográficos podrían estar asociados a la peor percepción de la calidad de sueño observada en el grupo de los hombres con FM en comparación con las mujeres con FM. Así un primer análisis comparativo nos indicó que las mujeres presentaban un mayor porcentaje de sueño lento en la fase 3, que junto a la fase 4 se ha relacionado con procesos de restauración tisular del musculo (Bennett et al., 1992), y su interrupción desencadena un mayor agravamiento del dolor musculoesquelético y la fatiga (Lentz et al., 1999). Además las mujeres presentaban un sueño menos fragmentado con un menor número de arousals. El análisis de los eventos respiratorios durante el sueño indicó que un alto porcentaje de los hombres (61%) presentaban unos índices de apnea-hipoapnea mayor de 15, y que el número de desaturaciones de oxígeno por hora era el doble de frecuente en hombres que en mujeres. Estos datos fueron sorprendentes ya que estos pacientes con FM no habían sido diagnosticados de ningún trastorno respiratorio antes del estudio, y la elevada puntuación en estos parámetros sugería que una considerable parte de los participantes

podrían estar padeciendo una alteración respiratoria del sueño grave. Aunque las mujeres presentaron niveles más bajos en estos dos parámetros respiratorios en relación a los hombres, también sus puntuaciones superaban notablemente la media en la prevalencia de estos parámetros en población adulta española (Durán, Esnaola, Rubio y Iztueta, 2001). El análisis de las correlaciones entre los eventos asociados a trastornos respiratorios con la continuidad del sueño y la arquitectura del sueño indicó que sólo en el caso de los hombres aparecían asociaciones significativas determinadas por las alteraciones de tipo respiratorio. Éstas indicaban que un mayor incremento de los eventos respiratorios como las apneas e hipoapneas, desaturaciones y arousals debido a eventos respiratorios se asociaban con un deterioro del sueño REM y del sueño profundo y una mayor fragmentación de la continuidad del sueño. Estos hallazgos vienen a confirmar los pocos estudios que han explorado la presencia de patología respiratoria del sueño como el síndrome de apnea obstructiva en el caso de los hombres (May et al., 1993) y también concurren con diversas investigaciones en las mujeres con FM que han descrito la presencia de limitaciones parciales del flujo respiratorio durante el sueño y ritmos respiratorios específicos causantes de alteraciones en la función pulmonar y el equilibrio de los gases en sangre, y que a su vez se han relacionado con una mayor fragmentación del sueño, síntomas clínicos de somnolencia y umbrales más bajos para el dolor (Moldofsky, 2008b).

El análisis de las asociaciones entre los diferentes parámetros del sueño y las medidas de autoinforme en este estudio indicaron que existían diferencias en el modo en que el sueño podía estar afectando a las manifestaciones clínicas de la FM en hombres en comparación con las mujeres, así se mostró que un incremento del sueño superficial y una reducción del sueño profundo se asociaba con un agravamiento del dolor en los hombres mientras que en las mujeres no se producía esta asociación. Por otro lado, el incremento de la fatiga parecía estar asociada a un menor porcentaje de sueño REM en el caso de las mujeres, y no en el de los

hombres. Aunque la pérdida de sueño REM se ha asociado más con el agravamiento de síntomas somáticos como el dolor (Roehrs, Hyde, Blaisdell, Greenwald y Roth, 2006), en un estudio llevado a cabo por Anch, Lue, MacLean y Moldofsky (1991) se describió un menor porcentaje de sueño REM y una mayor fatiga como dos aspectos asociados al cuadro clínico de la FM. Igualmente, fue en el grupo de las mujeres donde se encontraron asociaciones en sentido negativo entre el tiempo total de sueño y la depresión, y entre el sueño REM y la ansiedad, habiéndose descrito esta asociación entre el estado de ánimo y una menor cantidad de sueño REM tanto en pacientes con FM (Anch et al., 1991) como en población femenina cerca del periodo del climaterio (Divakaran et al., 2001). El impacto funcional también parecía estar afectado significativamente por la duración de algunas fases del sueño en ambos sexos, de tal modo que una mayor duración de la fase 2 en las mujeres y una reducción en el sueño profundo en los hombres, se asociaban con peores puntuaciones en el funcionamiento diario. Considerando que el cambio descrito en ambos parámetros del sueño contribuían a una peor calidad del mismo, estas correlaciones iban en línea con varios estudios que han descrito la mala calidad del sueño como un predictor o mediador en el mal funcionamiento diario (Miró, Martínez, Sánchez, et al., 2011; Theadom et al., 2007).

A raíz de los datos obtenidos en este tercer estudio de la presente tesis doctoral cabe decir que la alta prevalencia de patrones respiratorios alterados en los pacientes con FM y su asociación con el cuadro clínico de la FM en los hombres sugiere que hay un importante nexo de unión entre los trastornos respiratorios del sueño, la fisiología del sueño y el síndrome de la FM. En el caso de las mujeres, la considerable presencia de alteraciones respiratorias en este estudio y a la luz de estudios precedentes parecen indicar que la afectación de la función respiratoria durante el sueño en este sexo, podrían estar igualmente contribuyendo a la fisiopatología y al cuadro clínico de la FM de un modo distinto al de los hombres. En el caso de las mujeres también hay que tener en cuenta que la edad media del grupo era de 47 años, lo

cual las situaba en una edad cercana al climaterio, este hecho también podía haber incidido en que el sexo femenino presentara más trastornos respiratorios en comparación con población más joven debido a que en esta etapa de la vida de las mujeres existe más riesgo de padecer problemas respiratorios del sueño (Jennum y Riha, 2009).

Nuevos estudios con PSG o poligrafía en muestras más amplias con FM, deben clarificar si la alta prevalencia de patrones respiratorios alterados en nuestra muestra se circunscribe a un entorno geográfico y sanitario concreto, donde ha habido descuido en el diagnóstico de problemas respiratorios del sueño en la población que padece FM, o si este hecho en la evaluación clínica es generalizada en el ámbito sanitario español o en otros países. No obstante, teniendo en cuenta que la literatura ya ha descrito una considerable prevalencia de trastornos respiratorios del sueño asociados a la FM, es importante subrayar que la valoración clínica de los pacientes con FM debería incluir siempre una evaluación orientada hacia este tipo de alteraciones del sueño, basada tanto en la anamnesis, la exploración física y en pruebas complementarias como la poligrafía.

Considerando las recomendaciones de algunas de las guías más importantes para el tratamiento de la FM, que han propuesto la TCC como uno de los tratamientos de primera línea en este síndrome (Ablin et al., 2013; Häuser et al., 2010). El último estudio de esta tesis doctoral se basó en la aplicación de una nueva modalidad de TCC que incluía los principios de la TCC-D, y la TCC-I. La importante prevalencia de problemas del sueño como el insomnio, en la FM, y la obtención de buenos resultados clínicos en estudios que habían aplicado TCC-I en pacientes con dolor crónico e insomnio, y en pacientes con FM (Martínez et al., 2013; Miró, Lupiáñez, Martínez et al., 2011; Sánchez et al., 2012; Tang, 2009), indicaban que el abordaje del insomnio era un objetivo principal en el diseño y estudio de la TCC para la FM. Asimismo, consideramos que este tratamiento podría ser potenciado si se combinaba con los principios de la TCC-D, teniendo en cuenta que esta modalidad de

tratamiento psicológico también había mostrado efectos beneficiosos en el cuadro clínico de la FM (Bernardy et al., 2010; Glombiewski et al., 2010), y que el abordaje en conjunto de los problemas del sueño y el dolor, podrían generar efectos terapéuticos más potentes debido a la estrecha relación existente entre los problemas del sueño y el dolor, y la existencia de procesos cognitivo-conductuales comunes y, a veces solapados, en estas dos importantes manifestaciones clínicas de la FM (Brand et al., 2010; Keefe et al., 2004; MacDonald et al., 2010; Smith y Haythornthwaite, 2004). Los resultados de dos recientes estudios que habían aplicado este tipo de TCC en pacientes con dolor crónico que sufrían de insomnio, centrándose simultáneamente en los problemas de sueño y el dolor indicaban importantes mejoras, relacionadas con el insomnio, el funcionamiento diario, la interferencia del dolor y síntomas clínicos como la fatiga o el estrés emocional (Pigeon et al., 2012; Tang et al., 2012). También creímos importante analizar la eficacia de la TCC-D en relación al sueño, usando tanto una medida subjetiva y parámetros de PSG, ya que hasta ahora la evaluación del sueño tras este tipo de tratamientos había sido escasa y deficiente a nivel metodológico en la FM.

Así este cuarto estudio consistió en el diseño y la aplicación de dos modalidades de TCC, una centrada en el dolor (TCC-D), y otra enfocada simultáneamente en el insomnio y el dolor (TCC-C). La terapia TCC-D estuvo diseñada teniendo en cuenta el modelo de miedo-evitación de Vlaeyen y Linton (2000), y la TCC-C, además consideraba el modelo cognitivo del insomnio de Harvey (2002). La muestra experimental estaba compuesta por 39 mujeres con FM que fueron asignadas aleatoriamente a estos dos brazos de tratamiento, tras cumplir con los criterios de selección establecidos. Finalmente en el análisis de los resultados se incluyeron 15 mujeres en el grupo de TCC-D y 17 en el de TCC-C. Los resultados de este estudio mostraron que las participantes que recibieron la TCC-C mejoraron tanto en medidas subjetivas como objetivas de sueño. En estas últimas se observó un gran efecto en el incremento de la eficiencia del sueño y de la fase 4 del sueño, una reducción del tiempo

despierto y en las latencias del SWS y sueño REM. Aunque las mujeres que recibieron la TCC-D incrementaron el tiempo total de sueño y redujeron el sueño superficial, también incrementaron el tiempo total en cama, sin experimentar reducción en la eficiencia del sueño. Por lo tanto, sus ganancias no parecían incidir en una mejora de la calidad del sueño global, de hecho, ellas no experimentaron cambios significativos en cuanto a la percepción subjetiva del sueño como el grupo que recibió TCC-C. En este último grupo, aspectos como la mejora de la eficiencia del sueño y el incremento del sueño lento fueron claves para la consecución de un sueño más reparador (Lentz et al., 1999). Las ganancias positivas en los parámetros PSG y en el PSQI después del tratamiento combinado en nuestro estudio estuvieron en consonancia con los estudios previos que habían aplicado la TCC-I en pacientes con FM (Edinger et al., 2005; Martínez et al., 2013; Miró, Lupiañez, Martínez et al., 2011; Sánchez et al., 2012) y la TCC híbrida (centradas en dolor e insomnio) en otros síndromes con dolor crónico asociado a insomnio (Pigeon et al., 2012; Tang et al., 2012).

El análisis de los efectos de la TCC-D y la TCC-C sobre diferentes manifestaciones clínicas medidas en este estudio indicó que ni la intensidad del dolor, ni la fatiga sufrieron modificaciones después del tratamiento. Sin embargo, el funcionamiento diario sí presentó una mejora en los pacientes que recibieron la TCC-D, y también se observó una tendencia a la mejora del humor depresivo en las mujeres del grupo TCC-C. Los cambios más significativos se observaron en relación a las medidas relacionadas con el miedo y la catastrofización del dolor. Ambos grupos experimentaron cambios positivos en estas últimas variables.

Algunos estudios de tipo secuencial han sugerido una relación directa y recíproca entre el sueño y el dolor en la FM (Affleck et al., 1996; Bigatti et al., 2008). Esto nos hacía pensar que la mejora de la calidad del sueño obtenida en los pacientes que recibieron la TCC-C en este estudio se asociaría a un alivio en la intensidad clínica del dolor como efecto del tratamiento, sin embargo, no se obtuvieron cambios significativos en esta variable. Este hecho

se ha constatado en ensayos clínicos previos sobre FM que han aplicado la TCC-I (Martínez et al., 2013; Miró, Lupiañez, Martínez et al., 2011) y también en síndromes de dolor crónico (Tang, 2009). Esto podría ser explicado en la FM, por la presencia de un dolor crónico de tipo central, asociado a alteraciones neuroquímicas y neurofisiológicas (Staud y Spaeth, 2008) que lo harían intratable, al menos, a corto plazo. También, la imposibilidad de la TCC-D para mejorar este síntoma clínico concuerda con los meta-análisis llevados a cabo en la FM (Bernardy et al., 2010) y síndromes de dolor crónico en general, que no confieren a la TCC el carácter de tratamiento eficaz para el alivio de la intensidad del dolor (Williams, Eccleston y Morley, 2012). A pesar de lo anterior, los dos tipos de tratamientos aplicados en las participantes de este estudio tuvieron éxito en la reducción del miedo y la catastrofización ante el dolor. Cabe destacar que la TCC-C fue más eficaz en la reducción de las actitudes y miedos relacionados con el dolor en comparación con la TCC-D que sólo mostró una tendencia próxima a la significación estadística en la Escala de Ansiedad ante el Dolor, *Pain Anxiety Scale*. Este hecho es llamativo, si tenemos en cuenta que la TCC-D estaba centrada en el abordaje del dolor principalmente, mientras que el TCC-C debía integrar el tratamiento de los problemas del sueño y el dolor con el mismo número de sesiones. Estos resultados podrían estar poniendo de relieve la adecuación de la conceptualización heurística de los problemas del sueño y el dolor propuesta por MacDonald, donde ambas manifestaciones clínicas comparten y mantienen mutuamente procesos cognitivo-conductuales, lo que implicaría que estrategias de tratamiento similares dirigidas hacia cada uno de estos problemas clínicos revertirían en la mejora de ambos simultáneamente (MacDonald et al., 2010).

Los hallazgos en este cuarto estudio permiten sugerir que los modelos híbridos de TCC centrados en el dolor y el insomnio para la FM pueden ser más eficaces que la TCC convencional centrada en el dolor, o la TCC centrada en el insomnio de manera independiente. Los resultados de esta investigación mostraron que la TCC-C era más eficaz

que la TCC-D en la mejora del sueño tanto a nivel subjetivo como a nivel de parámetros objetivos de la fisiología del sueño que se asocian con un sueño más reparador. Aunque la intensidad del dolor no mejoró en ninguna de las condiciones de tratamiento, si fue significativa la mejora en aspectos relacionados con procesos emocionales y cognitivos relacionados con el miedo al dolor y pensamientos disfuncionales como la catastrofización. En relación a otras manifestaciones clínicas, pudimos observar que la TCC-D mejoró el funcionamiento diario y los pacientes que recibieron la TCC-C presentaban una tendencia a la mejora de la depresión. A la luz de los resultados en nuestro estudio y los hallazgos prometedores de las nuevas modalidades híbridas en el tratamiento del dolor crónico y el insomnio, parece necesario el desarrollo de nuevos ensayos controlados aleatorios a gran escala que confirmen estos resultados preliminares en los pacientes con FM.

En resumen, la creciente investigación en FM y la adopción de modelos teóricos de tipo biopsicosocial han conseguido desterrar conceptos como “síntomas médicamente inexplicables” o “trastorno de tipo psicósomático”, los cuales han malentendido y confundido la verdadera entidad clínica y fisiopatológica de la FM con la consiguiente repercusión en la vida de los pacientes que han sufrido la incomprensión y el recelo ante sus síntomas y quejas, tanto desde el ámbito médico como a nivel social. Aunque la investigación del sueño en la FM ha sido deficitaria, en los últimos años numerosas investigaciones empiezan a dar cuenta de la estrecha relación que guardan las alteraciones del sueño con importantes disfunciones del sistema neuroendocrino e inmunológico, además de la influencia del sueño poco reparador en las diversas manifestaciones clínicas de los pacientes. Esta tesis doctoral ha mostrado que la calidad de sueño desempeña un papel modulador en las manifestaciones clínicas de la FM como el dolor, el estrés emocional, y probablemente en el deterioro funcional. También se ha evidenciado que las cogniciones y actitudes distorsionadas sobre el sueño contribuyen de manera importante, y en un círculo vicioso, a deteriorar el mismo sueño y el cuadro clínico

general de estos pacientes. El deterioro de la homeostasis del sueño influye claramente en los síntomas clínicos de la FM. El análisis de la relación entre la fisiología del sueño y las diversas quejas somáticas, emocionales y la capacidad funcional de los pacientes en este estudio ha refrendado algunos de los hallazgos de estudios previos. Además, se ha constatado que las alteraciones de la fisiopatología del sueño tienen repercusiones distintas en el cuadro clínico de la FM según el sexo. Es importante destacar el hallazgo de una alta prevalencia de alteraciones en parámetros relacionados con eventos respiratorios durante el sueño tanto en hombres y mujeres. Aunque cabe resaltar, que los primeros mostraron unos porcentajes dramáticos que sugerían que muchos de ellos podían estar padeciendo un trastorno respiratorio del sueño no diagnosticado, agravando y solapándose a las manifestaciones clínicas de la FM. A pesar de que los problemas del sueño tienen un rol decisivo en la fisiopatología y el curso clínico general de la FM, el desarrollo de tratamientos que mejoren el sueño en FM ha sido pobre, y la mayoría de los esfuerzos se han dirigido a abordar el dolor tanto en las terapias farmacológicas como en las psicológicas. Si la TCC centrada en el dolor se ha mostrado eficaz en el manejo de varios aspectos clínicos y psicológicos de la FM, también la TCC-I ha sido muy eficaz en el alivio de los problemas de insomnio y otros síntomas clínicos de la FM, sin embargo e inexplicablemente, la investigación en el desarrollo de esta última modalidad de TCC ha sido escaso aunque prometedor. En esta tesis doctoral se ha querido dar un paso más integrando en una nueva modalidad híbrida de TCC el tratamiento del dolor y el insomnio, explorando en un estudio innovador los efectos de esta nueva aproximación híbrida en comparación con la TCC convencional centrada en el dolor. Los hallazgos obtenidos mostraron que la TCC-C superó a la TCC-D en la mejora de la homeostasis del sueño y la satisfacción de los pacientes hacia el mismo. Además ambas terapias fueron equiparables en cuanto a la mejora de las cogniciones y actitudes distorsionadas hacia el dolor. Estos resultados preliminares sostienen la necesidad de seguir

explorando esta nueva aproximación a través de ensayos clínicos controlados aleatorios a gran escala.

CONCLUSIONES

1. La implicación en la fisiopatología de la FM de alteraciones neuro-endocrinas e inmunológicas, anomalías en el funcionamiento del sistema nervioso central y periférico, factores genéticos y psicológicos exige la conceptualización de la FM desde aproximaciones biopsicosociales.
2. La alta prevalencia de alteraciones del sueño en la FM y su repercusión en la fisiopatología y su cuadro clínico requieren la consideración del sueño como un factor primordial en la concepción de los modelos explicativos de este síndrome.
3. Comparadas con mujeres sanas, las mujeres con FM presentan mayores niveles de dolor, depresión, ansiedad, unas menores expectativas de autoeficacia hacia el dolor y una peor calidad de sueño y funcionamiento cotidiano.
4. En las mujeres con FM se observa que la baja calidad de sueño se asocia con más dolor, mayor estrés emocional, deterioro funcional, peores expectativas de autoeficacia ante el dolor y más creencias disfuncionales sobre las consecuencias del insomnio en la salud y sobre el control del sueño.
5. Una mayor expectativa de autoeficacia ante el dolor en las mujeres con FM se asocia con menores niveles de dolor, estrés emocional, mejor calidad de sueño y funcionamiento diario.
6. Aunque aún queda por dilucidar si existe una relación bidireccional directa entre el sueño y el dolor en la FM, sí parece claro que la calidad del sueño junto a la expectativa de autoeficacia hacia el dolor desempeñan un papel modulador en la relación del dolor con varias manifestaciones clínicas como la ansiedad, la depresión y el impacto funcional en las mujeres con FM.

7. Las mujeres con FM muestran más creencias disfuncionales que las mujeres sanas sobre las consecuencias que un sueño poco reparador puede tener en la capacidad funcional y la salud general, y en cuanto a las expectativas de control y predicción del sueño.
8. Las creencias disfuncionales sobre las consecuencias del insomnio en la salud, junto con la intensidad del dolor y la depresión son predictores significativos de la calidad del sueño en las mujeres con FM.
9. Existe una mayor prevalencia de la alteración de los patrones respiratorios durante el sueño en los hombres con FM en comparación con las mujeres analizando los índices habituales para la evaluación respiratoria en PSG. Aunque la prevalencia es menor en cuanto a la afectación de estos índices, las mujeres con FM, también podrían estar afectadas por alteraciones de tipo respiratorio de otra índole durante el sueño.
10. Los hombres con FM perciben su sueño de peor calidad que las mujeres, presentan un menor porcentaje de sueño profundo, y además su sueño está más fragmentado, debido al mayor número de eventos respiratorios y arousals en comparación con las mujeres.
11. La relación entre la fisiología del sueño y diferentes manifestaciones clínicas de la FM parece estar influida por el sexo/genero de la persona. Así, los niveles de dolor parecen estar influidos por cambios en la arquitectura relacionados con el aumento del sueño superficial y reducción del sueño profundo en el caso de los hombres. En las mujeres es la fatiga la que demuestra un deterioro cuando se pierde sueño REM. También de un modo diferencial en las mujeres con FM, una reducción del tiempo total de sueño y la pérdida del sueño REM afecta negativamente al estado emocional. El funcionamiento diario presenta también correlatos significativos en hombres y mujeres, siendo peor cuando se pierde sueño profundo en los primeros, y se aumenta el sueño superficial en las segundas.

12. La alta prevalencia de eventos respiratorios y su asociación con las manifestaciones clínicas de la FM, sugiere que puede haber un importante vínculo entre los trastornos respiratorios del sueño y la fisiopatología de la FM, especialmente en los hombres.

13. Atendiendo a los resultados de esta tesis doctoral y a las investigaciones previas que analizan la presencia de patología respiratoria durante el sueño en las personas con FM, la evaluación clínica de los pacientes con FM debería incluir un cribado específico para descartar la presencia de este tipo de alteraciones, siendo recomendable al menos, un estudio poligráfico.

14. Aunque la TCC es uno de los enfoques más recomendados para el abordaje clínico de la FM, su aplicación se ha basado principalmente en el tratamiento de los problemas asociados al dolor. La importante asociación de los trastornos del sueño con las diferentes manifestaciones clínicas y psicológicas de la FM justifica abordar los problemas de sueño usando los principios de la TCC para el insomnio.

15. Los nuevos enfoques de TCC que tratan simultáneamente el sueño y el dolor, parecen ser más eficaces que la TCC convencional (centrada principalmente en el dolor) en el abordaje del insomnio y la sintomatología clínica de la FM.

16. Los resultados derivados de esta tesis doctoral indican que una modalidad híbrida de TCC centrada en el insomnio y el dolor mejora la eficiencia del sueño, reduce los tiempos de latencia del sueño REM y SWS, disminuye el tiempo de despierto, y aumenta el porcentaje de SWS. Además, estas mejoras en la fisiología del sueño relacionadas con un sueño más reparador repercuten de manera positiva en la autoevaluación de la calidad del sueño de los pacientes con FM.

17. La modalidad combinada de TCC centrada en el sueño y el dolor influye positivamente en las cogniciones y miedos relacionados con el dolor, y parece aliviar el estado emocional depresivo en los pacientes con FM.

18. Los resultados preliminares de esta tesis, y los hallados en dos recientes investigaciones que exploran estas nuevas modalidades terapéuticas apoyan la realización de nuevas investigaciones que confirmen estos hallazgos a través de ensayos clínicos controlados aleatorios en muestras más grandes de participantes con FM.

CONCLUSIONS

1. The involvement of neuroendocrine and immunological alterations, abnormalities in the functioning of the central and peripheral nervous systems, and genetic and psychological factors in the pathophysiology of FM requires conceptualizing FM from biopsychosocial approaches.

2. The high prevalence of sleep disturbances in FM and their impact on its pathophysiology and clinical manifestations require considering sleep as a key factor in the development of explanatory models for this syndrome.

3. Compared to healthy women, women with FM have higher levels of pain, depression and anxiety, lower perceived pain self-efficacy and worse sleep quality and daily functioning.

4. In women with FM, poor sleep quality is associated with more pain, more emotional stress, functional impairment, worse pain self-efficacy and more dysfunctional beliefs on sleep control and on the consequences of insomnia on health.

5. In women with FM, higher pain self-efficacy is associated with lower levels of pain, emotional distress, and better sleep quality and daily functioning.

6. Although it is still not clear whether there is a direct bidirectional relationship between sleep and pain in FM, it seems that sleep quality and pain self-efficacy play a modulating role in the relationship between pain and several clinical manifestations such as anxiety, depression and functional impact in women with FM.
7. Women with FM exhibit more dysfunctional beliefs than healthy women on the consequences of unrepaired sleep on functional capacity and overall health as well as dysfunctional expectations related to control and prediction of sleep.
8. Dysfunctional beliefs about the consequences of insomnia on health along with pain intensity and depression are significant predictors of sleep quality in women with FM.
9. Compared to women with FM, men with FM have a higher prevalence of alterations in sleep respiratory patterns, as shown by an analysis of the indices typically used in PSG respiratory assessments. Although such indices are less affected in women with FM than in men with FM, women may also be affected by other types of respiratory sleep disturbances.
10. Compared to women with FM, men with FM perceive their sleep as being of poorer quality and have a lower percentage of deep sleep and more fragmented sleep because they have a greater number of respiratory events and arousals.
11. The relationship between sleep physiology and various clinical manifestations of FM seems to be influenced by individuals' sex/gender. In men with FM, pain levels seem to be influenced by changes in sleep architecture involving an increase in superficial sleep and a decrease in deep sleep. In women with FM, a decrease in total sleep time and REM sleep has a negative impact on fatigue and emotional status. Daily functioning also exhibits significant correlates in men and women: it declines when deep sleep decreases in men and when superficial sleep increases in women.

12. The high prevalence of respiratory events and their relationship with the clinical manifestations of FM suggests that there may be an important link between respiratory sleep disorders and the pathophysiology of FM, particularly in men.

13. Based on the findings of this doctoral thesis and the previous studies exploring the presence of respiratory disorders in patients with FM, the clinical assessment of patients with FM should include a specific screening to rule out the presence of such disorders (i.e., involving at least one polygraphic study).

14. Although CBT is one of the most recommended approaches for the clinical management of FM, it has mainly been focused on treating problems related to pain. The considerable relationship between sleep disorders and the various clinical and psychological manifestations of FM justifies addressing sleep problems using the principles of CBT to treat insomnia.

15. New hybrid modalities of CBT that simultaneously target sleep and pain seem to be more effective than conventional CBT (i.e., mainly targeting pain) in the management of insomnia and the clinical symptoms of FM.

16. The results derived from this doctoral thesis reveal that a hybrid modality of CBT targeting insomnia and sleep improves sleep efficiency, reduces REM and slow-wave sleep (SWS) latency, reduces wake time, and increases SWS percentage. Such improvements in sleep physiology related to more repairing sleep in turn have a positive impact on self-reported sleep quality of patients with FM.

17. Combined CBT targeting sleep and pain positively influences pain-related cognitions and fears and seems to alleviate depression in patients with FM.

18. The preliminary results of this thesis and those obtained in two recent studies exploring these new therapeutic modalities suggest that further studies should be conducted to confirm

such findings through randomized controlled clinical trials in larger samples of patients with FM.

REFERENCIAS

- Ablin, J., Fitzcharles, M., Buskila, D., Shir, Y., Sommer, C., y Häuser, W. (2013). Treatment of fibromyalgia syndrome: Recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, Article ID: 485272. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1155/2013/485272>
- Ablin, J. N., Cohen, H., Eisinger, M., y Buskila, D. (2010). Holocaust survivors: The pain behind the agony. Increased prevalence of fibromyalgia among holocaust survivors. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 28, S51-S56.
- Affleck, G., Urrows, S., Tennen, H., Higgins, P., y Abeles, M. (1996). Sequential daily relations of sleep, pain intensity and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*, 68, 363-368.
- Agargun, M., Tekeoglu, I., Gunes, A., Adak, B., Kara, H., y Ercan, M. (1999). Sleep quality and pain threshold in patients with fibromyalgia. *Comprehensive Psychiatry*, 40, 226-228.
- Anch, A. M., Lue, F. A., MacLean, A. W., y Moldofsky, H. (1991). Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Canadian Journal of Psychology/Revue Canadienne De Psychologie*, 45(2), 179-184.
- Aparicio, V. A., Ortega, F. B., Carbonell-Baeza, A., Femia, P., Tercedor, P., Ruiz, J. R., et al. (2012). Are there gender differences in quality of life and symptomatology between fibromyalgia patients? *American Journal of Men's Health*, 6, 314-319.

- Arnold, L. M., Goldenberg, D. L., Stanford, S. B., Lalonde, J. K., Sandhu, H. S., Keck, P.E., et al. (2007). Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis and Rheumatism*, *56*, 1336-1344.
- Arnold, L. M., Hudson, J. I., Hess, E. V., Ware, A. E., Fritz, D. A., Auchenbach, M. B., et al. (2004). Family study of fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, *50*, 944-952.
- Backhaus, J., Junghanns, K., Broocks, A., Riemann, D., y Hohagen, F. (2002). Test-retest reliability and validity of the pittsburgh sleep quality index in primary insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*, *53*, 737-740.
- Bartley, E. J., y Fillingim, R. B. (2013). Sex differences in pain: A brief review of clinical and experimental findings. *British Journal of Anaesthesia*, *111*, 52-58.
- Belt, N. K., Kronholm, E., y Kauppi, M. J. (2009). Sleep problems in fibromyalgia and rheumatoid arthritis compared with the general population. *Clinical & Experimental Rheumatology*, *27*, 35-41.
- Bennett, R. M., Clark, S. R., Campbell, S. M., y Burckhardt, C. S. (1992). Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis & Rheumatism*, *35*, 1113-1116.
- Bernardy, K., Füber, N., Köllner, V., y Häuser, W. (2010). Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Rheumatology*, *37*, 1991-2005.
- Bigatti, S. M., Hernandez, A. M., Cronan, T. A., y Rand, K. L. (2008). Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: Relationship to pain and depression. *Arthritis & Rheumatism*, *59*, 961-967.

- Bradley, L. A. (2009). Pathophysiology of fibromyalgia. *American Journal of Medicine*, 122, S22-S30.
- Branco, J., Atalaia, A., y Paiva, T. (1994). Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *Journal of Rheumatology*, 21, 1113-1117.
- Branco, J. C., Bannwarth, B., Failde, I., Abello Carbonell, J., Blotman, F., Spaeth, M., et al. (2010). Prevalence of fibromyalgia: A survey in five European countries. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39, 448-453.
- Brand, S., Gerber, M., Pühse, U., y Holsboer-Trachsler, E. (2010). Depression, hypomania, and dysfunctional sleep-related cognitions as mediators between stress and insomnia: The best advice is not always found on the pillow! *International Journal of Stress Management*, 17, 114-134.
- Buskila, D. (2007). Genetics of chronic pain states. *Best Practice and Research in Clinical Rheumatology*, 21, 535-547.
- Buskila, D., Ablin, J. N., Ben-Zion, I., Muntanu, D., Shalev, A., Sarzi-Puttini, P., et al. (2009). A painful train of events: Increased prevalence of fibromyalgia in survivors of a major train crash. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 27, S79-S85.
- Buskila, D., Atzeni, F., y Sarzi-Puttini, P. (2008). Etiology of fibromyalgia: The possible role of infection and vaccination. *Autoimmunity Reviews*, 8, 41-43.
- Buskila, D., Neumann, L., Alhoashle, A., y Abu-Shakra, M. (2000). Fibromyalgia syndrome in men. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 30, 47-51.

- Calandre, E. P., Rodriguez-Claro, M. L., Rico-Villademoros, F., Vilchez, J. S., Hidalgo, J., y Delgado-Rodriguez, A. (2009). Effects of pool-based exercise in fibromyalgia symptomatology and sleep quality: A prospective randomised comparison between stretching and Tai chi. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 27, S21-8.
- Campbell, P., Tang, N., McBeth, J., Lewis, M., Main, C. J., Croft, P. R., et al. (2013). The role of sleep problems in the development of depression in those with persistent pain: A prospective cohort study. *Sleep*, 36, 1693-1698.
- Carette, S., Oakson, G., Guimont, C., y Steriade, M. (1995). Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 38, 1211-1217.
- Carney, C. E., Edinger, J. D., Manber, R., Garson, C., y Segal, Z. V. (2007). Beliefs about sleep in disorders characterized by sleep and mood disturbance. *Journal of Psychosomatic Research*, 62, 179-188.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., et al. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-389.
- Castelli, L., Tesio, V., Colonna, F., Molinaro, S., Leombruni, P., Buzzone, M., et al. (2012). Alexithymia and psychological distress in fibromyalgia: Prevalence and relation with quality of life. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 30, S70-S77.
- Castro-Sánchez, A. M., Matarán-Peñarrocha, G. A., López-Rodríguez, M. M., Lara-Palomo, I. C., Arendt-Nielsen, L., y Fernández-de-las-Peñas, C. (2012). Gender differences in pain severity, disability, depression and widespread pressure pain sensitivity in patients with

fibromyalgia syndrome without comorbid conditions. *Pain Medicine (United States)*, *13*, 1639-1647.

Chalon, S., Pereira, A., Lainey, E., Vandenhende, F., Watkin, J. G., Staner, L., et al. (2005). Comparative effects of duloxetine and desipramine on sleep EEG in healthy subjects. *Psychopharmacology*, *177*, 1-10.

Chapman, C. R., Tuckett, R. P., y Song, C. W. (2008). Pain and stress in a systems perspective: Reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *Journal of Pain*, *9*, 122-145.

Côté, K. A., y Moldofsky, H. (1997). Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, *24* , 2014-2023.

Crombez, G., Eccleston, C., Den Broeck, A. V., Goubert, L., y Van Houdenhove, B. (2004). Hypervigilance to pain in fibromyalgia: The mediating role of pain intensity and catastrophic thinking about pain. *Clinical Journal of Pain*, *20*, 98-102.

Currie, S. R., Wilson, K. G., y Curran, D. (2002). Clinical significance and predictors of treatment response to cognitive-behavior therapy for insomnia secondary to chronic pain. *Journal of Behavioral Medicine*, *25*, 135-153.

Currie, S. R., Wilson, K. G., Pontefract, A. J., y DeLaplante, L. (2000). Cognitive-behavioral treatment of insomnia secondary to chronic pain. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *68*, 407-416.

De Gier, M., Peters, M. L., y Vlaeyen, J. W. S. (2003). Fear of pain, physical performance, and attentional processes in patients with fibromyalgia. *Pain*, *104*, 121-130.

- Divakaran, T. G., Waugh, J., Clark, T. J., Khan, K. S., Whittle, M. J., y Kilby, M. D. (2001). Sleep quality, estradiol levels and behavioral factors in late reproductive age women. *Obstetrics and Gynecology*, 98, 391-397.
- Drewes, A. M., Svendsen, L., Nielsen, K. D., Taagholt, S. J., y Bjerregard, K. (1994). Quantification of alpha-EEG activity during sleep in fibromyalgia: A study based on ambulatory sleep monitoring. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 2, 33-53.
- Drewes, A. M., Jennum, P., Andreasen, A., Sjol, A., y Nielsen, K. D. (1994). Self-reported sleep disturbances and daytime complaints in women with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 2, 15-17, 31.
- Durán, J., Esnaola, S., Rubio, R., y Iztueta, Á. (2001). Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163, 685-689.
- Edinger, J. D., y Fins, A. I. (1995). The distribution and clinical significance of sleep time misperceptions among insomniacs. *Sleep*, 18, 232-239.
- Edinger, J. D., Fins, A. I., Glenn, D. M., Sullivan., R. J., Bastian, L. A., Marsh, G. R., et al. (2000). Insomnia and the eye of the beholder: Are there clinical markers of objective sleep disturbances among adults with and without insomnia complaints? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68, 586-593.
- Edinger, J. D., Wohlgemuth, W. K., Krystal, A. D., y Rice, J. R. (2005). Behavioral insomnia therapy for fibromyalgia patients: A randomized clinical trial. *Archives of Internal Medicine*, 165, 2527-2535.

- Edwards, R. R., Bingham, C. O., Bathon, J., y Haythornthwaite, J. A. (2006). Catastrophizing and pain in arthritis, fibromyalgia, and other rheumatic diseases. *Arthritis Care and Research*, 55, 325-332.
- Ehrlich, G. E. (2003). Pain is real; fibromyalgia isn't. *Journal of Rheumatology*, 30, 1666-1667.
- Figuroa, A., Kingsley, J. D., Mcmillan, V., y Panton, L. B. (2008). Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 28, 49-54.
- Finestone, D. H., Sawyer, B. A., Ober, S. K., y Marsh, G. R. (1991). Periodic leg movements in sleep in patients with fibromyalgia. *Annals of Clinical Psychiatry*, 3, 179-185.
- García-Larrea, L., y Peyron, R. (2013) Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review. *Pain*, 154, S29-S43.
- Glombiewski, J. A., Sawyer, A. T., Gutermann, J., Koenig, K., Rief, W., y Hofmann, S. G. (2010). Psychological treatments for fibromyalgia: A meta-analysis. *Pain*, 151, 280-295.
- Gold, A. R. (2011). Functional somatic syndromes, anxiety disorders and the upper airway: A matter of paradigms. *Sleep Medicine Reviews*, 15, 389-401.
- Gold, A. R., Dipalo, F., Gold, M. S., y Broderick, J. (2004). Inspiratory airflow dynamics during sleep in women with fibromyalgia. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research*, 27, 459-466.

- Gormsen, L., Rosenberg, R., Bach, F. W., y Jensen, T. S. (2010). Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *European Journal of Pain*, *14*, 127.e1-127.e8.
- Goubert, L., Crombez, G., y Van Damme, S. (2004). The role of neuroticism, pain catastrophizing and pain-related fear in vigilance to pain: A structural equations approach. *Pain*, *107*, 234-241.
- Gowers, W. R. (1904). Lumbago: Its lessons and analogues. *The British Medical Journal*, *1*, 117-121.
- Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M., y Clauw, D. J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, *46*, 1333-1343.
- Graeff, F. G. (1997). Serotonergic systems. *Psychiatric Clinics of North America*, *20*, 723-739.
- Hamilton, N. A., Catley, D., y Karlson, C. (2007). Sleep and the affective response to stress and pain. *Health Psychology*, *26*, 288-295.
- Hamilton, N. A., Affleck, G., Tennen, H., Karlson, C., Luxton, D., Preacher, K. J., et al. (2008). Fibromyalgia: The role of sleep in affect and in negative event reactivity and recovery. *Health Psychology*, *27*, 490-497.
- Harman, K., Pivik, R. T., D'Eon, J. L., Wilson, K. G., Swenson, J. R., y Matsunaga, L. (2002). Sleep in depressed and nondepressed participants with chronic low back pain: Electroencephalographic and behaviour findings. *Sleep*, *25*, 775-783.

- Harvey, A. G. (2002). A cognitive model of insomnia. *Behaviour Research and Therapy*, *40*, 869-893.
- Harvey, A. G., Sharpley, A. L., Ree, M. J., Stinson, K., y Clark, D. M. (2007). An open trial of cognitive therapy for chronic insomnia. *Behaviour Research and Therapy*, *45*, 2491-2501.
- Häuser, W., Kosseva, M., Üceyler, N., Klose, P., y Sommer, C. (2011). Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care and Research*, *63*, 808-820.
- Häuser, W., Kühn-Becker, H., Von Wilmoswky, H., Settan, M., Brähler, E., y Petzke, F. (2011). Demographic and clinical features of patients with fibromyalgia syndrome of different settings: A gender comparison. *Gender Medicine*, *8*, 116-125.
- Häuser, W., Thieme, K., y Turk, D. C. (2010). Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome : A systematic review. *European Journal of Pain*, *14*, 5-10.
- Häuser, W., Walitt, B., Fitzcharles, M., y Sommer, C. (2014). Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research and Therapy*, *16*, art. no. 201. doi: 10.1186/ar4441
- Hauser, W., Bernardy, K., Uceyler, N., y Sommer, C. (2009). Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: A meta-analysis. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, *301*, 198-209.
- Hauser, W., Hayo, S., Biewer, W., Gesmann, M., KuhnBecker, H., Petzke, F., et al (2010). Diagnosis of fibromyalgia syndrome: A comparison of association of the medical

scientific societies in germany, survey, and the american college of rheumatology criteria. *The Clinical Journal of Pain*, 26, 505-511.

Hita-Contreras, F., Martínez-López, E., Latorre-Román, P. A., Garrido, F., Santos, M. A., y Martínez-Amat, A. (en prensa). Reliability and validity of the spanish version of the pittsburgh sleep quality index (PSQI) in patients with fibromyalgia. *Rheumatology International*. Descargado de <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00296-014-2960-z.pdf>

Hoffman, D. L., y Dukes, E. M. (2008). The health status burden of people with fibromyalgia: A review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12. *International Journal of Clinical Practice*, 62, 115-126.

Holman, A. J. (2008). Pragmatic consideration of recent randomized, placebo-controlled clinical trials for treatment of fibromyalgia. *Current Pain & Headache Reports*, 12, 393-398.

Hooten, W. M., Townsend, C. O., y Decker, P. A. (2007). Gender differences among patients with fibromyalgia undergoing multidisciplinary pain rehabilitation. *Pain Medicine*, 8, 624-632.

Hudson, J. I., Arnold, L. M., Keck, P. E., Auchenbach, M. B., y Pope ., H. G. (2004). Family study of fibromyalgia and affective spectrum disorder. *Biological Psychiatry*, 56, 884-891.

Jennum, P., Drewes, A. M., Andreasen, A., y Nielsen, K. D. (1993). Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *Journal of Rheumatology*, 20, 1756-1759.

- Jennum, P., y Riha, R. L. (2009). Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *European Respiratory Journal*, 33, 907-914.
- Jensen, K. B., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H., Williams, S. C. R., et al. (2010). Anxiety and depressive symptoms in fibromyalgia are related to poor perception of health but not to pain sensitivity or cerebral processing of pain. *Arthritis and Rheumatism*, 62, 3488-3495.
- Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., y Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114, 295-302.
- Jungquist, C. R., O'Brien, C., Matteson-Rusby, S., Smith, M. T., Pigeon, W. R., Xia, Y., et al. (2010). The efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia in patients with chronic pain. *Sleep Medicine*, 11, 302-309.
- Karsdorp, P. A., y Vlaeyen, J. W. S. (2009). Active avoidance but not activity pacing is associated with disability in fibromyalgia. *Pain*, 147, 29-35.
- Katz, J. D., Mamirova, G., Guzhva, O., y Furmark, L. (2010). Gender bias in diagnosing fibromyalgia. *Gender Medicine*, 7, 19-27.
- Keefe, F. J., Rumble, M. E., Scipio, C. D., Giordano, L. A., y Perri, L. M. (2004). Psychological aspects of persistent pain: Current state of the science. *Journal of Pain*, 5, 195-211.
- Krystal, A. D., y Edinger, J. D. (2008). Measuring sleep quality. *Sleep Medicine*, 9, S10-S17.

- Kurtze, N., y Svebak, S. (2001). Fatigue and patterns of pain in fibromyalgia: Correlations with anxiety, depression and co-morbidity in a female county sample. *British Journal of Medical Psychology*, 74, 523-537.
- Lachaine, J., Beauchemin, C., y Landry, P. (2010). Clinical and economic characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clinical Journal of Pain*, 26, 284-290.
- Landis, C. A., Lentz, M. J., Rothermel, J., Buchwald, D., y Shaver, J. L. F. (2004). Decreased sleep spindles and spindle activity in midlife women with fibromyalgia and pain. *Sleep*, 27, 741-750.
- Landis, C. A., Frey, C. A., Lentz, M. J., Rothermel, J., Buchwald, D., y Shaver, J. L. F. (2003). Self-reported sleep quality and fatigue correlates with actigraphy in midlife women with fibromyalgia. *Nursing Research*, 52, 140-147.
- Lange, M., Karpinski, N., Krohn-Grimberghe, B., y Petermann, F. (2010). Patients with fibromyalgia: Gender differences. [Geschlechtsunterschiede beim fibromyalgiesyndrom] *Schmerz*, 24, 262-266.
- Lange, M., y Petermann, F. (2010). Influence of depression on fibromyalgia. A systematic review. [Einfluss von Depression auf das Fibromyalgiesyndrom: Eine systematische Literaturanalyse] *Schmerz*, 24, 326-333.
- Lautenbacher, S., Kundermann, B., y Krieg, J. (2006). Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Medicine Reviews*, 10, 357-369.
- Leeuw, M., Goossens, M. E. J. B., Linton, S. J., Crombez, G., Boersma, K., y Vlaeyen, J. W. S. (2007). The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: Current state of scientific evidence. *Journal of Behavioral Medicine*, 30, 77-94.

- Lentz, M. J., Landis, C. A., Rothermel, J., y Shaver, J. L. (1999). Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *Journal of Rheumatology*, 26, 1586-1592.
- Lerma, C., Martinez, A., Ruiz, N., Vargas, A., Infante, O., y Martinez-Lavin, M. (2011). Nocturnal heart rate variability parameters as potential fibromyalgia biomarker: Correlation with symptoms severity. *Arthritis Research and Therapy*, 13, R185.
- Lichstein, K. L., Stone, K. C., Donaldson, J., Nau, S. D., Soeffing, J. P., Murray, et al. (2006). Actigraphy validation with insomnia. *Sleep*, 29, 232-239.
- MacDonald, S., Linton, S. J., y Jansson-Fröjmark, M. (2010). Cognitive vulnerability in the development of concomitant pain and sleep disturbances. *British Journal of Health Psychology*, 15, 417-434.
- MacFarlane, J. G., Shahal, B., Mously, C., y Moldofsky, H. (1996). Periodic K-alpha sleep EEG activity and periodic limb movements during sleep: Comparisons of clinical features and sleep parameters. *Sleep*, 19, 200-204.
- Manu, P., Lane, T. J., Matthews, D. A., Castriotta, R. J., Watson, R. K., y Abeles, M. (1994). Alpha-delta sleep in patients with a chief complaint of chronic fatigue. *Southern Medical Journal*, 87, 465-470.
- Martínez, M. P., Miró, E., Sánchez, A. I., Díaz-Piedra, C., Cáliz, R., Vlaeyen, J. W. S., et al. (en prensa). Cognitive-behavioral therapy for insomnia and sleep hygiene in fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Journal of Behavioral Medicine*. Descargado de <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10865-013-9520-y>

- Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Miró, E., Lami, M. J., Prados, G., y Morales, A. (en prensa). Relationships between physical symptoms, emotional distress, and pain appraisal in fibromyalgia: The moderator effect of alexithymia. *Journal of Psychology: Interdisciplinary and applied*. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1080/00223980.2013.844673>
- Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Miró, E., Medina, A., y Lami, M. J. (2011). The relationship between the fear-avoidance model of pain and personality traits in fibromyalgia patients. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 18, 380-391.
- Martinez-Lavin, M. (2012). Fibromyalgia: When distress becomes (Un)sympathetic pain. *Pain Research and Treatment*, 2012, Article ID 981565. Descargado de <http://dx.doi.org/10.1155/2012/981565>
- Martinez-Lavin, M., Hermosillo, A. G., Rosas, M., y Soto, M. E. (1998). Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: A heart rate variability analysis. *Arthritis & Rheumatism*, 41, 1966-1971.
- Martinez-Lavin, M., y Vargas, A. (2009). Complex adaptive systems allostasis in fibromyalgia. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 35, 285-298.
- Mas, A. J., Carmona, L., Valverde, M., Ribas, B., Navarro, F., Ortiz, A. M., et al. (2008). Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: Results from a nationwide study in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 26(4), 519-526.
- May, K. P., West, S. G., Baker, M. R., y Everett, D. W. (1993). Sleep apnea in male patients with the fibromyalgia syndrome. *American Journal of Medicine*, 94(5), 505-508.

- McEwen, B. S., y Kalia, M. (2010). The role of corticosteroids and stress in chronic pain conditions. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 59, S9-S15.
- Meeus, M., y Nijs, J. (2007). Central sensitization: A biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clinical Rheumatology*, 26(4), 465-473.
- Miró, E., Diener, F. N., Martínez, M.P., Sánchez, A. I., y Valenza, M. C. (2012). Fibromyalgia in men and women: Comparison of the main clinical symptoms. [La fibromialgia en hombres y mujeres: Comparación de los principales síntomas clínicos] *Psicothema*, 24, 10-15.
- Miró, E., Lupiáñez, J., Hita, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., y Buela-Casal, G. (2011). Attentional deficits in fibromyalgia and its relationships with pain, emotional distress and sleep dysfunction complaints. *Psychology & Health*, 26, 765-780.
- Miró, E., Lupiáñez, J., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Díaz-Piedra, C., Guzmán, M. A., et al. (2011). Cognitive-behavioral therapy for insomnia improves attentional function in fibromyalgia syndrome: A pilot randomized controlled trial. *Journal of Health Psychology*, 16, 770-782.
- Miró, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Prados, G., y Medina, A. (2011). When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality. *British Journal of Health Psychology*, 16, 799-814.
- Miró, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Prados, G., y Diener, F. N. (2012). Role of dysfunctional beliefs about sleep on the poor sleep quality reported by patients with

- fibromyalgia. [Papel de las cogniciones disfuncionales sobre el sueño en la baja calidad del sueño informada por los pacientes con fibromialgia] *Behavioral Psychology/Psicología Conductual*, 20, 699-718.
- Moldofsky, H. (2008a). The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*, 75, 397-402.
- Moldofsky, H. (2008b). The assessment and significance of the sleep/waking brain in patients with chronic widespread musculoskeletal pain and fatigue syndromes. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 16(1-2), 37-48.
- Moldofsky, H., Scarisbrick, P., England, R., y Smythe, H. (1975). Musculoskeletal symptoms and non REM sleep disturbance in patients with 'fibrositis syndrome' and healthy subjects. *Psychosomatic Medicine*, 37, 341-351.
- Morin, C. M., Kowatch, R. A., y Wade, J. B. (1989). Behavioral management of sleep disturbances secondary to chronic pain. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 20, 295-302.
- Mork, P. J., y Nilsen, T. I. L. (2012). Sleep problems and risk of fibromyalgia: Longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis and Rheumatism*, 64, 281-284.
- Munguia-Izquierdo, D., y Legaz-Arrese, A. (2008). Assessment of the effects of aquatic therapy on global symptomatology in patients with fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*, 89, 2250-2257.

- Nelson, P. J., y Tucker, S. (2006). Developing an intervention to alter catastrophizing in persons with fibromyalgia. *Orthopaedic Nursing*, 25, 205-214.
- Nicassio, P. M., Schuman, C., Radojevic, V., y Weisman, M. H. (1999). Helplessness as a mediator of health status in fibromyalgia. *Cognitive Therapy and Research*, 23, 181-196.
- Nicassio, P. M., Moxham, E. G., Schuman, C. E., y Gevirtz, R. N. (2002). The contribution of pain, reported sleep quality and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain*, 100, 271-279.
- Nielson, W. R., y Jensen, M. P. (2004). Relationship between changes in coping and treatment outcome in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 109, 233-241.
- Offenbaecher, M., Bondy, B., De Jonge, S., Glatzeder, K., Krüger, M., Schoeps, P., et al. (1999). Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis and Rheumatism*, 42, 2482-2488.
- Okifuji, A., y Hare, B. D. (2011). Nightly analyses of subjective and objective (actigraphy) measures of sleep in fibromyalgia syndrome: What accounts for the discrepancy? *Clinical Journal of Pain*, 27, 289-296.
- Osorio, C. D., Gallinaro, A. L., Lorenzi-Filho, G., y Lage, L. V. (2006). Sleep quality in patients with fibromyalgia using the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Journal of Rheumatology*, 33, 1863-1865.
- Palomino, R. A., Nicassio, P. M., Greenberg, M. A., y Medina, E. P. (2007). Helplessness and loss as mediators between pain and depressive symptoms in fibromyalgia. *Pain*, 129, 185-194.

- Phillips, L. J., y Stuifbergen, A. K. (2010). The relevance of depressive symptoms and social support to disability in women with multiple sclerosis or fibromyalgia. *International Journal of Rehabilitation Research*, 33, 142-150.
- Pigeon, W. R., Moynihan, J., Matteson-Rusby, S., Jungquist, C. R., Xia, Y., Tu, X., et al. (2012). Comparative effectiveness of CBT interventions for co-morbid chronic pain & insomnia: A pilot study. *Behaviour Research and Therapy*, 50, 685-689.
- Prados, G., y Miró, E. (2012). Fibromyalgia and sleep: A review. [Fibromialgia y sueño: Una revisión] *Revista de Neurología*, 54, 227-240.
- Raphael, K. G., Janal, M. N., Nayak, S., Schwartz, J. E., y Gallagher, R. M. (2006). Psychiatric comorbidities in a community sample of women with fibromyalgia. *Pain*, 124, 117-125.
- Rizzi, M., Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Capsoni, F., Andreoli, A., Pecis, M., et al. (2004). Cyclic alternating pattern: A new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *Journal of Rheumatology*, 31, 1193-1199.
- Roehrs, T., Hyde, M., Blaisdell, B., Greenwald, M., y Roth, T. (2006). Sleep loss and REM sleep loss are hyperalgesic. *Sleep*, 29, 145-151.
- Roizenblatt, S., Moldofsky, H., Benedito-Silva, A., y Tufik, S. (2001). Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 44, 222-230.
- Roizenblatt, S., Neto, N. S. R., y Tufik, S. (2011). Sleep disorders and fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 15, 1-11.

- Ruiz Pérez, I., Ubago Linares, M. C., Bermejo Pérez, M. J., Plazaola Castaño, J., Olry De Labry-Lima, A., y Hernández Torres, E. (2007). Differences in sociodemographic, clinical, psychosocial and health care characteristics between men and women diagnosed with fibromyalgia. [Diferencias en características sociodemográficas, clínicas y psicológicas entre hombres y mujeres diagnosticados de fibromialgia] *Revista Clínica Española*, 20, 433-439.
- Russell, I. J., Holman, A. J., Swick, T. J., Alvarez-Horine, S., Wang, Y. G., y Guinta, D. (2011). Sodium oxybate reduces pain, fatigue, and sleep disturbance and improves functionality in fibromyalgia: Results from a 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*, 152, 1007-1017.
- Russell, I. J., y Larson, A. A. (2009). Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: A unified hypothesis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 35, 421-435.
- Rutledge, D. N., Jones, K., y Jones, C. J. (2007). Predicting high physical function in people with fibromyalgia. *Journal of Nursing Scholarship*, 39, 319-324.
- Sánchez, A. I., Díaz-Piedra, C., Miró, E., Martínez, M. P., Gálvez, R., y Buena-Casal, G. (2012). Effects of cognitive-behavioral therapy for insomnia on polysomnographic parameters in fibromyalgia patients. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 12, 39-53.
- Sánchez, A. I., Valenza, M. C., Martínez, M. P., Miró, E., Diener, F. N., José Lami, M., et al. (2013). Gender differences in pain experience and physical activity of fibromyalgia syndrome patients. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 21, 147-155.

- Sanchez, A. I., Martinez, M.P., Miró, E., y Medina, A. (2011). Predictors of the pain perception and self-efficacy for pain control in patients with fibromyalgia. *Spanish Journal of Psychology*, *14*, 366-373.
- Sarzi-Puttini, P., Rizzi, M., Andreoli, A., Panni, B., Pecis, M., Colombo, S., et al. (2002). Hypersomnolence in fibromyalgia syndrome. *Clinical & Experimental Rheumatology*, *20*, 69-72.
- Schneider-Helmert, D., Whitehouse, I., Kumar, A., y Lijzenga, C. (2001). Insomnia and alpha sleep in chronic non-organic pain as compared to primary insomnia. *Neuropsychobiology*, *43*, 54-58.
- Sergi, M., Rizzi, M., Braghiroli, A., Sarzi Puttini, P., Greco, M., Cazzola, M., et al. (1999). Periodic breathing during sleep in patients affected by fibromyalgia syndrome. *European Respiratory Journal*, *14*, 203-208.
- Siler, A. C., Gardner, H., Yanit, K., Cushman, T., y McDonagh, M. (2011). Systematic review of the comparative effectiveness of antiepileptic drugs for fibromyalgia. *Journal of Pain*, *12*, 407-415.
- Smith, M. T., y Haythornthwaite, J. A. (2004). How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Medicine Reviews*, *8*, 119-132.
- Staud, R., y Spaeth, M. (2008). Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS Spectrums*, *13*, 12-17.
- Stehlik, R., Arvidsson, L., y Ulfberg, J. (2009). Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia. *European Neurology*, *61*(2), 107-111.

- Straube, S., Derry, S., Moore, R. A., y McQuay, H. J. (2010). Pregabalin in fibromyalgia: Meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology*, 49, 706-715.
- Stuifbergen, A. K., Phillips, L., Carter, P., Morrison, J., y Todd, A. (2010). Subjective and objective sleep difficulties in women with fibromyalgia syndrome. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 22, 548-556.
- Taibi, D. M., Landis, C. A., y Vitiello, M. V. (2013). Concordance of polysomnographic and actigraphic measurement of sleep and wake in older women with insomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 9, 217-225.
- Tang, N. K., y. (2009). Cognitive-behavioral therapy for sleep abnormalities of chronic pain patients. *Current Rheumatology Reports*, 11, 451-460.
- Tang, N. K., Goodchild, C. E., y Salkovskis, P. M. (2012). Hybrid cognitive-behaviour therapy for individuals with insomnia and chronic pain: A pilot randomised controlled trial. *Behaviour Research and Therapy*, 50, 814-821.
- Theadom, A., y Cropley, M. (2008). Dysfunctional beliefs stress and sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Medicine*, 9, 376-381.
- Theadom, A., Cropley, M., y Humphrey, K. (2007). Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 62, 145-151.
- Thieme, K., Turk, D. C., y Flor, H. (2004). Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: Relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosomatic Medicine*, 66, 837-844.

- Turk, D. C., y Okifuji, A. (2002). Psychological factors in chronic pain: Evolution and revolution. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 70*, 678-690.
- Turner, J. A., Ersek, M., y Kemp, C. (2005). Self-efficacy for managing pain is associated with disability, depression, and pain coping among retirement community residents with chronic pain. *Journal of Pain, 6*, 471-479.
- Uguz, F., Çiçek, E., Salli, A., Karahan, A. Y., Albayrak, I., Kaya, N., et al. (2010). Axis I and axis II psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *General Hospital Psychiatry, 32*, 105-107.
- Van Houdenhove, B., y Egle, U. T. (2004). Fibromyalgia: A stress disorder? Piecing the biopsychosocial puzzle together. *Psychotherapy and Psychosomatics, 73*, 267-275.
- Van Houdenhove, B., Kempke, S., y Luyten, P. (2010). Psychiatric aspects of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Current Psychiatry Reports, 12*, 208-214.
- Van Houdenhove, B., y Luyten, P. (2006). Stress, depression and fibromyalgia. *Acta Neurologica Belgica, 106*, 149-156.
- Van Houdenhove, B., y Luyten, P. (2008). Customizing treatment of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: The role of perpetuating factors. *Psychosomatics, 49*, 470-477.
- Verbunt, J. A., Pernot, D. H., y Smeets, R. J. (2008). Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. *Health and Quality of Life Outcomes, 6*, 8. Descargado de <http://www.hqlo.com/content/6/1/8>

- Vincent, A., Benzo, R. P., Whipple, M. O., McAllister, S. J., Erwin, P. J., y Saligan, L. N. (2013). Beyond pain in fibromyalgia: Insights into the symptom of fatigue. *Arthritis Research and Therapy*, 15, 221. Descargado de <http://arthritis-research.com/content/15/6/221>
- Viola-Saltzman, M., Watson, N. F., Bogart, A., Goldberg, J., y Buchwald, D. (2010). High prevalence of restless legs syndrome among patients with fibromyalgia: A controlled cross-sectional study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 6, 423-427.
- Vishne, T., Fostick, L., Silberman, A., Kupchick, M., Rubinow, A., Amital, H., et al. (2008). Fibromyalgia among major depression disorder females compared to males. *Rheumatology International*, 28, 831-836.
- Vitiello, M. V., Rybarczyk, B., Von Korff, M., y Stepanski, E. J. (2009). Cognitive behavioral therapy for insomnia improves sleep and decreases pain in older adults with co-morbid insomnia and osteoarthritis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5, 355-362.
- Vlaeyen, J. W. S., y Linton, S. J. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: A state of the art. *Pain*, 85, 317-332.
- Vlaeyen, J. W. S., y Morley, S. (2009). Cognitive and behavioral factors in fibromyalgia: Mood, goals, and task performance. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 17, 295-301.
- Wagner, J., Chandran, A., Dibonaventura, M., y Cappelleri, J. C. (2013). The costs associated with sleep symptoms among patients with fibromyalgia. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 13, 131-139.

- Wang, C., Schmid, C. H., Rones, R., Kalish, R., Yinh, J., Goldenberg, D. L., et al. (2010). A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *New England Journal of Medicine*, 363(8), 743-754.
- Ward, T. M., Lentz, M., Kieckhefer, G. M., y Landis, C. A. (2012). Polysomnography and actigraphy concordance in juvenile idiopathic arthritis, asthma and healthy children. *Journal of Sleep Research*, 21, 113-121.
- White, K. P., y Harth, M. (2001). Classification, epidemiology, and natural history of fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, 5(4), 320-329.
- White, K. P., Speechley, M., Harth, M., y ØStbye, T. (1999). The London Fibromyalgia Epidemiology Study: Comparing the demographic and clinical characteristics in 100 random community cases of fibromyalgia versus controls. *Journal of Rheumatology*, 26, 1570-1576.
- Williams, A. C., Eccleston, C., y Morley, S. (2012). Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, Art. No.: CD007407. Descargado de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007407.pub3/pdf>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., et al. (2010). The american college of rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, 62, 600-610.

- Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., y Russell, I. J. (1995). Aspects of fibromyalgia in the general population: Sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *Journal of Rheumatology*, 22(1), 151-156.
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., et al. (1990). The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia. report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and Rheumatism*, 33, 160-172.
- Woodley, J., y Smith, S. (2006). Safety behaviors and dysfunctional beliefs about sleep: Testing a cognitive model of the maintenance of insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*, 60, 551-557.
- Yunus, M. B. (2001). The role of gender in fibromyalgia syndrome. *Current Rheumatology Reports*, 3, 128-134.
- Yunus, M. B., Celiker, R., y Aldag, J. C. (2004). Fibromyalgia in men: Comparison of psychological features with women. *Journal of Rheumatology*, 31, 2464-2467.
- Yunus, M. B., Inanici, F., Aldag, J. C., y Mangold, R. F. (2000). Fibromyalgia in men: Comparison of clinical features with women. *Journal of Rheumatology*, 27, 485-490.

ANEXOS

ANEXO 1

Fibromialgia y sueño: una revisión

Germán Prados, Elena Miró

Introducción. Aunque la literatura médica ha dedicado escasa atención al sueño en comparación con otros síntomas de la fibromialgia, recientemente el American College of Rheumatology ha propuesto que el sueño constituya un aspecto central de la valoración clínica de la fibromialgia. A pesar de ello, no existe una revisión exhaustiva que contemple de modo global los aspectos fisiopatológicos, psicosociales y terapéuticos de la relación entre sueño y fibromialgia.

Desarrollo. Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de las plataformas Scopus y OVID (Medline, PsychINFO y Ovid Nursing Database), desde el 1 de enero de 1990 hasta el 31 de agosto de 2011, con los términos *'fibromyalgia'* y *'sleep'*. Se seleccionaron 112 registros tras aplicar determinados criterios de inclusión.

Conclusiones. Los avances en la investigación de la fibromialgia y el uso de modelos explicativos de orientación biopsico-social están permitiendo comprender la importancia del sueño en este síndrome. Múltiples estudios han demostrado interacciones complejas entre la alteración del sueño, las anomalías neuroendocrinas e inmunitarias, y los síntomas clínicos presentes en la fibromialgia, que sugieren que las alteraciones del sueño pueden ser tanto causa como consecuencia de esta enfermedad. La mejora del sueño contribuye a aliviar diversos síntomas de la fibromialgia, pero se dispone de pocos fármacos eficaces y su uso plantea algunos inconvenientes. En cuanto a otras terapias no farmacológicas, destacan los hallazgos prometedores de la terapia cognitivo-conductual y del ejercicio aeróbico. La investigación futura debe determinar las ventajas de cada uno de estos tratamientos y valorar la relación coste-beneficio.

Palabras clave. Alteraciones cognitivas. Dolor crónico. Eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal. Estrés psicológico. Fatiga. Fibromialgia. Fisiopatología. Modelo biopsicosocial. Polisomnografía. Sistema inmunitario. Sueño. Terapia cognitivo-conductual. Trastornos del sueño. Tratamiento.

Introducción

La fibromialgia es un síndrome de dolor crónico generalizado, cuyas manifestaciones clínicas más frecuentes son: mialgia difusa, fatiga, múltiples puntos dolorosos, alteraciones del sueño y malestar emocional [1,2]. Este síndrome afecta al 2-5% de la población general, con claro predominio de las mujeres sobre los varones, en una proporción de siete a uno [3]. Numerosos estudios demuestran que las personas que padecen fibromialgia presentan un deterioro de su salud física y mental en mayor grado que quienes sufren otras enfermedades reumáticas o autoinmunitarias que tradicionalmente se ha considerado que provocan mayor discapacidad [4]. En este sentido, es de destacar el importante efecto negativo de la fibromialgia en la vida familiar y laboral, y los elevados costes sociales y sanitarios que genera esta condición [5].

Aunque el dolor es el síntoma más habitual asociado a la fibromialgia, y al que se le han dedicado los mayores esfuerzos terapéuticos y de investigación, la mayoría de pacientes con fibromialgia pa-

decen problemas de sueño y fatiga [6]. Además, se observa una mayor gravedad del síndrome en los pacientes con alteraciones más importantes en el sueño [7]. En el año 2010, el American College of Rheumatology propuso un nuevo conjunto de criterios diagnósticos para la fibromialgia alternativo a la tradicional clasificación de 1990 [1]. Esta nueva herramienta clínica no incluye la exploración de puntos dolorosos del paciente y enfatiza que, además del dolor generalizado, la evaluación de la gravedad de los problemas de sueño y fatiga, de las dificultades cognitivas, y de diversos síntomas somáticos son determinantes para establecer el diagnóstico del síndrome [2,8].

La importancia de los trastornos del sueño en la etiología de la fibromialgia ha sido reconocida recientemente, aunque existían antecedentes que destacaban el papel del sueño en este síndrome. En algunos estudios efectuados a partir de la década de los setenta, Moldofsky propuso la 'fibrositis' (denominación previa de la fibromialgia) como una enfermedad caracterizada por la presencia anómala de ritmo alfa en las ondas delta del sueño lento ob-

Servicio de Medicina Interna; Hospital Universitario Virgen de las Nieves y Universidad de Granada (G. Prados). Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico; Facultad de Psicología; Universidad de Granada (E. Miró). Granada, España.

Correspondencia:
Dra. Elena Miró Morales.
Facultad de Psicología. Universidad de Granada. Campus Universitario de Cartuja, s/n. E-18071 Granada.

Fax:
+34 958 243 749.

E-mail:
emiro@ugr.es

Financiación:
El trabajo forma parte de un proyecto I+D financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (ref. PSI2009-13765PSIC).

Aceptado tras revisión externa:
21.12.11.

Cómo citar este artículo:
Prados G, Miró E. Fibromialgia y sueño: una revisión.
Rev Neurol 2012; 54: 227-40.

© 2012 Revista de Neurología

Las tablas mencionadas en este artículo aparecen en la edición web (www.neurologia.com).

servado en los registros electroencefalográficos (EEG) de estos pacientes [9]. Esta alteración, llamada 'sueño alfa-delta', se ha asociado con un mayor número de puntos dolorosos, más duración e intensidad del dolor y una menor duración y eficiencia del sueño [10]. Otras anomalías destacadas en los registros polisomnográficos (PSG) de la fibromialgia son la existencia de un grado importante de fragmentación del sueño y la reducción del porcentaje de sueño lento [10-12]. La investigación ha demostrado también que las alteraciones del sueño que producen un sueño no reparador, o la privación de sueño, pueden generar dolor musculoesquelético y fatiga [9]. Por el contrario, cuando se normaliza la cantidad de sueño de ondas lentas en el 'rebote' de sueño (recuperación del sueño perdido) que sigue a una privación de sueño, se incrementan los umbrales de dolor [13].

Asimismo, los estudios clínicos que han utilizado medidas subjetivas, como autoinformes y diarios que analizaban las relaciones entre dolor, sueño, fatiga y otra serie de síntomas en la fibromialgia, han observado que no sólo el dolor empeoraba el sueño y otros síntomas de la fibromialgia, sino que también un sueño nocturno poco reparador se seguía de una vigilia con más dolor y diversos síntomas [14,15]. Igualmente, se ha observado una relación importante entre la alteración de sueño y el malestar emocional que presentan hasta un 70% de los pacientes con fibromialgia [16-19]. También algunas de las alteraciones cognitivas presentes en fibromialgia, como las dificultades con la memoria y la atención, se han asociado con los problemas de sueño [20,21].

El avance en la comprensión de los mecanismos etiológicos de la fibromialgia está permitiendo desarrollar modelos teóricos más completos que consideran múltiples factores y que empiezan a dar cuenta de la clínica y los hallazgos fisiopatológicos de éste y otros síndromes con características comunes, como el síndrome de fatiga crónica. En estos modelos, las alteraciones de la estructura y calidad del sueño desempeñan un papel destacado en el origen y cronificación del síndrome [22,23]. La importancia del sueño en la fisiopatología de la fibromialgia hace necesario disponer de un panorama global de todas las investigaciones actuales que analizan la relación del sueño con el dolor, la fatiga, los trastornos emocionales, las alteraciones cognitivas y el funcionamiento social, así como de las terapias que se centran en los trastornos del sueño como estrategia clave para mejorar la calidad de vida de las personas que padecen fibromialgia.

Al respecto, existen seis revisiones que analizan directamente la relación del sueño con la fibromial-

gia [6,9,24-27]. Todas estas revisiones se han centrado principalmente en describir de forma minuciosa las alteraciones del sueño existentes en la fibromialgia. De forma adicional, Moldofsky ha proporcionado en sus revisiones excelente información sobre la posible fisiopatología de la fibromialgia en relación con el sueño, las manifestaciones clínicas asociadas al sueño de mala calidad y los tratamientos farmacológicos pertinentes [6,9,25]. Roizenblatt et al, en su revisión del año 2011, han hecho hincapié en aspectos genéticos y en la farmacoterapia de los trastornos del sueño asociados a la fibromialgia [26]. Por el contrario, ninguna de las investigaciones existentes constituye una revisión totalmente exhaustiva sobre el tema. Además, con la excepción de la revisión de Lineberger [27], que ha recogido alguna mención a los aspectos psicológicos implicados en el desarrollo y mantenimiento de este síndrome y su relación con el trastorno del sueño, generalmente no se han incluido los estudios que analizan la relación entre factores psicológicos, sueño y fibromialgia, y no se han revisado las opciones de tratamiento no farmacológico.

El objetivo del estudio es llevar a cabo una revisión exhaustiva de las publicaciones existentes sobre sueño y fibromialgia, en el período comprendido desde 1990 hasta la actualidad, que permita obtener una visión global de los hallazgos que ha ofrecido la investigación sobre sueño y fibromialgia. Disponer de estas claves es necesario para poder desarrollar un enfoque integral de la relevante función del sueño en la fibromialgia y del potencial terapéutico que supone su abordaje multidisciplinar.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica a través de las plataformas Scopus y OVID, en esta última se seleccionaron las siguientes bases de datos: Medline, PsychINFO y Ovid Nursing Database. Se estableció un intervalo temporal desde el 1 de enero del año 1990 hasta el 31 de agosto del año 2011. Los términos de búsqueda incluyeron las palabras clave '*fibromyalgia*' y '*sleep*'. Dos revisores seleccionaron los artículos que cumplieron con los siguientes criterios:

- Estar publicados en inglés o castellano.
- Pertenecer al área de conocimiento de ciencias de la salud.
- Tratar de estudios empíricos que hayan empleado metodología cuantitativa.
- Incluir entre sus variables dependientes o independientes medidas de sueño en pacientes con fibromialgia.

- Tener como muestra población humana adulta.
- Haber efectuado el diagnóstico de fibromialgia con los criterios de la American College of Rheumatology del año 1990 [1] o del año 2010 [2].

Resultados

La búsqueda bibliográfica con las palabras clave 'fibromialgia' y 'sleep' produjo 939 resultados en la plataforma OVID y 959 resultados en Scopus. Se cruzaron los datos obtenidos en ambas plataformas a través de la herramienta bibliográfica RefWorks y se eliminaron todos los artículos duplicados. Se obtuvo un cómputo total de 982 referencias. Dos revisores analizaron estos artículos y seleccionaron finalmente 112 artículos relevantes sobre sueño y fibromialgia que cumplían los criterios de inclusión y mostraban una buena calidad metodológica.

Tras el análisis de los artículos, éstos se agruparon en los siguientes epígrafes:

- *Medidas objetivas y subjetivas de sueño*: 32 referencias.
- *Sueño y fisiopatología*: 16 referencias.
- *Trastornos del sueño asociados a la fibromialgia*: 7 referencias.
- *Variables psicosociales, sueño y dolor*: 18 referencias.
- *Tratamiento farmacológico*: 30 referencias, que se restringieron a 9 (véase el epígrafe de 'farmacología').
- *Tratamientos psicológicos*: 3 referencias.
- *Ejercicio, fisioterapia y balnearioterapia*: 6 referencias.

Medidas objetivas y subjetivas de sueño

Polisomnografía y actigrafía

Los estudios con PSG en las personas que sufren fibromialgia muestran diversas anomalías en la continuidad, arquitectura y microestructura del sueño [13,25]. En cuanto a la continuidad y arquitectura del sueño, se ha observado principalmente una reducción del tiempo total de sueño, mayor número de despertares y *arousal*, un incremento en las latencias de inicio del sueño y del sueño REM, un aumento de los cambios de fase y una reducción del porcentaje del sueño lento (Tabla I).

En cuanto a la microestructura del sueño, la intrusión anómala de un ritmo alfa superpuesto a la actividad delta lenta característica de las fases III y IV del sueño (sueño o ritmo alfa-delta) se llegó a

proponer como una característica específica de la fibromialgia [9]. Aunque hoy en día no se considera que exista un patrón EEG específico de este síndrome, Roizenblatt et al observaron diversos subtipos de ritmo alfa-delta, siendo el denominado ritmo alfa-fásico el que más se asociaba a algunas de las manifestaciones características de la fibromialgia, como el sueño poco reparador y el dolor [10].

La presencia de patrones cíclicos en el EEG, como el denominado 'complejo K-alfa', que consiste en la alternancia de complejos K con actividad alfa, y el llamado 'patrón cíclico alternante', caracterizado por la alternancia de períodos rítmicos de *arousal* y actividad de baja frecuencia en el EEG, se han relacionado con un sueño poco reparador, una menor eficiencia del sueño y una mayor gravedad de los síntomas clínicos de la fibromialgia [12,28].

De forma alternativa a la PSG, se ha empleado la actigrafía para la evaluación objetiva de los patrones circadianos de actividad y reposo en las personas con fibromialgia, observándose una mayor actividad nocturna en estos pacientes comparados con los sujetos sanos. Asimismo, este patrón de actividad se ha asociado con una peor calidad de sueño y una mayor sintomatología clínica [29-31].

Por otra parte, diversas investigaciones en personas con fibromialgia han demostrado que el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, mediante diferentes modelos matemáticos, puede utilizarse como una medida fisiológica fiable que permite establecer ciertos paralelismos entre las características del sueño en fibromialgia y las alteraciones apreciadas en la actividad del sistema nervioso autónomo que se han denominado 'disautonomía'. Así, se ha descrito un incremento de la actividad del sistema nervioso autónomo simpático y una menor complejidad en la función parasimpática durante el sueño. Esta disautonomía podría contribuir al mayor número de despertares y *arousal*, al dolor y a la fatiga presentes en las personas con fibromialgia [32-34].

Escalas y cuestionarios de sueño

Uno de los instrumentos que más se ha empleado en la evaluación del sueño en fibromialgia es el índice de calidad de sueño de Pittsburgh -Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)- [35]. Este cuestionario, que completa el propio paciente, incluye 19 ítems que exploran siete dimensiones sobre la calidad del sueño en el último mes: calidad subjetiva de sueño, latencia de sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño, trastornos del sueño, consumo de medicación para dormir y funcionamiento diurno.

El PSQI ha demostrado adecuada consistencia interna, sensibilidad y especificidad para la evaluación del sueño en el insomnio primario [36].

Las investigaciones que han analizado el sueño en la fibromialgia con el PSQI han obtenido evaluaciones de mala calidad subjetiva del sueño en la mayoría de los casos y una importante prevalencia de problemas de sueño en esta población [37,38]. Osorio et al valoraron el sueño de 30 pacientes con fibromialgia y 30 controles sanos con este instrumento, y destacaron que el grupo con fibromialgia, además de presentar una baja calidad de sueño, tenía especialmente afectadas las dimensiones del PSQI relacionadas con la latencia del sueño, la existencia de trastornos de sueño y el deterioro del funcionamiento diurno. Otro cuestionario que se ha empleado con frecuencia en fibromialgia es la escala de somnolencia de Epworth (*Epworth Sleepiness Scale*) [39], un instrumento que explora el grado de somnolencia diurna mediante ocho ítems. Por ejemplo, Sarzi-Puttini et al encontraron en 30 personas con fibromialgia que el grado de somnolencia diurna se asociaba con la gravedad de los síntomas clínicos y el número de alteraciones polisomnográficas [40]. La escala de somnolencia de Epworth ha sido también el instrumento más empleado en investigaciones que han explorado la presencia de trastornos del sueño asociados a la fibromialgia, como el síndrome de piernas inquietas [41,42] o trastornos respiratorios [43].

Otras escalas que han mostrado buenas propiedades psicométricas en el ámbito de la fibromialgia son la escala de sueño de Jenkins (*Jenkins Sleep Scale*) [44] y la escala de sueño MOS (*MOS Sleep Scale*), que se ha usado principalmente en varios ensayos clínicos sobre los efectos de la pregabalina en el sueño de personas con fibromialgia [45-47].

Sueño y fisiopatología de la fibromialgia

Aunque las causas del síndrome de fibromialgia no están todavía claras, diversas investigaciones han mostrado que los síntomas presentes en esta enfermedad, como el dolor, la hipersensibilidad a la estimulación externa, la fatiga, los problemas del sueño o el bajo estado de ánimo pueden asociarse a alteraciones en el sistema neuroendocrino e inmunológico (Tabla II).

A nivel neuroendocrino, se ha observado que existe una alteración funcional en la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (HHS) [64]. El eje HHS regula la respuesta al estrés en los mamíferos, y ante un estrés moderado aumenta la liberación de cortisol y otras hormonas. En cambio, los

pacientes con fibromialgia muestran un descenso en la secreción de cortisol, que se ha relacionado con la presencia de un estrés físico o psicológico crónico o intenso que acaba produciendo una alteración del eje HHS, que contribuye a la manifestación de la fibromialgia [65]. Así, por ejemplo, Riva encontró que los niveles de cortisol en saliva eran más bajos a primeras horas de la mañana en 29 mujeres con fibromialgia en comparación con un grupo control sano [66]. Gur et al hallaron una relación significativa entre los síntomas de fatiga, depresión y sueño alterado, y el bajo nivel de cortisol en pacientes con fibromialgia [67].

La alteración del eje HHS puede asociarse, además, con una cascada de factores que lleva a un mal funcionamiento autonómico [68] e inmunitario. Por ejemplo, los factores estresantes que desencadenan la fibromialgia pueden generar una activación crónica de diversas citocinas proinflamatorias [69] que determinan las características clínicas de este síndrome, como aumento de la sensibilidad al dolor, fatiga, depresión y alteraciones cognitivas, pudiendo existir diversas relaciones recíprocas entre estas alteraciones en la función inmunitaria, las citadas manifestaciones clínicas [70,71] y la propia alteración del sueño [72]. Las investigaciones de Gur et al [73] mostraron que los participantes con fibromialgia presentaban mayores niveles de interleucina (IL)-2 α e IL-8 que los controles sanos, además de una mayor sintomatología clínica. También se ha observado en los pacientes con fibromialgia una elevada producción de la citocina antiinflamatoria IL-10, que se ha relacionado con los problemas de sueño presentes en este síndrome [74]. La investigación en cuanto al sistema inmunitario y fibromialgia ha permitido observar, además, la presencia de correlatos antigénicos asociados a los problemas cognitivos y de sueño característicos de este síndrome. Nishikai et al encontraron que el anticuerpo anti-68/48 kDa estaba presente en pacientes con fibromialgia y síndrome de fatiga crónica. Este anticuerpo se ha relacionado en estos síndromes con la presencia de hipersomnia y quejas relacionadas con los procesos de memoria y atención [75]. Igualmente, los hallazgos de Spitzer y Broadman [61] sobre el antígeno leucocitario humano HLDQB1-0602 y su relación con la hipersomnia en un grupo de pacientes con fibromialgia y síndrome de fatiga crónica han llevado a considerar que los trastornos del sueño son un componente primario en ambos síndromes [26].

Otros estudios se han centrado en la alteración de la liberación de la hormona del crecimiento, que se secreta en las fases profundas del sueño lento y aparece muy disminuida, o ausente, en la fibromialgia,

lo que explicaría el nexo de unión entre dolor muscular y las alteraciones de sueño debido a su implicación en la restauración del desgaste muscular [76,77].

Por otra parte, aunque Klerman et al afirman que no existen variaciones significativas en el ritmo circadiano de liberación de melatonina que pudieran contribuir a la fisiopatología de la fibromialgia [78], en un estudio con ocho mujeres con fibromialgia y ocho controles sanas se halló que en las pacientes había una reducción del 31% en la liberación de melatonina en las horas de oscuridad en comparación con el grupo control [79]. Por otro lado, se ha destacado el potencial terapéutico de la melatonina como agente que mejora la calidad de sueño, debido a que algunas de sus funciones implican la regulación de los ritmos de secreción de determinados neurotransmisores y del ciclo de vigilia-sueño [80-82].

También es destacable en la fibromialgia que la alteración de determinadas sustancias cerebrales implicadas en los mecanismos del dolor y en la reparación de las células nerviosas, como el neuropéptido denominado sustancia P y el factor de crecimiento nervioso, respectivamente, pueden influir en el aumento de la respuesta al dolor [83] y contribuir a la etiología de los trastornos emocionales [23].

Patologías del sueño asociadas a la fibromialgia

Las personas que padecen fibromialgia cumplen con los requisitos diagnósticos de diversas patologías bien definidas por la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD-2, 2005) [91]. Las distintas características descritas respecto a la continuidad y arquitectura del sueño son compatibles con el diagnóstico de insomnio, que es el trastorno más frecuente en estos pacientes, y afectaría a la mayoría de personas con fibromialgia [2,92]. Además, los pacientes con fibromialgia pueden presentar síndrome de apnea del sueño, síndrome de movimientos periódicos de las piernas durante el sueño y síndrome de piernas inquietas, aunque apenas se dispone de datos precisos sobre la incidencia de estos trastornos en la fibromialgia.

La presencia de problemas respiratorios durante el sueño en personas que padecen fibromialgia puede ser una de las causas de la exacerbación del dolor y del marcado empeoramiento de la calidad del sueño [93]. Gold et al evaluaron a 28 mujeres con fibromialgia y observaron que casi todas presentaban alguna anomalía respiratoria durante el sueño: una de ellas fue diagnosticada de síndrome de apnea del sueño y 26 mujeres presentaron alteracio-

nes más leves en cuanto a la limitación del flujo respiratorio que también se asociaban a un mayor número de *arousal* [94]. Investigaciones posteriores, como la de Shah et al, han confirmado esta alta prevalencia de eventos respiratorios durante el sueño en la fibromialgia [95].

En una investigación del año 1993, se halló una mayor incidencia del síndrome de apnea del sueño en varones (44%) que en mujeres (2,2%) con fibromialgia. Esta diferencia tan significativa llevó a los investigadores a sugerir que el síndrome de apnea del sueño podría ser una causa frecuente de fibromialgia en varones [96]. Okifuji et al hallaron en 38 pacientes con fibromialgia que el índice de masa corporal se asociaba inversamente con el tiempo total de sueño y la eficiencia de sueño [89]. La presencia de sobrepeso en fibromialgia es un factor de riesgo de síndrome de apnea del sueño y también puede contribuir al agravamiento de la fibromialgia, al afectar negativamente la calidad del sueño y otras variables, como el dolor, la fatiga, etc. [97].

Otro trastorno del sueño frecuente en la fibromialgia y que dificulta la consolidación de un sueño reparador es el síndrome de piernas inquietas, caracterizado por sensaciones desagradables en las piernas y un impulso incontrolable de moverlas durante el descanso. En la fibromialgia esta condición puede llegar a ser hasta 10 veces más frecuente que en los sujetos que no padecen este síndrome [41]. Los pacientes con fibromialgia y síndrome de piernas inquietas muestran un marcado empeoramiento de los síntomas relacionados con una mala calidad de sueño, especialmente manifiestan un notable incremento en la somnolencia diurna [42].

Por otra parte, el síndrome de movimientos periódicos de las piernas es un trastorno que se manifiesta por movimientos estereotipados de las extremidades inferiores y que ocurren principalmente durante el sueño. Estos movimientos producen fragmentación del sueño, al responder su periodicidad a un patrón cíclico similar al patrón EEG de sueño denominado K-alfa. A pesar de que estos fenómenos en la estructura del sueño podrían corresponder a diferentes manifestaciones de un mismo proceso de actividad periódica del sistema nervioso central, parece que la modalidad de sueño K-alfa es la más asociada al sexo femenino y al padecimiento de fibromialgia y síndrome de fatiga crónica [28,98].

Variables psicosociales, sueño y dolor

Un punto de vista aceptado consiste en asumir que el dolor presente en la fibromialgia es el responsable

de los restantes síntomas que se observan en esta enfermedad (mala calidad del sueño, malestar emocional, problemas cognitivos, etc.). Sin embargo, en los últimos años se han llevado a cabo investigaciones que demuestran que la calidad de sueño puede influir directamente en el dolor, la fatiga, el estado de ánimo, el rendimiento cognitivo y el funcionamiento general de los pacientes con fibromialgia (Tabla III). Los estudios clínicos que han utilizado medidas subjetivas en pacientes con fibromialgia sugieren que, como era de esperar, un día con más dolor se sigue de peor sueño esa noche, y más fatiga y ánimo deprimido al día siguiente, pero también una noche de sueño de mala calidad se sigue de más dolor y diversos síntomas al día siguiente [14,15,37].

El malestar emocional, que presenta hasta un 70-80% de las personas con fibromialgia, se ha relacionado con más dolor, mayor incapacidad funcional y una peor calidad de vida [99,100]. Asimismo, se ha observado que la mala calidad de sueño de los pacientes con fibromialgia influye negativamente en la modulación del estado emocional y produce un estado de ánimo negativo. Hamilton et al encontraron en un grupo de pacientes con fibromialgia y artritis reumatoide que la alteración de sueño predecía reacciones emocionales más intensas ante los acontecimientos negativos de la vida cotidiana y el dolor [18], y que un sueño deficiente en mujeres con fibromialgia tenía efectos acumulativos, llegando a impedir una adecuada recuperación emocional los días en que sucedían un elevado número de experiencias negativas [19]. En otro estudio reciente [100] se ha observado que la calidad de sueño era un mediador significativo de la relación entre dolor y las respuestas de ansiedad y depresión ante el dolor.

Se sabe que ciertas variables psicológicas, como la catastrofización, o tendencia a dramatizar el dolor, y el exceso de atención hacia el dolor incrementan su intensidad, las emociones negativas y la incapacidad funcional [22,101]. MacDonald et al han sugerido que el padecimiento prolongado de problemas de sueño y dolor puede contribuir a la aparición de este tipo de patrones de pensamiento y conductas de excesiva atención ante el dolor, que a su vez favorecen una peor condición clínica y un estado de mayor vulnerabilidad psicológica [102,103]. En este sentido, Affleck et al [14] demostraron la existencia de una relación bidireccional entre el sueño y la atención prestada al dolor en personas con fibromialgia. Así, un día con más atención hacia el dolor se seguía de una noche de sueño poco reparador, y una noche con mayores alteraciones del sueño reducía las estrategias cognitivas de afrontamiento del dolor y se seguía de un día con más atención ha-

cia el dolor. También, Theadom y Cropley hallaron, en un estudio con 83 pacientes con fibromialgia, que éstos presentaban un mayor número de creencias disfuncionales sobre el sueño que los sujetos normales, y dichos pensamientos se asociaban con una peor calidad de sueño [7].

Por su parte, las alteraciones cognitivas pueden llegar a afectar a un 70% de los individuos con fibromialgia y contribuir a la discapacidad global observada en este síndrome [104]. La mayoría de los pacientes con fibromialgia parecen tener problemas con la memoria operativa, la memoria semántica y la recuperación de las memorias episódicas. Destacan, igualmente, los problemas de atención y las dificultades relacionadas con la función ejecutiva [105]. Ya en 1997, Côté y Moldofsky observaron que esta disminución del rendimiento en tareas cognitivas complejas se asociaba a una mayor duración de la fase I del sueño, que corresponde a un sueño superficial y fragmentado, y a una mayor sintomatología clínica característica de la fibromialgia (dolor generalizado, fatiga y presencia de estados emocionales negativos) [20]. En un estudio reciente donde se analizaron los procesos de atención de 28 mujeres con fibromialgia frente a 28 controles sanas, se encontró que las pacientes presentaban peor rendimiento en aspectos como el control ejecutivo (con un mayor efecto de interferencia) y la vigilancia (con un aumento del tiempo de respuesta) en comparación con el grupo control. Es interesante mencionar que la baja calidad de sueño correlacionaba con los efectos encontrados y, además, predecía el bajo nivel de alerta [21].

La relación entre el sueño y el funcionamiento diurno y su influencia en la calidad de vida de las personas que sufren fibromialgia ha sido poco explorada. En el año 2007, Theadom et al analizaron el efecto del sueño y el estilo de afrontamiento sobre la calidad de vida en pacientes con problemas reumáticos. La calidad de sueño predijo significativamente la sensación de dolor y fatiga referida por el paciente y el nivel de funcionamiento social, mientras que el uso de un estilo de afrontamiento poco activo predijo un peor funcionamiento físico. No obstante, la muestra de este estudio incluía tanto mujeres con fibromialgia como pacientes que padecían otras enfermedades reumáticas, lo que no permite dilucidar qué ocurría en el caso concreto de la fibromialgia [38]. Bigatti et al encontraron que los problemas de sueño conllevaban un agravamiento del dolor, y el dolor, pero no el sueño, predecía un mal funcionamiento físico, aunque estos autores aplicaron un tratamiento psicológico en el tiempo que transcurría entre las dos medidas que tomaban de cada va-

riable, lo que pudo haber influido en sus resultados [37]. Finalmente, en un estudio realizado por Miró et al se observó que la calidad del sueño, junto con el sentido de autoeficacia, mediaban de forma significativa e independiente en la relación entre la intensidad del dolor y el funcionamiento diurno [100].

Tratamiento farmacológico del sueño

Aunque la investigación farmacológica en pacientes con fibromialgia ha sido profusa [6,9,24-27], sólo un número reducido de medicamentos ha mostrado un nivel de efectividad aceptable según los datos disponibles. En este epígrafe únicamente mencionamos los fármacos que mejoran la calidad del sueño en pacientes con fibromialgia atendiendo a las recientes recomendaciones de la European League Against Rheumatism y la Association of the Scientific Medical Societies in Germany [112]. También hemos considerado importante revisar los datos existentes sobre la eficacia del oxibato sódico y la melatonina. Estudios recientes, publicados con posterioridad a los consensos mencionados, han demostrado un efecto positivo de estas sustancias en la mejora del sueño de las personas con fibromialgia.

Antidepresivos

En un metanálisis realizado por Häuser et al se concluyó que la amitriptilina, un antidepresivo tricíclico, y la duloxetina, que pertenece a la familia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-noradrenalina, pueden ser eficaces en la reducción de los trastornos del sueño y el dolor en fibromialgia [113]. En relación con la duloxetina, Arnold et al hallaron menos quejas relacionadas con el sueño en pacientes tratados con diferentes dosis experimentales del fármaco, además de una reducción del dolor, mejora del estado de ánimo, la fatiga y el funcionamiento diurno [114].

Antiepilépticos

La pregabalina, que reduce la liberación de varios neurotransmisores implicados en los mecanismos del dolor, como el glutamato y la sustancia P, también parece influir positivamente sobre la arquitectura del sueño, incrementando el sueño lento, como se ha podido apreciar empíricamente en individuos sanos [115]. Diversos ensayos clínicos realizados con personas que padecen fibromialgia indican que este medicamento alivia el dolor, disminuye el sueño alterado y la presencia de despertares, con una

mejora en índices de sueño tales como la calidad y la cantidad de sueño y su eficiencia [116].

La gabapentina, un antiepiléptico similar a la pregabalina, también ha mostrado su eficacia en la mejora del sueño de las personas con fibromialgia [117].

Hipnóticos sedantes

El oxibato sódico es un precursor del ácido γ -aminobutírico, con propiedades depresoras del sistema nervioso central. Varios estudios en pacientes con fibromialgia han confirmado sus beneficios en la continuidad, arquitectura y microestructura del sueño, reduciendo el número de despertares después del inicio del sueño, la intrusión anómala del ritmo alfa en el sueño delta y facilitando el sueño de ondas lentas. Estos cambios en la fisiología del sueño apreciados en el registro PSG se acompañan, además, de una mejoría en las medidas subjetivas de sueño, fatiga y dolor [118-120].

Melatonina

Dada la implicación de la melatonina en la sincronización de los ritmos circadianos, el tratamiento con esta hormona podría mejorar el ciclo circadiano vigilia-sueño y, por lo tanto, la calidad de sueño en la fibromialgia. Aunque los datos existentes sobre melatonina y fibromialgia no son concluyentes, algunos estudios que evalúan el efecto terapéutico de esta hormona parecen sugerir un posible efecto beneficioso sobre el sueño en este síndrome [80-82].

Terapias psicológicas

Si el sueño desempeña un papel importante en el mantenimiento y tal vez en la génesis de las dificultades asociadas a la fibromialgia, como la fatiga, el dolor, el malestar emocional, los problemas cognitivos o el deterioro del funcionamiento diurno, tratar las alteraciones del sueño es un objetivo relevante. En la literatura especializada, sin embargo, los esfuerzos en esta dirección han sido casi inexistentes, quizá al asumir erróneamente que el sueño en la fibromialgia es inmodificable o un mero epifenómeno del dolor.

Únicamente existen cuatro estudios que se han ocupado específicamente de abordar las alteraciones del sueño en la fibromialgia con terapias no farmacológicas [94,121-123]. Dos de ellos se refieren a la terapia psicológica cognitivo-conductual enfocada en el insomnio, y otros dos se han centrado en tratamientos médicos de tipo mecánico, como la

presión de aire positiva continua por vía nasal para el síndrome de apnea del sueño [94] y la estimulación magnética transcraneal aplicada al insomnio [122], una técnica de estimulación cerebral no invasiva con la cual se inducen cambios transitorios en los estados de excitabilidad cortical con diversos fines terapéuticos o diagnósticos. Los estudios con estas dos últimas terapias lograron mejoras tanto del sueño como de otros aspectos de la fibromialgia [94,122]. En el caso de la presión de aire positiva continua, la mejora en los problemas de sueño se asoció a un descenso de la fatiga, el dolor y los problemas gastrointestinales, y una mayor capacidad funcional [94]. La estimulación magnética transcraneal produjo mejoras en la arquitectura del sueño que se asociaron con la reducción del dolor en las pacientes con fibromialgia [122].

En relación con el tratamiento psicológico, Edinger et al [121] efectuaron un estudio clínico comparativo y aleatorizado que analizaba la eficacia de la terapia cognitivo-conductual para el insomnio en fibromialgia, frente a una intervención educativa que consistió en medidas de higiene del sueño y el tratamiento médico habitual con analgésicos, antidepressivos o hipnóticos. Un 57% de los pacientes del grupo de terapia cognitivo-conductual mejoró significativamente su calidad de sueño y el estado de ánimo, frente al 20% del grupo al que se le enseñaron medidas de higiene del sueño y el 3,5% del grupo que siguió farmacoterapia. También, en un reciente estudio clínico comparativo y aleatorizado en el que participaron 40 personas con fibromialgia, Miró et al pusieron de manifiesto los beneficios positivos de la terapia cognitivo-conductual centrada en el insomnio. En este estudio, además de confirmarse la mejora en la calidad del sueño observada en el trabajo de Edinger et al, se encontró un mejor rendimiento en funciones cognitivas, como la atención y una tendencia favorable en la mejora del funcionamiento diurno [123].

Ejercicio, fisioterapia y balnearioterapia

Aunque hay suficientes datos en cuanto al beneficio del ejercicio físico de intensidad moderada en la fibromialgia [112], en pocos estudios se ha comprobado la influencia positiva del ejercicio en aspectos como el sueño. Así, lo más destacable son los hallazgos relacionados con algunos programas de ejercicios acuáticos y la práctica de tai chi [124]. En cuanto a los ejercicios acuáticos, tres investigaciones diferentes encontraron mejoras tanto de la calidad de sueño como de diversos síntomas y problemas, como

dolor, agarrotamiento muscular, ansiedad, funcionamiento diurno, depresión, funcionamiento cognitivo y estado de salud general [125-127].

En relación con los tratamientos de fisioterapia y balnearioterapia, algunos estudios han hallado beneficios en aspectos relacionados con el sueño en intervenciones que emplean diferentes tipos de masaje y tratamientos de hidroterapia [128,129].

Discusión y conclusiones

La importante implicación de los problemas de sueño en la fibromialgia ha generado durante los últimos años un buen número de investigaciones que han intentado dilucidar el papel del sueño en la fisiopatología de la fibromialgia y su relación con otros síntomas, como el dolor, la fatiga, las alteraciones emocionales y cognitivas, o el deterioro del funcionamiento diurno. A pesar de ello, si analizamos los resultados de la búsqueda bibliográfica realizada en esta revisión desde los años noventa hasta la actualidad, parece insuficiente la publicación de un centenar de artículos empíricos centrados directamente en el sueño y la fibromialgia, teniendo en cuenta que existen casi 3.000 estudios relacionados con otros aspectos de la fibromialgia en el mismo período.

La búsqueda de biomarcadores específicos en la fibromialgia ha generado un importante campo de investigación en el ámbito de la PSG. Desde las primeras investigaciones de Moldofsky [9] hasta nuestros días, se han descrito diferentes alteraciones en la arquitectura, continuidad y microestructura del sueño en estos pacientes. A nivel de la microestructura del sueño en la fibromialgia, destaca la presencia de actividad alfa-delta, intrusiones K-alfa periódicas, disminución del número de *spindles* y un patrón cíclico alternante de *arousal* y actividad de baja frecuencia en el EEG [10,12,28,50,51,57]. A pesar de que Roizenblatt et al [10] han identificado distintos patrones de sueño alfa-delta en las personas con fibromialgia, este tipo de actividad EEG puede estar presente en otros síndromes, como el síndrome de fatiga crónica [53] e incluso en controles sanos [6, 34], lo que pone en cuestión el valor del sueño alfa-delta como un biomarcador específico en la fibromialgia. No obstante, el avance en la aplicación digital de modelos matemáticos en el análisis de señales electrofisiológicas está generando la posibilidad de disponer de otras medidas fisiológicas que pueden ayudar a caracterizar aún mejor el sueño y la fisiopatología de las personas con fibromialgia. Así, por ejemplo, el estudio de Chervin et al [34] confirmó los hallazgos de Martínez-Lavin et al [32] y Kooh et

al [33] relacionados con la variabilidad de la frecuencia cardíaca en la fibromialgia, que reflejan una reactividad anormal del sistema nervioso autónomo durante el sueño en estos pacientes.

Estas medidas objetivas de las características del sueño se han asociado significativamente con diferentes medidas subjetivas sobre la calidad del sueño, como diarios, cuestionarios y escalas [12,51,57,58,62]. Aunque el PSQI es uno de los instrumentos más empleados para evaluar la calidad del sueño y se ha valorado positivamente su uso en la fibromialgia [130], hasta la fecha no se ha contrastado su validez en esta enfermedad empleando PSG o actigrafía.

Las medidas subjetivas tienen gran utilidad clínica por su sencillez y bajo coste, pero pueden ofrecer resultados que no coinciden exactamente con los obtenidos por medidas objetivas de sueño. Así, en un estudio reciente que evaluaba el sueño con diarios electrónicos y actigrafía en pacientes con fibromialgia [31], se encontró que subestimaron la duración y calidad de sueño percibido en comparación con los datos de la actigrafía. Es necesario efectuar más estudios sobre cómo se relacionan las distintas evaluaciones subjetivas con PSG y actigrafía, así como sobre la relación entre estas dos últimas medidas en la fibromialgia.

Los estudios con PSG han permitido conocer la relación existente entre la fibromialgia y otras patologías asociadas al sueño, como el síndrome de piernas inquietas [41,42], el síndrome de movimientos periódicos de las piernas [28,98] y diferentes trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como el síndrome de apnea del sueño [96]. La alta prevalencia de estos trastornos en la fibromialgia podría contribuir al desarrollo y agravamiento de los síntomas e incluso ser la causa primaria de la fibromialgia [41,94]. De hecho, debido a las implicaciones clínicas y terapéuticas que supone la presencia de estos trastornos en la fibromialgia, algunos autores han recomendado incluir el estudio PSG como una parte más de la evaluación clínica de este síndrome [96,98].

Los distintos hallazgos PSG del sueño, así como los trastornos de sueño que acompañan a la fibromialgia, parecen relacionarse con un estado de *hiperarousal* previo al sueño que llevaría a su fragmentación y a la sensación de fatiga diurna [9,13]. A pesar de que no existe aún un modelo explicativo definitivo de la fibromialgia, los trastornos del sueño aparecen como un factor determinante en algunos de los modelos de orientación biopsicosocial más relevantes que tratan de explicar este síndrome [22,23]. Algunos de los hallazgos más sólidos indican que la fibromialgia se asocia a una alteración de la respues-

ta al estrés, observándose una deficiencia funcional del eje HHS [65]. Un antecedente común de la aparición de fibromialgia es la presencia de un factor estresante físico o psicológico intenso. Se ha señalado que los acontecimientos estresantes pueden inducir un *hiperarousal* fisiológico, manifestado como sueño alfa-delta u otros, que interfiere en la función restauradora del sueño, llevando a la sensibilización del sistema nociceptivo y a una merma de otros recursos somáticos y psicológicos del sujeto, lo que, a su vez, limitaría el afrontamiento del estrés y lo intensificaría aún más, generando una especie de círculo vicioso [10,19,23,27,131].

Aunque falta por determinar cómo contribuyen las alteraciones del sueño a la etiología de la fibromialgia, la neuroendocrinología del ciclo vigilia-sueño implica una comunicación bidireccional entre el cerebro y el sistema inmunitario. En distintos estudios, síntomas como el dolor, la fatiga, los problemas de sueño o el bajo estado de ánimo se han asociado a alteraciones neuroendocrinas e inmunológicas [64,65,71,72]. Las alteraciones de los niveles cerebrales de sustancias como la hormona del crecimiento, la serotonina o la sustancia P podrían estar implicadas en los cambios de la calidad del sueño y los síntomas clínicos observados en las personas con fibromialgia [77,83]. Por ejemplo, Russell y Larson [23] han propuesto un modelo fisiopatológico donde la predisposición genética a la degeneración o atrofia cortical asociada a otros factores (envejecimiento, trastornos del sueño, etc.) conllevaría cambios neuroendocrinos que determinarían un procesamiento anómalo del dolor. Así, los mecanismos de reparación nerviosa de este daño cortical generarían niveles elevados del factor de crecimiento nervioso, que se asociarían a una producción elevada de sustancia P. El aumento anormal de este neuropéptido provocaría hiperalgesia, modificaría funcionalmente el HHS y su capacidad de respuesta ante el estrés, deterioraría el sueño y causaría depresión.

El desequilibrio en los niveles de citocinas plasmáticas en la fibromialgia también se ha asociado con una mayor sensibilidad al dolor, fatiga, depresión y un sueño poco reparador [70,74]. Por otra parte, se han identificado mecanismos de autoinmunidad que relacionan el sueño con la fibromialgia [75], y se ha sugerido que una base genética puede estar condicionando tanto el desarrollo de fibromialgia como de los trastornos de sueño asociados a este síndrome [26,61].

Desde una perspectiva psicológica, se ha demostrado que la mala calidad de sueño en la fibromialgia interacciona de forma compleja con variables como el estado emocional. La presencia de malestar emo-

cional puede alterar el sueño, pero también un sueño de mala calidad se sigue de peor estado de ánimo y puede impedir la recuperación emocional ante experiencias de estrés [18,19,100]. Por otra parte, la influencia de factores como la catastrofización y la excesiva atención al dolor, que pueden influir en la percepción del dolor y otros aspectos, apenas se ha investigado en relación con el sueño en la fibromialgia [7,14]. Los estudios de MacDonald [103] sugieren que estos patrones de pensamiento pueden agravarse por la coexistencia de trastornos crónicos de dolor y sueño, lo que llevaría a una mayor vulnerabilidad psicológica. De igual modo, es necesario llevar a cabo más investigaciones sobre cómo influye la alteración del sueño característica de la fibromialgia en aspectos relacionados con la calidad de vida, como el funcionamiento diurno, ya que en los pocos estudios existentes no se pueden extraer conclusiones firmes, debido a carencias metodológicas relacionadas con la selección de la muestra [38].

La evidente importancia del sueño en la génesis y cronificación de diferentes trastornos y síntomas asociados a la fibromialgia supone que el tratamiento de los problemas de sueño es un objetivo prioritario en este síndrome. Al respecto, han sido profusos los ensayos clínicos con fármacos, destacando la eficacia de medicamentos antidepresivos como la amitriptilina y la duloxetina [113], antiepilépticos como la pregabalina [116] y la gabapentina [117], e hipnóticos sedantes como el oxibato sódico [120]. También el tratamiento de la fibromialgia con melatonina empieza a ofrecer resultados prometedores respecto a la mejora de la calidad del sueño [81].

Aunque la farmacología puede incidir en la mejora de la sintomatología de estos pacientes, incluida su calidad de sueño, la presencia de algunas interrogantes en cuanto a la efectividad y seguridad clínica de estos fármacos exige la continuidad de las investigaciones que justifiquen su uso. En este sentido, hay que tener en cuenta la presencia de efectos adversos y las alteraciones que algunos de estos medicamentos producen sobre la fisiología del sueño. Por ejemplo, Chalon et al hallaron que la duloxetina administrada en sujetos sanos tenía efectos similares a otros antidepresivos sobre el sueño REM, incrementando su latencia y disminuyendo su duración [132]. Por otro lado, Siler et al [133] han destacado la presencia de efectos adversos, como mareo, cefalea, somnolencia, etc., con el uso de los antiepilépticos pregabalina y gabapentina. También es importante resaltar la falta de estudios de seguimiento a largo plazo [113,133] y las posibles interacciones con otros fármacos en una población que suele tomar varios de ellos de manera crónica [134].

A pesar de que la terapia cognitivo-conductual es el tratamiento más recomendado para la fibromialgia por la American Pain Society y la Association of the Scientific Medical Societies in Germany, junto con el ejercicio aeróbico [112], apenas hay investigaciones que hayan analizado si la terapia cognitivo-conductual puede mejorar el sueño en la fibromialgia. Los hallazgos de dos investigaciones sobre la terapia cognitivo-conductual centrada en el insomnio indican que este tipo de terapia psicológica es claramente eficaz en la mejora de la calidad del sueño, el estado de ánimo, problemas cognitivos como la falta de atención y el funcionamiento diurno [121,123]. Es importante mencionar que la terapia cognitivo-conductual empleada en estos dos estudios logró sus beneficios con sólo seis sesiones semanales de terapia grupal de aproximadamente hora y media de duración cada sesión. No obstante, una limitación del estudio de Edinger et al fue que sólo seis sujetos en el grupo de terapia cognitivo-conductual y siete en los dos restantes grupos completaron las evaluaciones y los seguimientos de la terapia [121]. Ante un panorama terapéutico aún deficitario para el alivio del sufrimiento asociado a la fibromialgia, en el que es habitual tanto la frustración del paciente como del profesional que lo atiende, estas primeras investigaciones sugieren que la terapia cognitivo-conductual es un recurso valioso que debe explorarse en profundidad en futuras investigaciones. La brevedad en el tiempo de intervención, el bajo coste y la ausencia de efectos secundarios destacan entre las ventajas de una terapia que empieza a dar resultados prometedores.

En cuanto a otros tratamientos centrados en el sueño, la aplicación de presión de aire positiva continua, cuando existe un problema de apneas durante el sueño que acompañe a la fibromialgia, parece que puede mejorar la sintomatología clínica, además del sueño [94], y la estimulación magnética transcraneal ha ofrecido en un estudio resultados prometedores para mejorar el insomnio en la fibromialgia [122]. No obstante, sería necesario realizar ensayos clínicos bien controlados sobre ambos tratamientos y, además, determinar, en el caso de la estimulación magnética transcraneal, si su efectividad desde el punto de vista coste-beneficio añade alguna ventaja o no a otras opciones terapéuticas existentes.

Son dignos de mención los beneficios sobre el sueño hallados con la práctica aeróbica en diferentes programas de ejercicios en piscina [125-127], aunque la presencia de limitaciones metodológicas relacionadas con la validez externa e interna en los estudios que analizan este tipo de terapias no permite hacer aún recomendaciones específicas [135].

En resumen, la implicación de múltiples factores en la fisiopatología y forma de manifestación de la fibromialgia implica la necesidad de definir este síndrome desde aproximaciones más holísticas, como el modelo biopsicosocial, que puedan explicar mejor el papel y las complejas relaciones existentes entre la alteración del sueño, las anomalías neuroendocrinas e inmunitarias, y los factores psicológicos. Las investigaciones futuras deben aún consolidar la obtención de nuevos biomarcadores neuroendocrinos, inmunitarios y genéticos que permitan comprender con más precisión la función del sueño en la génesis y mantenimiento de la fibromialgia. La PSG y el avance tecnológico en el análisis cuantitativo de señales electrofisiológicas continúa siendo una interesante medida de evaluación objetiva del sueño, sensible a las mejoras terapéuticas, y una herramienta de investigación que sigue aportando luz en la comprensión de este síndrome. También el abordaje terapéutico de los trastornos del sueño en la fibromialgia debe responder a la compleja interacción de factores que participan en su fisiopatología. La investigación futura debería analizar los efectos beneficiosos de la terapia cognitivo-conductual y el ejercicio aeróbico sobre el sueño de las personas que padecen fibromialgia, y determinar el alcance que esta mejora pueda tener en otros síntomas presentes en este síndrome. Todo ello, sin menoscabo de los nuevos avances en la investigación farmacéutica u otras opciones terapéuticas que puedan aplicarse a los trastornos del sueño en la fibromialgia.

Bibliografía

- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 600-10.
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 19-28.
- Hoffman DL, Dukes EM. The health status burden of people with fibromyalgia: a review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 115-26.
- Rivera J, Alegre de Miquel C, Ballina FJ, Carbonell J, Carmona L, Castel B, et al. Consensus document of the Spanish Society of Rheumatology on Fibromyalgia. *Reumatol Clin* 2006; 2: 55-66.
- Moldofsky H. The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 397-402.
- Theadom A, Cropley M. Dysfunctional beliefs, stress and sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Med* 2008; 9: 376-81.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *Rheumatol* 2011; 38: 1113-22.
- Moldofsky H. The significance, assessment and management of nonrestorative sleep in fibromyalgia syndrome. *CNS Spectr* 2008; 13: 22-6.
- Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 222-30.
- Drewes AM, Nielsen KD, Taagholt SJ, Bjerregard K, Svendsen L, Gade J. Sleep intensity in fibromyalgia: focus on the microstructure of the sleep process. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 629-35.
- Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Andreoli A, Pecis M, et al. Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol* 2004; 31: 1193-9.
- Moldofsky H. Rheumatic manifestations of sleep disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 59-63.
- Affleck G, Urrows S, Tennen H, Higgins P, Abeles M. Sequential daily relations of sleep, pain intensity and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain* 1996; 68: 363-8.
- Nicassio PM, Moxham EG, Schuman CE, Gevirtz RN. The contribution of pain, reported sleep quality and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain* 2002; 100: 271-9.
- Winfield JB. Psychological determinants of fibromyalgia and related syndromes. *Curr Rev Pain* 2000; 4: 276-86.
- Máñez I, Fenolosa P, Martínez-Azucena A, Salazar A. Sleep quality, pain and depression in fibromyalgia. *Rev Soc Dolor* 2005; 12: 491-500.
- Hamilton NA, Cately D, Karlson C. Sleep and the affective response to stress and pain. *Health Psychol* 2007; 26: 288-95.
- Hamilton NA, Affleck G, Tennen H, Karlson C, Luxton D, Preacher KJ, et al. Fibromyalgia: the role of sleep in affect and in negative event reactivity and recovery. *Health Psychol* 2008; 27: 490-7.
- Côté KA, Moldofsky H. Sleep, daytime symptoms and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997; 24: 2014-23.
- Miró E, Lupiáñez J, Hita E, Martínez MP, Sánchez AI, Buela-Casal G. Attentional deficits in fibromyalgia and its relationships with pain, emotional distress and sleep dysfunction complaints. *Psychol Health* 2011; 26: 765-80.
- Yunus 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: 339-52.
- Russell IJ, Larson AA. Neurophysiopathogenesis of fibromyalgia syndrome: a unified hypothesis. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 35: 421-35.
- Korszun A. Sleep and circadian rhythm disorders in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2: 124-30.
- Moldofsky H. The significance of dysfunctions of the sleeping/waking brain to the pathogenesis and treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 35: 275-83.
- Roizenblatt S, Neto NSR, Tufik S. Sleep disorders and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 347-57.
- Lineberger MD, Means MK, Edinger JD. Sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Med Clin* 2007; 2: 31-9.
- MacFarlane JG, Shahal B, Mously C, Moldofsky H. Periodic K-alpha sleep EEG activity and periodic limb movements during sleep: comparisons of clinical features and sleep parameters. *Sleep* 1996; 19: 200-4.
- Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Brucksch CB, Greden JF, Crofford LA. Use of actigraphy for monitoring sleep and activity levels in patients with fibromyalgia and depression. *J Psychosom Res* 2002; 52: 439-43.
- Landis CA, Frey CA, Lentz MJ, Rothermel J, Buchwald D, Shaver JLF. Self-reported sleep quality and fatigue correlates with actigraphy in midlife women with fibromyalgia. *Nurs Res* 2003; 52: 140-7.
- Okifuji A, Hare BD. Nightly analyses of subjective and

- objective (actigraphy) measures of sleep in fibromyalgia syndrome: what accounts for the discrepancy? *Clin J Pain* 2011; 27: 289-96.
32. Martínez-Lavin M, Hermsillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1966-71.
 33. Kooh M, Martínez-Lavin M, Meza S, Martín-del-Campo A, Hermsillo AG, Pineda C, et al. Simultaneous heart rate variability and polysomnographic analyses in fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 529-30.
 34. Chervin RD, Teodorescu M, Kushwaha R, Deline AM, Brucksch CB, Ribbens-Grimm C, et al. Objective measures of disordered sleep in fibromyalgia. *J Rheumatol* 2009; 36: 2009-16.
 35. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193-213.
 36. Backhaus J, Junghanns K, Broocks A, Riemann D, Hohagen F. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *J Psychosom Res* 2002; 53: 737-40.
 37. Bigatti SM, Hernández AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 961-7.
 38. Theadom A, Cropley M, Humphrey K. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *J Psychosom Res* 2007; 62: 145-51.
 39. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-5.
 40. Sarzi-Puttini P, Rizzi M, Andreoli A, Panni B, Pecis M, Colombo S, et al. Hypersomnolence in fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 69-72.
 41. Viola-Saltzman M, Watson NE, Bogart A, Goldberg J, Buchwald D. High prevalence of restless legs syndrome among patients with fibromyalgia: a controlled cross-sectional study. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 423-7.
 42. Stehlik R, Arvidsson L, Ulfberg J. Restless legs syndrome is common among female patients with fibromyalgia. *Eur Neurol* 2009; 61: 107-11.
 43. Álvarez-Lario B, Alonso-Valdivielso JL, Alegre-López J, Martel-Soteres C, Viejo-Bañuelos JL, Marañón-Cabello A. Fibromyalgia syndrome: overnight falls in arterial oxygen saturation. *Am J Med* 1996; 101: 54-60.
 44. Crawford BK, Pault EC, Lai C, Sarzi-Puttini P. Assessing sleep in fibromyalgia: investigation of an alternative scoring method for the Jenkins Sleep Scale based on data from randomized controlled studies. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 100-9.
 45. Cappelleri JC, Bushmakina AG, McDermott AM, Dukes E, Sadosky A, Petrie CD, et al. Measurement properties of the Medical Outcomes Study Sleep Scale in patients with fibromyalgia. *Sleep Med* 2009; 10: 766-70.
 46. Sadosky A, Dukes E, Evans C. Reliability of a 1-week recall period for the Medical Outcomes Study Sleep Scale (MOS-SS) in patients with fibromyalgia. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 12.
 47. Moore RA, Straube S, Paine J, Phillips CJ, Derry S, McQuay HJ. Fibromyalgia: moderate and substantial pain intensity reduction predicts improvement in other outcomes and substantial quality of life gain. *Pain* 2010; 149: 360-4.
 48. Anch AM, Lue FA, MacLean AW, Moldofsky H. Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Can J Psychol* 1991; 45: 179-84.
 49. Horne JA, Shackell BS. Alpha-like EEG activity in non-REM sleep and the fibromyalgia (fibrositis) syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79: 271-6.
 50. Jennum P, Drewes AM, Andreasen A, Nielsen KD. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *J Rheumatol* 1993; 20: 1756-9.
 51. Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 1113-7.
 52. Drewes AM, Svendsen L, Nielsen KD, Taagholt SJ, Bjerregard K. Quantification of alpha-EEG activity during sleep in fibromyalgia: a study based on ambulatory sleep monitoring. *J Musculoskeletal Pain* 1994; 2: 33-53.
 53. Manu P, Lane TJ, Matthews DA, Castriotta RJ, Watson RK, Abeles M. Alpha-delta sleep in patients with a chief complaint of chronic fatigue. *South Med J* 1994; 87: 465-70.
 54. Hyypya MT, Kronholm E. Nocturnal motor activity in fibromyalgia patients with poor sleep quality. *J Psychosom Res* 1995; 39: 85-91.
 55. Leventhal L, Freundlich B, Lewis J, Gillen K, Henry J, Dinges D. Controlled study of sleep parameters in patients with fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 1995; 1: 110-3.
 56. Perlis ML, Giles DE, Bootzin RR, Dikman Z, Fleming GM, Drummond SPA, et al. Alpha sleep and information processing, perception of sleep, pain and arousability in fibromyalgia. *Int J Neurosci* 1997; 89: 265-80.
 57. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Buchwald D, Shaver JLF. Decreased sleep spindles and spindle activity in midlife women with fibromyalgia and pain. *Sleep* 2004; 27: 741-50.
 58. Burns JW, Crofford LJ, Chervin RD. Sleep stage dynamics in fibromyalgia patients and controls. *Sleep Med* 2008; 9: 689-96.
 59. Togo F, Natelson BH, Cherniack NS, FitzGibbons J, Garcon C, Rapoport DM. Sleep structure and sleepiness in chronic fatigue syndrome with or without coexisting fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R56.
 60. Kishi A, Natelson BH, Togo F, Struzik ZR, Rapoport DM, Yamamoto Y. Sleep stage transitions in chronic fatigue syndrome patients with or without fibromyalgia. In *Signal Pattern Classification II. Proceedings of the 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Buenos Aires, Argentina, September 2010*.
 61. Spitzer AR, Broadman M. A retrospective review of the sleep characteristics in patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Pain Pract* 2010; 10: 294-300.
 62. Stufbergen AK, Phillips L, Carter P, Morrison J, Todd A. Subjective and objective sleep difficulties in women with fibromyalgia syndrome. *J Am Acad Nurse Pract* 2010; 22: 548-56.
 63. González JLB, Fernández TVS, Rodríguez LA, Muñoz J, Giráldez SL, Fernández AA. Sleep architecture in patients with fibromyalgia. *Psicothema* 2011; 23: 368-73.
 64. Geenen R, Bijlsma JWJ. Deviations in the endocrine system and brain of patients with fibromyalgia: cause or consequence of pain and associated features? *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1193: 98-110.
 65. Van Houdenhove B, Egle UT. Fibromyalgia: a stress disorder? Piecing the biopsychosocial puzzle together. *Psychother Psychosom* 2004; 73: 267-75.
 66. Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, Ro M, Lundberg U. Fibromyalgia syndrome is associated with hypocortisolism. *Int J Behav Med* 2010; 17: 223-33.
 67. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1504-6.
 68. Torpy D, Papanicolaou D, Lotsikas A, Wilder R, Chrousos G, Pillemer S. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 872-80.
 69. Dhabhar FS. Enhancing versus suppressive effects of stress on immune function: implications for immunoprotection and immunopathology. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16: 300-17.
 70. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an etiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology* 2001; 40: 743-9.
 71. Bazzichi L, Rossi A, Massimetti G, Giannaccini G, Giuliano T, De Feo F, et al. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 225-30.
 72. Barriga-Ibars C, Rodríguez-Moratinos AB, Esteban S, Rial RV. Interrelaciones entre el sueño y el estado inmune. *Rev Neurol* 2005; 40: 548-56.

73. Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 753-60.
74. Togo F, Natelson BH, Adler GK, Ottenweller JE, Goldenberg DL, Struzik ZR, et al. Plasma cytokine fluctuations over time in healthy controls and patients with fibromyalgia. *Exp Biol Med* 2009; 234: 232-40.
75. Nishikai M, Tomomatsu S, Hankins RW, Takagi S, Miyachi K, Kosaka S, et al. Autoantibodies to a 68/48 kDa protein in chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia: a possible marker for hypersomnia and cognitive disorders. *Rheumatology* 2001; 40: 806-10.
76. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1113-6.
77. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, Chapman D, Buchwald D, et al. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1672-8.
78. Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, Maliszewski AM, Adler GK. Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1034-9.
79. Wikner J, Hirsch U, Wetterberg L, Røjdmark S. Fibromyalgia: a syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 179-83.
80. Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, Lázaro MA, Rosemffet MG, Brusco LI, et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 9-13.
81. Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res* 2011; 50: 267-71.
82. Escames G, Acuña-Castroviejo D. Melatonina, análogos sintéticos y el ritmo sueño/vigilia. *Rev Neurol* 2009; 48: 245-54.
83. Leza JC. Fibromialgia: un reto también para la neurociencia. *Rev Neurol* 2003; 36: 1165-75.
84. Jacobsen S, Main K, Danneskiold-Samsøe B, Skakkerbaek NE. A controlled study on serum insulin-like growth factor-I and urinary excretion of growth hormone in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1995; 22: 1138-40.
85. Bagge E, Bengtsson BA, Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia: a preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 1998; 25: 145-8.
86. Press J, Phillip M, Neumann L, Barak R, Segev Y, Abu-Shakra M, et al. Normal melatonin levels in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1998; 25: 551-5.
87. Landis CA, Lentz MJ, Tsuji J, Buchwald D, Shaver JLE. Pain, psychological variables, sleep quality and natural killer cell activity in midlife women with and without fibromyalgia. *Brain Behav Immun* 2004; 18: 304-13.
88. Taiwo OB, Russell IJ, Mignot E, Lin L, Michalek JE, Haynes W, et al. Normal cerebrospinal fluid levels of hypocretin-1 (orexin A) in patients with fibromyalgia syndrome. *Sleep Med* 2007; 8: 260-5.
89. Okifuji A, Bradshaw DH, Olson C. Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 475-8.
90. Nakamura T, Schwander SK, Donnelly R, Ortega F, Togo F, Broderick G, et al. Cytokines across the night in chronic fatigue syndrome with and without fibromyalgia. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17: 582-7.
91. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders: diagnostic and coding manual. 2 ed. Westchester, IL: AASM; 2005.
92. Belt NK, Kronholm E, Kauppi MJ. Sleep problems in fibromyalgia and rheumatoid arthritis compared with the general population. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 35-41.
93. Sergi M, Rizzi M, Braghiroli A, Sarzi-Puttini P, Greco M, Cazzola M, et al. Periodic breathing during sleep in patients affected by fibromyalgia syndrome. *Eur Respir J* 1999; 14: 203-8.
94. Gold AR, Dipalo F, Gold MS, Broderick J. Inspiratory airflow dynamics during sleep in women with fibromyalgia. *Sleep* 2004; 27: 459-66.
95. Shah MA, Feinberg S, Krishnan E. Sleep-disordered breathing among women with fibromyalgia syndrome. *J Clin Rheumatol* 2006; 12: 277-81.
96. May KP, West SG, Baker MR, Everett DW. Sleep apnea in male patients with the fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1993; 94: 505-8.
97. Okifuji A, Donaldson GW, Barck L, Fine PG. Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. *J Pain* 2010; 11: 1329-37.
98. Finestone DH, Sawyer BA, Ober SK, Marsh GR. Periodic leg movements in sleep in patients with fibromyalgia. *Ann Clin Psychiatry* 1991; 3: 179-85.
99. Nicassio PM, Schuman CC. The prediction of fatigue in fibromyalgia. *J Musculoskelet Pain*. 2005; 13: 15-25.
100. Miró E, Martínez MP, Sánchez AI, Prados G, Medina A. When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality. *Br J Health Psychol* 2011; 16: 799-814.
101. Leeuw M, Goossens MEJB, Linton SJ, Crombez G, Boersma K, Vlaeyen JWS. The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: current state of scientific evidence. *J Behav Med* 2007; 30: 77-94.
102. MacDonald S, Linton SJ, Jansson-Fröjmark M. Avoidant safety behaviors and catastrophizing: shared cognitive-behavioral processes and consequences in co-morbid pain and sleep disorders. *Int J Behav Med* 2008; 15: 201-10.
103. MacDonald S, Linton SJ, Jansson-Fröjmark M. Cognitive vulnerability in the development of concomitant pain and sleep disturbances. *Br J Health Psychol* 2010; 15: 417-34.
104. Leavitt F, Katz RS. Normalizing memory recall in fibromyalgia with rehearsal: a distraction-counteracting effect. *Arthritis Care Res* 2009; 61: 740-4.
105. Glass JM. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheum Dis Clin N Am* 2009; 35: 299-311.
106. Uveges JM, Parker JC, Smarr KL, McGowan JF, Lyon MG, Irvin WS, et al. Psychological symptoms in primary fibromyalgia syndrome: relationship to pain, life stress and sleep disturbance. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1279-83.
107. Drewes AM, Jennum P, Andreassen A, Sjol A, Nielsen KD. Self-reported sleep disturbances and daytime complaints in women with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *J Musculoskelet Pain* 1994; 2: 15-31.
108. Schaefer KM. Sleep disturbances and fatigue in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1995; 24: 229-33.
109. Shaver JLE, Lentz M, Landis CA, Heitkemper MM, Buchwald DS, Woods NF. Sleep, psychological distress and stress arousal in women with fibromyalgia. *Res Nurs Health* 1997; 20: 247-57.
110. Agargun MY, Tekeoglu I, Gunes A, Adak B, Kara H, Ercan M. Sleep quality and pain threshold in patients with fibromyalgia. *Compr Psychiatry* 1999; 40: 226-8.
111. Munguia-Izquierdo D, Legaz-Arrese A. Determinants of sleep quality in middle-aged women with fibromyalgia syndrome. *J Sleep Res* 2012; 21: 73-9.
112. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Eur J Pain* 2010; 14: 5-10.
113. Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA* 2009; 301: 198-209.
114. Arnold LM, Clauw D, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM. Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2010; 37: 2578-86.
115. Hindmarch I, Dawson J, Stanley N. A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. *Sleep* 2005; 28: 187-93.
116. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Pregabalin in

- fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology* 2010; 49: 706-15.
117. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck Jr PE, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1336-44.
 118. Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, Álvarez-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; 37: 2156-66.
 119. Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE, Bennett RM, Price M, Barron A, et al. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 299-309.
 120. Russell IJ, Holman AJ, Swick TJ, Álvarez-Horine S, Wang YG, Guinta D. Sodium oxybate reduces pain, fatigue and sleep disturbance and improves functionality in fibromyalgia: results from a 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2011; 152: 1007-17.
 121. Edinger JD, Wohlgemuth WK, Krystal AD, Rice JR. Behavioral insomnia therapy for fibromyalgia patients: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2527-35.
 122. Roizenblatt S, Fregni F, Gimenez R, Wetzell T, Rigonatti SP, Tufik S, et al. Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study. *Pain Practice* 2007; 7: 297-306.
 123. Miró E, Lupiáñez J, Martínez MP, Sánchez AI, Díaz-Piedra C, Guzmán MA, et al. Cognitive-behavioral therapy for insomnia improves attentional function in fibromyalgia syndrome: a pilot, randomized controlled trial. *J Health Psychol* 2011; 16: 770-82.
 124. Wang C, Schmid CH, Rones R, Kalish R, Yinh J, Goldenberg DL, et al. A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *N Engl J Med* 2010; 363: 743-54.
 125. Calandre EP, Rodríguez-Claro ML, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Hidalgo J, Delgado-Rodríguez A. Effects of pool-based exercise in fibromyalgia symptomatology and sleep quality: a prospective randomised comparison between stretching and tai chi. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 21-8.
 126. Munguia-Izquierdo D, Legaz-Arrese A. Assessment of the effects of aquatic therapy on global symptomatology in patients with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 2250-7.
 127. Altan L, Bingöl U, Aykaç M, Koç Z, Yurtkuran M. Investigation of the effects of pool-based exercise on fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2004; 24: 272-7.
 128. Field T, Diego M, Cullen C, Hernández-Reif M, Sunshine W, Douglas S. Fibromyalgia pain and substance P decrease and sleep improves after massage therapy. *J Clin Rheumatol* 2002; 8: 72-6.
 129. Vitorino DF, Carvalho LB, Prado GF. Hydrotherapy and conventional physiotherapy improve total sleep time and quality of life of fibromyalgia patients: randomized clinical trial. *Sleep Med* 2006; 7: 293-6.
 130. Osorio CD, Gallinaro AL, Lorenzi-Filho G, Lage LV. Sleep quality in patients with fibromyalgia using the Pittsburgh Sleep Quality Index. *J Rheumatol* 2006; 33: 1863-5.
 131. Dahlgren A, Kecklund G, Theorell T, Åkerstedt T. Day-to-day variation in saliva cortisol-relation with sleep, stress and self-rated health. *Biol Psychol* 2009; 82: 149-55.
 132. Chalou S, Pereira A, Lainey E, Vandenhende F, Watkin JG, Staner L, et al. Comparative effects of duloxetine and desipramine on sleep EEG in healthy subjects. *Psychopharmacology* 2005; 177: 1-10.
 133. Siler AC, Gardner H, Yanit K, Cushman T, McDonagh M. Systematic review of the comparative effectiveness of antiepileptic drugs for fibromyalgia. *J Pain* 2011; 12: 407-15.
 134. Holman AJ. Pragmatic consideration of recent randomized, placebo-controlled clinical trials for treatment of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2008; 12: 393-8.
 135. McVeigh JG, McGaughey H, Hall M, Kane P. The effectiveness of hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Rheumatol Int* 2008; 29: 119-30.

Fibromyalgia and sleep: a review

Introduction. Although medical literature has devoted little attention to sleep compared to other symptoms of fibromyalgia, the American College of Rheumatology has recently proposed that sleep should be a central aspect of the clinical assessment of fibromyalgia. Despite this, no comprehensive reviews have encompassed the physiopathological, psychosocial and therapeutic aspects of the relationship between sleep and fibromyalgia.

Development. A bibliographic search of the terms 'fibromyalgia' and 'sleep' was made in the platforms Scopus and OVID (Medline, PsychINFO and Ovid Nursing Database) from 1 January 1990 to 31 August 2011. After applying certain inclusion criteria, 112 records were selected.

Conclusions. The importance of sleep in this syndrome is increasingly being understood thanks to the progress made in research on fibromyalgia and the use of biopsychosocial explanatory models. Many studies have shown complex interactions between sleep disturbances, neuroendocrine and immune abnormalities and the clinical symptoms present in fibromyalgia. Such interactions suggest that sleep disturbances may be both a cause and a consequence of fibromyalgia. Although sleep improvement contributes to alleviating various symptoms of fibromyalgia, there are few effective drugs available and their use has some disadvantages. Regarding other non-drug therapies, it is important to highlight the promising findings of cognitive-behavioral therapy and aerobic exercise. Future research should determine the advantages of each of these treatments and assess their cost-effectiveness.

Key words. Biopsychosocial model. Cognitive-behavioral therapy. Cognitive disorders. Chronic pain. Fatigue. Fibromyalgia. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Immune system. Pathophysiology. Polysomnography. Psychological stress. Sleep. Sleep disorders. Treatment.

Tabla 1. Estudios con polisomnografía y actigrafía en FM.

	Sujetos	Medidas	Hallazgos PSG y otros	Correlatos clínicos
Anch et al [48]	FM (6 m, 3 v) CS (8 m, 3 v)	PSG, SCL-90-R, cuestionarios y escalas: sueño, fatiga, somnolencia, dolor muscular y esquelético	FM > sueño α , < fase I y REM	FM > psicopatología, > recuerdo despertares. Peor calidad de sueño en autoinformes que CS
Horne y Shackell [49]	FM (5 m, 6 v) CS (8 m, 7 v)	PSG, SSS	FM > actividad EEG similar al ritmo α en regiones frontales	
Jennum et al [50]	FM (40 m) CS (10 m)	PSG, cuestionarios: dolor, sueño, memoria y concentración	FM > índices de <i>arousal</i> , explicados en parte por trastornos respiratorios	FM presentaron síntomas relacionados con la fragmentación del sueño; dolor, cansancio, deterioro emocional, insomnio y problemas cognitivos
Branco et al [51]	FM (9 m, 1 v) CS (10 m, 4 v)	PSG, cuestionario de sueño	Patrón α -delta presente en casi todos los sujetos cuando tenían sueño superficial, fragmentado, \uparrow despertares y \downarrow SREM y \downarrow SL FM \uparrow incidencia de ritmo α -delta y > alteraciones en el patrón dinámico del sueño	FM \uparrow trastornos del sueño (expresado en autoinformes)
Drewes et al [52]	FM (12 m) CS (14 m)	PSG	FM > tiempo de despierto y fase I, < eficiencia de sueño > latencia de las fases NREM > actividad EEG α en NREM	
Manu et al [53]	SFC (21 m, 6 v)	PSG, dolorímetro, entrevista psiquiátrica	α -delta no se relacionaba con FM, SFC ni depresión mayor Intrusión sueño- α en fase IV en una gran proporción de SFC sin depresión	Se detectaron cuatro personas con FM
Drewes et al [11]	FM (12 m) CS (14 m)	PSG	FM > predominancia de actividad EEG en las bandas de frecuencia más alta (alfa y sigma) en detrimento de las de baja frecuencia (delta y theta)	\downarrow actividad en el rango de frecuencias lentas podría reflejar un desorden en la homeostasis y los mecanismos circadianos durante el sueño contribuyendo a los síntomas clínicos
Hyypya y Kronholm [54]	FM (21 m, 3 v) DMG (22 m, 38 v) CS (45 m, 46 v)	Actigrafía y poligrafía respiratoria, trastornos de inicio y mantenimiento de sueño, EDS y SHQ	El índice de apnea algo > en FM. La actividad motora nocturna no fue característica en FM	
Leventhal et al [55]	FM (7 m, 1 v) DMG (7 m, 1 v) CS (7 m, 1 v)	PSG	FM y DMG > ritmo α en NREM. No hubo una asociación específica con FM	
MacFarlane et al [28]	MPP (7 m, 32 v) K- α (23 m, 7 v)	PSG, WPSI, evaluación clínica y psiquiátrica, evaluación del estado emocional, somnolencia, fatiga y dolor	K- α : > SL, < <i>arousal</i> con movimiento MPP: > fragmentación del sueño	K- α : predominio de m jóvenes y FM/SFC, \uparrow sintomatología gastrointestinal y \uparrow molestias musculoesqueléticas, \downarrow sueño reparador MPP: predominio en v, sintomatología heterogénea
Perlis et al [56]	FM (20 m): 9 \uparrow y 11 \downarrow actividad α	PSG, diario de sueño, tareas de memoria durante el sueño	Actividad α r(+) <i>arousal</i> ante estímulos externos	La actividad α r(+) percepción de sueño superficial
Martínez-Lavin et al [32]	FM (28 m, 2 v) CS (28 m, 2 v)	VFC, EVA: dolor, fatiga, trastornos del sueño, agarrotamiento, funcionamiento diurno	FM \downarrow VFC (24 h) explicado por incremento en la predominancia nocturna de las oscilaciones de baja frecuencia	FM exagerada modulación del nodo sinusal por el SNA simpático. Disautonomía
Roizenblatt et al [10]	FM (40 m) CS (43 m)	PSG, BDI, PG, escala de Likert: calidad de sueño, intensidad del dolor	FM: patrones de sueño- α α -fásico (simultáneo a la actividad delta), α -tónico (continuo a través de NREM), α -baja actividad FM con α -fásico: < TTS, < eficiencia de sueño y SL	La actividad α -fásica era el patrón que más se asoció con sueño poco reparador y mayor duración del dolor
Korszun et al [29]	CS (28 m) FM (16 m) DPS (5 m, 4 v) FM+DPS (5 m, 1 v)	Actigrafía	FM = nivel de actividad diurna que CS y > nivel de actividad nocturna que CS FM + DPS < nivel de actividad diurna y > nivel de actividad nocturna que los CS	

Tabla I. Estudios con polisomnografía y actigrafía en FM (*cont.*).

	Sujetos	Medidas	Hallazgos PSG y otros	Correlatos clínicos
Sarzi-Puttini et al [40]	FM (28 m, 2 v)	EES, PSG, test de función pulmonar, PG, EVA: ansiedad, depresión y fatiga	Somnolencia (EES): r(+) desaturación nocturna de oxígeno, número de eventos respiratorios, <i>arousal</i> , alteración de la función pulmonar	Somnolencia (EES): r(+) dolor y fatiga
Kooh et al [33]	FM (10 m, 10 v) CS (10 m, 10 v)	PSG, VFC	FM > actividad EEG en bandas de alta frecuencia en NREM Aceleración de la FC precedía los cambios EEG	La hiporreactividad simpática podría explicar síntomas como la fatiga y el agarrotamiento matutino. Disautonomía
Landis et al [30]	FM (23 m) CS (22 m)	Actigrafía, WWHD (ítems de calidad de sueño y fatiga)	FM: autoinformes de calidad de sueño r(+) TTS y r(-) fragmentación del sueño. Fatiga: r(+) despierto después de inicio del sueño y r(-) eficiencia de sueño	FM < calidad de sueño, > fatiga
Landis et al [57]	FM (37 m) CS (30 m)	PSG, diario de dolor, entrevista psiquiátrica, BDI, evaluación de alodinia cutánea, PG	FM < número de <i>spindles</i> por minuto y < duración de ellos por época en fase II	FM: ↓ umbral dolor, > número de PG, > alodinia cutánea Umbral del dolor por presión r(+) <i>spindles</i> /minuto y duración de <i>spindle</i> por época en fase II
Rizzi et al [12]	FM (42 m, 3 v) CS (36 m, 2 v)	PSG, ESS, EVA: dolor, ansiedad, depresión y fatiga	FM < eficiencia de sueño, > proporción fase I, > número de <i>arousal</i> , ↑ tasa en el PCA	PCA r(+) gravedad de síntomas clínicos y r(-) eficiencia de sueño
Burns et al [58]	FM (15 m) CS (15 m)	PSG, TLM, diario de sueño	FM > número de cambios de fase y duración fase II	En general, < duración de fase II r(+) dolor
Togo et al [59]	SFC (14 m) SFC + FM (12 m) CS (26 m)	PSG, CES-D, EVA: somnolencia, fatiga, dolor y tristeza	SFC y SFC + FM < TTS, eficiencia de sueño y períodos de sueño más cortos	SFC y SFC+FM > somnolencia y fatiga que CS La coexistencia de FM no influyó en la calidad del sueño
Chervin [34]	FM (15 m) CS (15 m)	PSG, TLM, CLU, MPQ, GBS, CES-D, VFC, UAA, diario de sueño, entrevista psiquiátrica estructurada	FM ↓ índice de período corto de la VFC indicaba una ↓ actividad parasimpática y ↑ actividad simpática. Otros parámetros indicaron un descenso en la complejidad de la VFC	No se hallaron diferencias significativas para el resto de variables medidas
Kishi et al [60]	SFC (14 m) SFC + FM (12 m) CS (26 m)	PSG	Probabilidad de transición SREM a despierto: > CFS que en CS. Probabilidad de transición de despierto, SREM y fase I a fase II, y probabilidad de transición de SL a fase I: > CFS + FM que en CS	FM y SFC como enfermedades diferentes con distintos problemas en la regulación del sueño
Spitzer y Broadman [61]	93 m y 25 v (pacientes con FM o SFC, no se distinguen)	TLM (92 pacientes), alelo DQB1-0602 del antígeno leucocitario humano (HLA DQB1-0602) (74 pacientes)	Un 80% de los pacientes sometidos a TLM: resultados anormales. ↑ fragmentación en el sueño. Un 43% de 74 analizados: positivos para el alelo HLA DQB1-0602	Pacientes con fatiga o dolor generalizado presentaban hipersomnia. Algunos, con sintomatología de narcolepsia
Stuifbergen et al [62]	FM (104 m)	Actigrafía, índice PG, CES-D, FIQ, diario de sueño	El 44% percibía su sueño de mala calidad, pero sólo el 21% presentaba alteraciones de sueño objetivas	Este 21%: > índice PG, > percepción de sueño de mala calidad, > síntomas depresivos y > deterioro en su funcionamiento diurno
Okifuji y Hare[31]	FM (73 m, 2 v)	Actigrafía, diario de sueño	Discrepancia duración del sueño percibido y duración real (actigrafía): r(-) sueño reparador, r(+) percepción de dificultad para conciliar el sueño, r(+) fatiga	Los participantes subestimaron la duración y calidad del sueño percibido, sobre todo cuando éste era pobre
González et al [63]	FM (32 m) CS (20 m)	PSG	FM > alteración en la organización cíclica del sueño	FM > sueño superficial en detrimento del profundo y > MPP

↑: aumento de; ↓: disminución de; BDI: *Beck Depression Inventory*; CES-D: *The Center for Epidemiological Studies Depression Scale*; CLU: cortisol libre urinario; CS: controles sanos; DMG: dolor muscular generalizado; DPS: depresión; EDS: cuestionario sobre somnolencia diurna; EES: *Epworth Sleepiness Scale*; EVA: escala visual analógica; FC: frecuencia cardíaca; FM: fibromialgia; FIQ: *Fibromyalgia Impact Questionnaire*; GBS: *Gracely Box Scale*; HLA: antígeno leucocitario humano; K-α: pacientes con patrón EEG K-alfa; m: mujeres; MPP: movimiento periódico de piernas; MPQ: *McGill Pain Questionnaire*; NREM: sueño no REM; PCA: patrón cíclico alternante; PG: puntos gatillo; PSG: polisomnografía; r(-): asociación negativa con; r(+): asociación positiva con; SCL-90-R: *Symptom Checklist-90-Revised*; SFC: síndrome de fatiga crónica; SHQ: *Sleep Habit Questionnaire*; SL: sueño lento; SNA: sistema nervioso autónomo; SREM: sueño REM; SSS: *Stanford Sleepiness Scale*; TMS: trastornos de inicio y mantenimiento del sueño; TLM: test de latencia múltiple de sueño; TTS: tiempo total de sueño; UAA: test de umbral acústico de *arousal*; v: varones; VFC: variabilidad de la frecuencia cardíaca; WPSI: *Wahler Physical Symptoms Inventory*; WWHD: *Washington Women's Health Diary*.

Tabla II. Estudios neuroendocrinos e inmunológicos en fibromialgia.

	Sujetos (edad media)	Biomarcadores	Otras variables	Hallazgos
Bennett et al [76]	FM (70 m) (47,6) CS (55 m) (45,6)	Somatomedina C (SM-C)	FIQ, PG, escalas: depresión, ansiedad, fatiga, alteración del sueño y rigidez	FM: ↓ SM-C
Jacobsen et al [84]	FM (17 m) (50,3) CS (19 m) (46,7)	Niveles urinarios de hormona del crecimiento (HC) y SM-C	Escala de Likert para trastornos del sueño	FM > deterioro del sueño No se hallaron diferencias significativas para los niveles de hormonas evaluadas
Bagge et al [85]	FM (10 m) (42,2) CS (10 m) (46,1)	HC, SM-C	EVA: calidad de sueño	FM < HC y < calidad de sueño
Press et al [86]	FM (39 m) (44,1) CS (39 m) (43,6)	Diuresis nocturna: aMT6s (metabolito urinario de la melatonina)	QOLS, FIQ, PG, dolorímetro, EVA: dolor, depresión, ansiedad, fatiga, agarrotamiento, bienestar general	aMT6s no fue distinto a los controles
Wikner et al [79]	FM (8 m) (46,8) CS (8 m) (44,4)	Melatonina en orina y niveles séricos de melatonina, calcio y cortisol		FM < valor pico de melatonina Durante las horas de oscuridad: FM tuvo un 31% menos en secreción de melatonina
Klerman et al [78]	FM (10 m) (39,7) CS (12 m) (33,3)	Ritmo circadiano de cortisol, melatonina y temperatura corporal	Actigrafía y temperatura corporal, IMC, FIQ	No se encontraron diferencias en ritmos circadianos de cortisol, melatonina y temperatura corporal Agarrotamiento y dolor > en FM, pero no seguían un patrón circadiano
Landis et al [77]	FM (25 m) (46,9) CS (21 m) (42,6)	Niveles nocturnos de prolactina (PRL), HC, SM-C y estradiol	Gasto calórico, entrevista psiquiátrica, BDI, PSG	CS > PRL y HC FM: latencia de sueño r(-) PRL, eficiencia de sueño r(+) PRL
Nishikai et al [75]	SFC (93 m, 21 v) (40,1) FM (77 m, 13 v) (40,8) ^a FM (32 m, 3 v) (47,3) ^b TPS (30 m, 7 v) (55) ETC (18 m, 1 v) (43,8) CS (30 m, 7 v) (41,7)	ANA (anticuerpos antinucleares)	BDI, entrevista estructurada psiquiátrica del DSM III-R	Presencia de anti-68/48 kDa en FM y SFC sugieren un sustrato inmunológico común (este anticuerpo se relaciona con hipersomnia y alteraciones cognitivas en FM/SFC)
Gur et al [73]	FM (19 m) (28,2) CS (20 m) (29)	Interleucinas: IL-1, IL-2r, IL-6 e IL-8	SPECT, escalas de Likert: intensidad y sensibilidad al dolor, fatiga, espasmos musculares, sueño y rigidez matutina, FIQ, HAQ, HDRS	FM: ↑ flujo regional en el núcleo caudado y ↓ en la región parietal superior derecha, el puente y el giro rectal FM > niveles IL-2r and IL-8 FM > puntuación en FIQ, HAQ y HDRS FM con depresión moderada > flujo regional en el puente y > niveles de IL-8 que FM con depresión grave
Gur et al [67]	FM (63 m) (29,1) CS (38 m) (29,5)	Hormona luteinizante (HL), estradiol, progesterona, prolactina y cortisol	BDI, cuestionarios de fatiga y sueño	FM > fatiga, depresión y problemas de sueño. FM ↓ cortisol FM y CS: cortisol r(+) n.º PG FM y CS (< depresión): ↑ HL
Landis et al [87]	FM (33 m) (45,4) CS (37 m) (44,6)	CLU, porcentaje de fenotipos de los linfocitos T y las células <i>natural killer</i> y marcadores de activación	Escalas de Likert de dolor y sueño, PPAQ, entrevista psiquiátrica, BDI, SCL-90-R, POMS, algómetro, PSG	FM > depresión, estrés emocional y < vigor y calidad de sueño FM: ↓ umbral dolor MPP en 9 FM. Baja evidencia: dolor, estado emocional, síntomas de sueño estaban asociados con el número y la función de los linfocitos
Taiwo et al [88]	FM (22 m, 3 v) (47,6) CS (24 m, 1 v) (43,1)	Hipocretina-1 en el líquido cefalorraquídeo	Índice PG, SES, FIQ, HAQ, ZDS, ZAS, PRRS, EVA dolor	Los niveles basales de hipocretina-1 en el líquido cefalorraquídeo fueron iguales en FM y CS
Okifuji et al [89]	FM (33 m, 5 v) (44)	Adrenalina, noradrenalina, cortisol, interleucina (IL-6, proteína-C reactiva (PCR)	IMC, actigrafía, FIQ, PG, entrevista psicológica semiestructurada	IMC: r(-) eficiencia de sueño y tiempo total de sueño, r(+) índice de frecuencia cardíaca máxima, r(+) IL-6 y adrenalina, r(-) actividad física Cortisol r(+) PCR

Tabla II. Estudios neuroendocrinos e inmunológicos en fibromialgia (cont.).

	Sujetos (edad media)	Biomarcadores	Otras variables	Hallazgos
Togo et al [74]	FM (7 m) (premenopáusicas) CS (9 m) (premenopáusicas)	IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)		FM \uparrow IL-10 (durante el sueño)
Riva et al [66]	FM (29 m) (52) CS (29 m) (52,7)	Cortisol en saliva, catecolaminas en orina de 24 horas	EVA: tensión, dolor, estrés y fatiga mental. Escala de fatiga física y cuestionario de sueño, SHC, KSP, PSG, EPQ-N	FM < cortisol durante el día, sobre todo por la mañana FM > dolor, estrés, problemas de sueño, ansiedad y depresión
Nakamura et al [90]	SFC (11m) (37,3) SFC + FM (15 m) (44,8) CS (24 m) (37,7)	IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α		No se encontraron hallazgos significativos para SFC + FM SFC \uparrow IL-10

\uparrow : aumento de; \downarrow : disminución de; DSM III-R: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, Revised*; EPQ-N: *Eysenck Personality Questionnaire-Subescala Neuroticismo*; ETC: enfermedades del tejido conectivo; HAQ: *Stanford Health Assessment Questionnaire*; HDRS: *Hamilton Depression Rate Scale*; IMC: índice de masa corporal; KSP: *Karolinska Scale of Personality*; POMS: *Profile of Mood States*; PPAQ: *Paffenbarger Physical Activity Questionnaire*; PRRS: *Pain Relief Rating Scale*; PSS: *Perceived Stress Scale*; QOLS: *Quality of Life Scale*; SES: *Sleep Efficiency Scale*; SHAQ: *Stanford Health Assessment Questionnaire*; SHC: *Subjective Health Complaints Inventory*; SPECT: tomografía por emisión de fotón único; TPS: trastornos psiquiátricos; ZAS: *Zung Anxiety Scale*; ZDS: *Zung Depression Scale*. ^a Fibromialgia primaria; ^b Fibromialgia secundaria.

Tabla III. Variables psicosociales, sueño y dolor.

	Participantes	Medidas	Hallazgos y observaciones
Uveges et al [106]	FM (22 m, 3 v) AR (19 m, 3 v)	SCL-90-R, MPQ, AIMS, HSS, WC-R	FM > dolor, > trastornos del sueño, > estrés vital \uparrow estrés vital sugiere la afectación en las respuestas psicológicas en FM
Drewes et al [107]	FM (43 m) AR (44 m) CS (756 m)	Cuestionario: sueño, síntomas musculoesqueléticos, cefalea, quejas cognitivas, estado de ánimo	FM y AR > dificultad conciliar sueño, > número de despertares y más temprano, > quejas de sueño poco reparador FM > dolor óseo y muscular, > número de quejas neurológicas, cognitivas y síntomas depresivos.
Schaefer [108]	FM (50 m) SFC (13 m)	EVA: somnolencia, fatiga y energía. Escala numérica para trastornos de sueño y calidad de vida	Todas las mujeres presentaban problemas de sueño. La somnolencia predecía la fatiga en FM
Affleck et al [14]	FM (50 m)	Diario de sueño electrónico sobre calidad de sueño, dolor y atención al dolor durante un mes	Noche con sueño poco reparador se seguía de día con más dolor, y viceversa. Relación bidireccional entre la atención al dolor y la calidad de sueño
Côté y Moldofsky [20]	FM (10 m) CS (9 m)	TWHSWQ, WPSI, CMIHQ, MHVT, BDI, PSG, entrevista clínica y psiquiátrica (DSM-III-R), batería de tests de tareas cognitivas, escalas de dolor y fatiga EVA: percepción de ejecución	FM > porcentaje en fase I de sueño, > somnolencia, fatiga, dolor, emociones negativas. En tareas complejas < rapidez, pero no diferencias de precisión
Shaver et al [109]	11 FM (11 m) 11 CS (11 m)	SHSQ, SCL-90-R, PSG, test de Stroop, catecolaminas y CLU	FM < calidad de sueño, > estrés psicológico. En PSG: > fragmentación de sueño con > índice de cambios de fase de sueño
Agargun et al [110]	FM (13 m, 3 v)	Algómetro manual, PSQI	Sensibilidad al dolor r(+) problemas de sueño
Nicassio et al [15]	FM (96 m, 9 v)	PRI, MPQ, CES-D, índices de brotes de dolor agudo y dolor general FIQ: subescalas de dolor y sueño	El estado emocional depresivo, el dolor y la calidad de sueño influyeron en los niveles de fatiga
Máñez et al [17]	FM (29 m, 2 v) CS (27 m, 2 v)	Algómetro manual, BDI MMPI: subescala de sueño	FM > alteración en la calidad subjetiva del sueño, síntomas depresivos y dolor. Relación sinérgica entre el dolor, la depresión los trastornos del sueño
Hamilton et al [18]	FM (19 m, 3 v) AR (19 m, 3 v)	Pregunta dicotómica sobre el estrés diario, lista de adjetivos emocionales, cuestionarios con ítems tipo Likert: dolor y sueño	El sueño mediaba entre el estrés y las emociones negativas, y también entre el dolor y las emociones en general
Theadom et al [38]	FM (94 m, 7 v)	PSQI, cuestionario de afrontamiento de Carver, SF-36, PANAS	El 99% presentaba problemas de sueño. La calidad de sueño predecía el dolor, la fatiga y el funcionamiento social

Tabla III. Variables psicosociales, sueño y dolor (cont.).

	Participantes	Medidas	Hallazgos y observaciones
Bigatti et al [37]	FM (572 m, 28 v)	PSQI, MPQ, CES-D, FIQ	La calidad de sueño predecía el dolor, el dolor predecía el funcionamiento físico y este último predecía la depresión
Hamilton et al [19]	FM (89 m)	Diario de sueño electrónico, fatiga, dolor y sueño, ISLE modificado, BSI: subescala depresión	La calidad y duración del sueño de los días previos influyó en los niveles de fatiga y en la reactividad emocional ante acontecimientos cotidianos negativos
Theadom y Croyley [7]	FM (76 m, 7 v) CS (76 m, 7 v)	D-BAS-10, FAS, PSS	FM < calidad de sueño, > estrés percibido, > número de pensamientos y actitudes disfuncionales sobre el sueño. Pensamientos y actitudes disfuncionales sueño r(-) calidad de sueño. Estrés: r(+) trastornos de sueño, dolor, fatiga y r(-) funcionamiento diurno.
Belt et al [92]	FM (35 m, 2 v) AR (23 m, 8 v) CS (728 m, 556 v)	SHQ, BDI-II, EVA-dolor	FM > depresión, síntomas de insomnio y dolor que AR
Miró et al [100]	FM (104 m) CS (86 m)	MPQ, PSQI, HAD, CPSS, IDF	FM > alteración en todas las variables. La calidad de sueño y la autoeficacia mediaban en la relación entre el dolor y el estrés emocional. La autoeficacia fue un mediador en la relación entre el dolor y el funcionamiento diurno
Miró et al [21]	FM (73 m) CS (28 m)	Entrevista semiestructurada, ANT-I, MPQ, HAD, PSQI	FM > deterioro en alerta y control ejecutivo. El sueño alterado predecía el nivel de alerta
Munguía-Izquierdo y Legaz-Arrese [111]	FM (75 m) CS (48 m)	PSQI, BDI-II, STAI, LTPAI, PAHWI, FIQ, medidas antropométricas	FM presentó peores puntuaciones en PSQI La duración de los síntomas y la ansiedad contribuían a una peor calidad del sueño El nivel de actividad física, la duración y gravedad de los síntomas eran factores determinantes de la calidad del sueño

↑: aumento de; AIMS: Arthritis Impact Measurement Scale; ANT-I: Attentional Network Test-Interactions; BSI: Brief Symptom Inventory; CMIHQ: Cornell Medical Index Health Questionnaire; CPSS: Chronic Pain Self-Efficacy Scale; D-BAS-10: Dysfunctional Beliefs and Attitudes About Sleep Scale; FAS: Fatigue Assessment Scale; HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale; Hs: Hassles Scale; IDF: Inventory of Impairment and Functioning; ISLE: Inventory of Small Life Events; LTPAI: Leisure Time Physical Activity Instrument; MMPI: Minnesota Multiphasic Personality Inventory; MHVT: Mill Hill Vocabulary Test; PAHWI: Physical Activity at Home and Work Instrument; PANAS: Positive and Negative Affect Schedule; PRI: Pain Rating Index; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; SF-36: Short-Form Medical Outcomes Questionnaire; SHSQ: Specific Health Symptom Questionnaire; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; TWHSWQ: Toronto Western Hospital Sleep/Wake Questionnaire; WC-R: Ways of Coping-Revised; WPSI: Wahler Physical Symptoms Inventory.

ANEXO 2



When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality

Elena Miró^{1*}, María Pilar Martínez¹, Ana Isabel Sánchez¹,
Germán Prados² and Ana Medina¹

¹Department of Personality, Assessment and Psychological Treatment,
University of Granada, Spain

²Internal Medicine Service, Virgen de las Nieves Hospital, Granada, Spain

Objectives. Fibromyalgia (FM) is a chronic pain syndrome associated with adverse symptoms of cognitive, behavioural, and emotional dysfunction. Accumulating evidence supports the notion that sleep dysfunction, which affects almost all FM patients, has a reciprocal influence on pain. Yet, little is known about the relationship between sleep and other FM symptoms. The present study analysed the role of sleep dysfunction as a mediator of the impact of pain intensity on anxiety, depression, and daily functioning, comparing them with the mediating role of self-efficacy.

Design. A cross-sectional design was used.

Methods. A sample of 104 women with FM and 86 healthy control women completed a semi-structured interview and self-reported measures of pain, sleep quality, anxiety, depression, and daily functioning. Multiple mediation models were proposed and a bootstrapping approach was used to test these models.

Results. Women diagnosed with FM had more dysfunctional scores on the variables examined than control participants, and there were significant relationships between all the variables examined in the mediation models for the FM group. The mediation analyses suggested that sleep quality and self-efficacy significantly mediated the relationship between pain and emotional distress. Additionally, self-efficacy was a significant mediator and sleep quality a likely mediator that was marginally significant in the relationship between pain and functioning.

Conclusions. Sleep dysfunction is importantly related to FM symptoms and deserves more attention in both research and clinical practice. Our results suggest that, in addition to the usual treatment of FM, improving sleep could optimize the current management of the syndrome.

*Correspondence should be addressed to Elena Miró, PhD, Facultad de Psicología, Universidad de Granada, Campus Universitario de la Cartuja, s/n., CP. 18071, Granada, Spain (e-mail: emiro@ugr.es).

Fibromyalgia (FM) is a chronic pain syndrome characterized by widespread musculoskeletal pain and multiple tender points (Wolfe *et al.*, 1990). FM is estimated to appear in 2–5% of the population, mainly women (women/men ratio, 9:1), and can severely impact a person's quality of life, leading to substantial economic costs (Glattacker, Opitz, & Jäckel, 2010).

Although pain is considered to be the core feature of FM, patients may also suffer from many other symptoms such as fatigue, poor sleep quality, depressive and anxious symptoms, stiffness, cold sensitivity, irritable bowel syndrome, headaches, or cognitive dysfunction (Lachaine, Beauchemin, & Landry, 2010; Spaeth & Briley, 2009). Nevertheless, not all these symptoms are equally frequent. Poor sleep quality and fatigue can affect up to 96–99% of FM patients and are associated with emotional distress (Hamilton, Catley, & Karlson, 2007; Lineberger, Means, & Edinger, 2007). Depressive and anxious symptoms are reported by as many as 70–80% of patients (Turk & Okifuji, 2002). Although few patients with FM fulfil the diagnostic criteria for affective or anxious disorders, they report greater emotional distress than healthy controls (Raphael, Janal, Kayak, Schwartz, & Gallagher, 2006; Uguz *et al.*, 2010) and patients with non-fibromyalgic chronic pain (Gormsen, Rosenberg, Bach, & Jensen, 2010).

Since the etiology of FM is unknown, the relationship between its different symptoms is not well understood yet, and there is no definitive treatment for the condition (Häuser, Thieme, & Turk, 2010). The usual approach is to assume that FM symptoms are a direct consequence of chronic pain. In addition, the modulating role played by certain affective and cognitive variables in pain perception has been widely recognized (for a review see Keefe, Rumble, Scipio, Giordano, & Perri, 2004; Leeuw *et al.*, 2007; Turk & Okifuji, 2002). The emotional distress suffered by FM patients is related to more pain, greater physical incapacity, and poorer quality of life (Kurtze & Svebak, 2001; Nicassio & Schuman, 2005).

In the cognitive domain, variables such as pain catastrophizing or hypervigilance to pain increase pain, negative emotions, and functional disability (Leeuw *et al.*, 2007). Studies with chronic pain conditions have highlighted that patients' belief in their ability to control pain is related to better adaptation to pain and less disability (Sardá, Nicholas, Asghari, & Pimenta, 2009; Turner, Ersek, & Kemp, 2005). In FM patients, self-efficacy is negatively related with pain, anxiety, and depression (Nelson & Tucker, 2006; Sánchez, Martínez, Miró, & Medina, *in press*), and it has been shown that self-efficacy mediates the effects of pain and disability on depression, probably through the development of helplessness (Nicassio, Schuman, Radojevic, & Weisman, 1999; Palomino, Nicassio, Greenberg, & Medina, 2007). The relationship between these important factors in the experience of pain and the sleep dysfunction observed in FM has not been assessed.

Sleep dysfunction, which affects almost all FM patients, may play a central role in these patients' symptoms. Accumulating evidence supports the notion that sleep disturbances have a reciprocal influence on musculoskeletal pain and fatigue (MacDonald, Linton, & Jansson-Fröjmark, 2010; for a review see Moldofsky, 2008, 2010). Clinical studies using subjective measures in FM have shown that pain predicts poorer subsequent sleep. Conversely, sleep difficulties one night also predicts increased pain and fatigue the next day (Nicassio, Moxham, Schuman, & Gevirtz, 2002). Lentz *et al.* (1999) deprived healthy women of slow-wave sleep (SWS) for three consecutive nights. Disrupting SWS was associated with decreased pain threshold, fatigue, and an increase in the inflammatory response.

Nevertheless, with the exception of pain, little is known about the relationship between sleep and other FM symptoms such as emotional well-being and physical

functioning. To the best of our knowledge, only five studies have analysed this series of relationships. Nicassio *et al.* (2002) assessed the relationships between pain, sleep, fatigue, and depression in FM using cross-sectional and daily assessment methodologies. In the cross-sectional phase of the research, greater depression and lower sleep quality were associated with higher fatigue. In the prospective daily assessment, poor sleep quality fully accounted for the positive relationship between pain and fatigue. Hamilton, Catley, and Karlson (2007) observed in a sample with either FM or rheumatoid arthritis that sleep disturbance predicted stronger affective reactions to negative events and to pain. In a later study, Hamilton *et al.* (2008) conducted daily assessments of women with FM for 1 month. They showed that inadequate sleep prevented affective recovery from days with a high number of negative events.

As regards daily functioning, sleep dysfunction has been associated with worse physical functioning and disability in other chronic pain populations (McCracken & Iverson, 2002; Naughton, Ashworth, & Skevington, 2007). However, the relationship between sleep and daily functioning in FM is still unknown. Theadom, Cropley, and Humphrey (2007) explored the effect of sleep and coping on quality of life in patients with rheumatic problems. Sleep quality significantly predicted pain, fatigue, and social functioning, and the use of maladaptative coping was a predictor of poorer physical functioning. That study mixed women with FM with patients suffering from other rheumatic diseases, which did not make it possible to analyse the specific case of FM. Finally, Bigatti, Hernandez, Cronan, and Rand (2008) studied the impact of baseline values of sleep, pain, depression, and physical functioning on the values of the same variables 1 year later in FM patients. They found that sleep predicted pain and pain predicted physical functioning. However, a limitation of the study is that participants received psychological treatment after the baseline assessment subjects participants received a psychological treatment.

The aim of the present study was to examine the role of sleep in some of the main symptoms of FM. Specifically, the objectives of the study were the following: (1) to determine whether women with FM have more dysfunctional scores in pain, sleep quality, depression, anxiety, self-efficacy, and daily functioning than a healthy control group, analysing the self-reported relationship between these measures; (2) to assess the role of sleep dysfunction as a mediator of the impact of pain on anxiety, depression, and daily functioning. An additional objective was to study the mediating role of self-efficacy, in order to compare its contribution in mediation models with sleep quality.

Methods

Participants

One hundred and four women with FM and 86 healthy Spanish-speaking women controls from 24 to 62 years old participated in the study. The mean age of participants in the clinical group and the control group was 46.39 years ($SD = 7.60$) and 45.19 years ($SD = 7.30$), respectively. Patients were recruited from AGRAFIM, an FM association in Granada, Spain, and from a Rheumatology Clinic at Virgen de las Nieves Hospital, also in Granada. All patients met the diagnostic criteria for FM as defined by the American College of Rheumatology (ACR, Wolfe *et al.*, 1990). The control group participants were recruited from the community and matched to FM patients for age and education.

Exclusion criteria were as follows: (1) being currently pregnant, (2) having a medical history of significant head injury or neurological disorder, (3) having concomitant

major medical conditions (e.g., inflammatory rheumatic diseases, uncontrolled endocrine disturbances, etc.), and (4) having any major psychological problem with severe symptomatology (e.g., suicide or psychotic ideation, etc.). In addition, the control group had to be free of pain conditions at the time of the study.

In the FM group, most of the women were married (76%) and had elementary education (32.7%), secondary education (34.7%), or university studies (31.8%). Half of the participants were not working (11.5% were retired, 12.5% unemployed, and 28.3% were on sick leave). The mean duration of disease was 4.16 years ($SD = 2.99$), although the mean onset of symptoms was greater ($M = 11.52$ years; $SD = 8.81$). Among the participants, 95.6% were receiving pharmacological treatment, and 92% also followed other therapeutic strategies (physical exercise, acupuncture, psychotherapy, etc.). In the control group, most of the women were married (81.2%); they had elementary education (34.3%), secondary education (35.7%), or university studies (30.5%), and most participants (83.1%) had an active job status.

Procedure

The patients of the FM association and the Rheumatology Clinic were contacted by telephone and invited to participate in the study. From a potential sample of 195 persons, appointments were given to 134 women. Of these, 104 participants were selected as the final clinical group for the study. Participants were asked to complete an interview when they next attended the centre association or the clinic. The session consisted of a 1–1.5 h semi-structured interview that lasted between 1 and 1.5 h. The interview focused on onset and course of symptoms, life history, lifestyle, work, personal relations, the family and the participant's attitudes about her illness, and psychological status. After the interview, the women were given a set of questionnaires to be completed at home. Questionnaires were delivered in 1 week at the most. All participants gave their informed consent prior to their inclusion in the study.

The control group participants were recruited from non-healthcare community settings (e.g., family of college students, housewives' associations, shopping centre employees). Potential participants were invited to cooperate in a study about the associations between perceived health status and pain related behaviours and attitudes. Participation in research was voluntary and no financial incentives were provided. Participants who accepted to participate received the same booklet completed by FM patients containing an information sheet, a consent form, and a set of questionnaires. The booklet was completed individually in approximately 1 h.

Instruments

McGill Pain Questionnaire, MPQ (abbreviated version) (Spanish version by Lázaro et al., 2001). This questionnaire assesses several dimensions of pain experience using 15 (sensory and affective) verbal pain descriptors, a current pain index, and a visual analogue scale to assess pain intensity in the previous week (ranging from 1 = *no pain* to 10 = *extreme pain*). Several studies have reported the validity of the Spanish version of the MPQ (Lázaro et al., 2001). The internal consistency of the MPQ was 0.74 (Masedo & Esteve, 2000).

Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI (Spanish version by Royuela & Macías, 1997). This instrument includes 19 items that explore seven dimensions of sleep quality: subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleeping medication, and daytime dysfunction. The PSQI has

acceptable internal consistency (ranging between 0.67 and 0.81), sensitivity, and specificity (Royuela & Macías, 1997).

Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS (Spanish version by Herrero *et al.*, 2003). This scale assesses anxiety and depression symptoms in non-psychiatric hospital contexts. The HADS includes 14 items (grouped into *anxiety* and *depression* dimensions) that are assessed on a scale from 0 to 3. The HADS shows good internal consistency (0.84 for the depression subscale and 0.85 for the anxiety scale) and external validity, with adequate sensitivity and specificity (Herrero *et al.*, 2003).

Chronic Pain Self-Efficacy Scale (CPSS) (Spanish version of Martín-Aragón *et al.*, 1999). The CPSS includes 19 items that measure efficacy expectations for coping with pain. The scale is composed of three factors: self-efficacy for pain management, self-efficacy for coping with symptoms, and self-efficacy for physical function. The CPSS has adequate internal consistency (0.91 for the total scale) and construct validity (Martín-Aragón *et al.*, 1999).

Inventory of Impairment and Functioning (IDF) (Ramírez & Valdivia, 2003). This measure is composed of 19 items that assess whether certain activities in several vital areas are performed or not and with what frequency compared to the previous week/month. The IDF includes a global index of Impairment (and another index of Functioning) and four specific dimensions: tasks inside and outside the home (e.g., Have you cooked?), autonomic functioning (e.g., Have you driven a car?), social activities (e.g., Have you visited your friends?), and leisure activities (e.g., Have you gone out for a walk?). The IDF has adequate reliability (0.76 in functioning and 0.72 in impairment) and a factor analysis has revealed a four-factor structure (Ramírez & Valdivia, 2003).

Data analysis

The SPSS-15.0 statistical package was used to perform the analyses. *t*-Tests were used to explore whether there were differences between FM patients and the control group in the self-reported measures. The Bonferroni adjustment was used to control the Type I error rate in the comparison analysis. Relations between variables were examined with Pearson's correlations.

Multiple mediation models, with sleep quality and self-efficacy as mediators of the effect of pain intensity on anxiety, depression, and functioning were examined. Direct, indirect effects (specific and total), and total effects were estimated. The direct path is the effect of a variable *X* on a variable *Y*. The specific indirect effect is the path linking *X* to *Y* via a specific mediator. The total indirect effect of *X* on *Y* is the sum of the specific indirect effects of all the mediators. The total effect of *X* on *Y* is the sum of the direct and indirect effects. When two or more variables are significant mediators of the relationships between *X* and *Y*, the indirect effects are significant in the mediation analyses.

To test the statistical significance of the indirect effects, percentile based, bias corrected (BC), and bias corrected and accelerated (BCa) bootstrap confidence intervals (CIs) were computed (Preacher & Hayes, 2004, 2008). The bootstrap estimates were based on 5,000 bootstrap samples and a 95% CI was considered. A comparison between the specific indirect effects was also conducted to determine the relative weight of each mediator in the relationship analysed. Estimates of all paths were calculated using ordinary least squares (OLS) regression. An SPSS macro for multiple mediation was used (available at www.quantpsy.org).

Table 1. Comparative analysis between FM participants and control group for the self-report measures included in the study

Variable	Women with FM (n = 104) M (SD)	Healthy women (n = 86) M (SD)	t
MPQ			
Sensory scale	16.68 (7.59)	4.16 (4.49)	10.97***
Affective scale	6.15 (3.76)	1.01 (1.97)	9.22***
Pain intensity	7.41 (1.67)	2.23 (2.09)	13.34***
PSQI			
Sleep quality	2.10 (0.79)	1.00 (0.58)	9.01***
Sleep latency	2.06 (0.94)	0.85 (0.91)	7.99***
Sleep duration	2.11 (1.01)	1.02 (0.81)	7.28***
Sleep efficiency	2.08 (1.16)	0.40 (0.52)	10.89***
Sleep disturbances	2.15 (0.61)	1.29 (0.43)	9.31***
Hypnotic medication	2.27 (1.20)	0.40 (0.88)	10.48***
Diurnal dysfunction	2.42 (0.81)	0.82 (0.93)	12.37***
Total sleep quality	15.15 (3.99)	5.02 (3.19)	15.48***
CPSS			
Self-efficacy in chronic pain	84.35 (36.84)	151.12 (23.43)	-12.92***
HADS			
Anxiety	11.00 (4.59)	6.12 (3.84)	6.92***
Depression	9.28 (4.58)	3.01 (2.10)	9.60***
IDF			
Level of functioning	12.08 (2.91)	14.53 (2.40)	-5.97***
Level of impairment	4.45 (3.12)	0.39 (0.72)	8.56***

Bonferroni adjustment, *** $p < .0006$.

Results

Comparative analysis

The comparative analysis between the FM group and the control group showed that the groups did not differ in age or educational level ($p > .015$). Table 1 shows the comparisons between women diagnosed with FM and healthy women for all self-reported variables. FM women had significantly higher scores in the sensory and affective scales of pain (16.68 and 6.15, respectively) and in pain intensity (7.41) than control women (4.16, 1.01, and 2.23, respectively) (t values between 9.22 and 13.34 $p < .0006$). Scores of the FM group in pain were within expected levels for FM patients and indicated relatively high degrees of pain (Lázaro *et al.*, 2001).

Similarly, FM group showed poorer total sleep quality (15.15) than control participants (5.02) ($t = 15.48$, $p < .0006$). The same pattern was observed in the different subscales of the PSQI, showing that women diagnosed with FM had longer sleep latency, less sleep duration, poorer sleep efficiency, more sleep disturbances, higher consumption of hypnotic medication, and more diurnal dysfunction than healthy controls (t values between 7.28 and 12.37, $p < .0006$). Ninety eight percent of FM participants (vs. 38% of healthy women) had a global score >6 on the PSQI, which is indicative of poor sleep quality (Royuela & Macías, 1997).

Table 2. Correlations between the variables assessed in the mediation models for the FM group (sleep quality and functioning correspond to the global score of all the subscales of the PSQI and IDF, respectively)

	PSQI sleep quality	MPQ pain intensity	CPSS self-efficacy	HADS anxiety	HADS depression	IDF functioning
PSQI Sleep quality	—					
MPQ Pain intensity	0.41**	—				
CPSS Self-efficacy	-0.46**	-0.41**	—			
HADS Anxiety	0.43**	0.31**	-0.40**	—		
HADS Depression	0.51**	0.35**	-0.61**	0.67**	—	
IDF Functioning	-0.35**	-0.23*	0.44**	-0.22*	-0.41**	—

* $p < .05$; ** $p < .01$.

Self-efficacy scores were higher in healthy women (151.12) than in the FM group (84.35) ($t = -12.92$, $p < .0006$); the same result was obtained for level of functioning (12.08 for the FM group and 14.53 for the control participants) and level of impairment (4.45 for FM patients and 0.39 for the control group) ($t = -5.97$ and 8.56 , $p < .0006$, respectively). Finally, the mean score of the FM group in anxiety (11.00) and depression (9.28) was higher than the scores of the control group (6.12 and 3.01, respectively); this suggests that the FM sample experienced moderate levels of emotional distress (Herrero *et al.*, 2003).

Correlational analysis

As can be seen in Table 2, a higher score on sleep quality (poor sleep quality) was significantly correlated with greater pain intensity, anxiety, and depression (r between 0.41 and 0.51, $p < .01$) and lower self-efficacy and functioning ($r = -0.45$ and -0.35 , $p < .01$, respectively). Pain intensity was significantly and positively correlated with anxiety and depression ($r = 0.31$ and -0.35 , $p < .01$, respectively), and negatively correlated with self-efficacy and functioning ($r = -0.41$ and -0.23 , $p < .01$, respectively). In addition, higher scores on self-efficacy were significantly associated with lower anxiety and depression ($r = 0.40$ and -0.61 , $p < .01$, respectively) and better functioning ($r = 0.44$, $p < .01$). Finally, greater anxiety or depression was significantly correlated with poor functioning ($r = -0.22$ and -0.41 , $p < .01$, respectively).

Multiple mediation analysis

Neither participant age nor time after diagnosis of FM was included as control variables in the mediation analysis because they did not correlate significantly with any of the self-reported measures ($p > .02$).

Mediators in the relationship between pain intensity and anxiety

The total effect of pain intensity on anxiety ($t = 3.06, p < .01$) and the contribution of pain intensity to self-efficacy and sleep quality ($t = -4.62$ and $4.30, p < .001$, respectively) were significant. The direct effects of self-efficacy and sleep quality on anxiety were also significant ($t = -2.47$, and $2.60, p < .01$) but not the direct effect of pain intensity on anxiety ($t = 0.78, p = .435$). The proposed model explained 22% of the variance in anxiety ($F = 10.40, p < .001$). The estimates and 95% CIs (percentile, BC, BCa) are shown in Table 3. If the 95% CI for the estimates of mediation effect does not include zero, the mediation effect is considered significant at the .05 level. The 95% CIs (percentile, BC, and BCa) showed the significance of specific and total indirect effects of pain intensity on anxiety via the mediators self-efficacy and sleep quality. The comparison between self-efficacy and sleep quality regarding specific indirect effects was not significant. This multiple mediation model is shown in Figure 1.

The findings revealed that the effect of pain intensity on anxiety was mediated by self-efficacy and sleep quality; both mediators contributed to a similar extent.

Mediators in the relationship between pain intensity and depression

A significant total effect of pain intensity on depression was observed ($t = 3.52, p < .001$). The contribution of pain intensity to the mediators was significant ($t = -4.62, p < .001$ for self-efficacy and $4.30, p < .001$ for sleep quality). The direct effects of mediators on depression were also significant ($t = -5.33, p < .001$ and $2.87, p < .01$, respectively), but not the direct effect of pain intensity on depression ($t = 0.33, p = .738$). The examined model accounted for 41% of the variance in depression ($F = 24.55, p < .001$). Taking into account the 95% CIs, the indirect (total and specific) effects of pain intensity on depression via the mediators were significant (see Table 3). The specific indirect effects of both mediators were not different in terms of their weight. Figure 2 shows this multiple mediation model.

Results showed that self-efficacy and sleep quality mediated the influence of pain intensity on depression and that the contribution of both mediators was similar.

Mediators in the relationship between pain intensity and functioning

The total effect of pain intensity on functioning ($t = -2.12, p < .05$) and the contribution of pain intensity to the mediators self-efficacy and sleep quality ($t = -4.41$ and $4.12, p < .001$, respectively) were significant. In addition, the direct effect of self-efficacy on functioning was significant ($t = 3.5, p < .001$) and the direct effect of sleep quality on functioning was very close to statistical significance ($t = -1.63, p = .07$). The direct effect of pain intensity on functioning was not significant ($t = 0.08, p = .932$). The proposed model explained 20% of the variance in functioning ($F = 9.12, p < .001$). The total indirect effects of pain intensity on functioning via the two mediators and the specific indirect effect via self-efficacy were significant. However, neither the specific indirect effect of sleep quality nor the contrast of the specific indirect effects of both mediators were significant (see Table 3 and Figure 3).

The findings showed that the effect of pain intensity on functioning was mediated by self-efficacy. Sleep quality is probably a mediator as well, although statistical support for this is weaker.

Table 3. Mediation of the effect of pain intensity on anxiety, depression and functioning through self-efficacy and sleep quality

Mediators in the relationships between pain and anxiety							
Point estimate	Bootstrapping						
	Percentile 95% CI		BC 95% CI		BCa 95% CI		
	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	
	<i>Indirect effects</i>						
Total	0.58	0.28	0.94	0.29	0.95	0.29	0.95
Self-efficacy	0.29	0.06	0.61	0.06	0.62	0.06	0.61
Sleep quality	0.28	0.06	0.54	0.08	0.57	0.07	0.57
	<i>Contrast</i>						
Self-efficacy vs. sleep quality	0.00	-0.37	0.43	-0.39	0.41	-0.39	0.40
Mediators in the relationships between pain and depression							
Point estimate	Bootstrapping						
	Percentile 95% CI		BC 95% CI		BCa 95% CI		
	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	
	<i>Indirect effects</i>						
Total	0.82	0.50	1.19	0.52	1.21	0.52	1.21
Self-efficacy	0.55	0.29	0.87	0.31	0.89	0.30	0.88
Sleep quality	0.27	0.09	0.48	0.10	0.50	0.10	0.50
	<i>Contrast</i>						
Self-efficacy vs. sleep quality	0.27	-0.05	0.66	-0.04	0.66	-0.05	0.66
Mediators in the relationships between pain and functioning							
Point estimate	Bootstrapping						
	Percentile 95% CI		BC 95% CI		BCa 95% CI		
	Lower	Upper	Lower	Upper	Lower	Upper	
	<i>Indirect effects</i>						
Total	-0.37	-0.60	-0.19	-0.60	-0.19	-0.60	-0.18
Self-efficacy	-0.26	-0.48	-0.09	-0.49	-0.10	-0.47	-0.09
Sleep quality	-0.11	-0.26	0.01	-0.28	0.00	-0.27	0.00
	<i>Contrast</i>						
Self-efficacy vs. sleep quality	-0.14	-0.43	0.10	-0.44	0.09	-0.42	0.11

Note. The point estimate is the indirect effect calculated in the original sample; CI, confidence interval; BC, bias corrected; BCa, bias corrected and accelerated.

Discussion

The aim of the present study was to explore the role of sleep dysfunction as a mediator of the relationship between pain and several FM symptoms, comparing them with the mediating role of self-efficacy. The self-reported measures obtained from FM participants

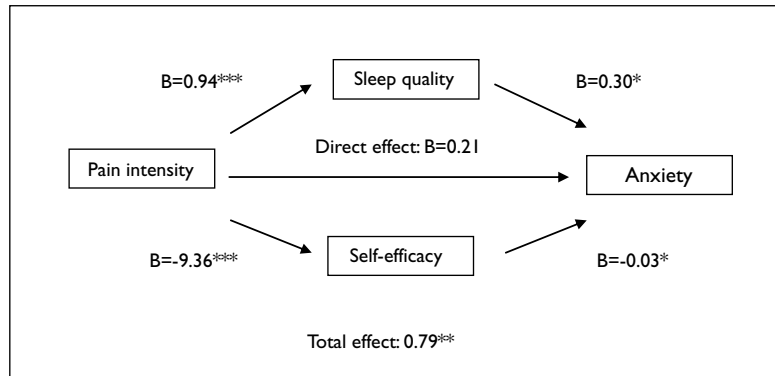


Figure 1. A multiple mediation model examining sleep quality and self-efficacy as potential mediators of the relationship between pain intensity and anxiety.
 Note. * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$; B = unstandardized regression coefficient.

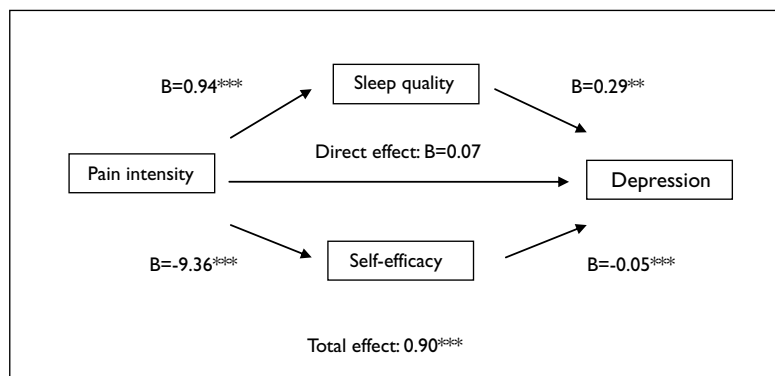


Figure 2. A multiple mediation model examining sleep quality and self-efficacy as potential mediators of the relationship between pain intensity and depression.
 Note. * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$; B = unstandardized regression coefficient.

were first compared with a healthy control group, analysing the relationship between these measures. As expected, women with FM reported more pain, depression, and anxiety, and worse sleep quality, self-efficacy, and daily functioning than the control participants, which is congruent with previous studies (Lachaine *et al.*, 2010; Raphael *et al.*, 2006; Spaeth & Briley, 2009; Uguz *et al.*, 2010). In addition, the present study provides detailed information about the characteristics of subjective sleep quality among FM patients. Only three previous studies have explored the subjective sleep quality of FM patients with standardized measures such as the PSQI (Ágargün *et al.*, 1999; Bigatti *et al.*, 2008; Theadom *et al.*, 2007). In support of the findings of these studies, we found that women diagnosed with FM reported worse total sleep quality, higher sleep latency, lower sleep duration, worse sleep efficiency, more sleep disturbances, higher consumption of hypnotic medication, and more diurnal dysfunction than control participants. Ninety eight percent of FM participants (vs. 38% of healthy women) showed significant problems of poor sleep quality. Polysomnographic studies have also revealed

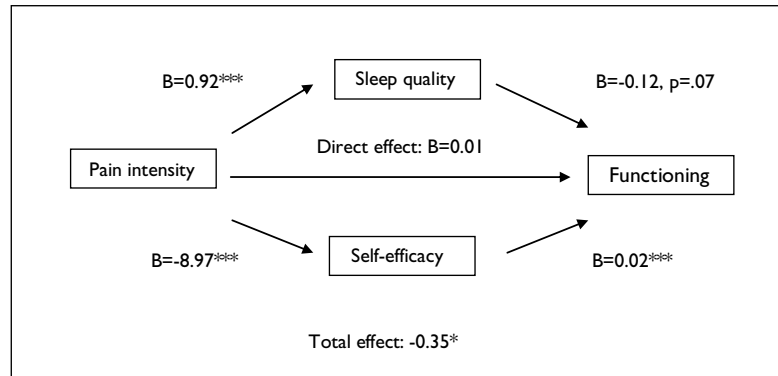


Figure 3. A multiple mediation model examining sleep quality and self-efficacy as potential mediators of the relationship between pain intensity and functioning.

Note. * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$; B = unstandardized regression coefficient.

that FM participants show increases in stage 1 sleep, decreases in SWS (phases 3 and 4) and intrusions of alpha rhythm into SWS sleep (alpha-delta sleep) versus healthy controls, which has been related to a state of hyperarousal before sleep that is believed to lead to sleep fragmentation (Moldofsky, 2008, 2010).

In the present study, poor sleep quality was associated with greater levels of pain, anxiety, and depression, and worse levels of self-efficacy and daily functioning in the correlational analysis. Although these relations are well known in healthy samples (LeBlanc *et al.*, 2007), studies with FM patients have usually just reported correlations between sleep quality and pain intensity (Biggati *et al.*, 2008; Naughton *et al.*, 2007; Nicassio *et al.*, 2002), and between sleep quality and impairment of functioning (Theadom *et al.*, 2007). Similarly, as in previous works (Sánchez *et al.*, in press; Thieme, Turk, & Flor, 2004), higher pain ratings were associated with higher ratings of emotional distress, and lower self-efficacy and functioning. Moreover, higher self-efficacy ratings were associated with less pain, emotional distress, and better sleep quality and functioning.

After confirming the expected relationships between the different variables of the study, various mediation analyses were conducted. First, we examined the mediating role of sleep quality and self-efficacy in the relationship between pain intensity and anxiety. The contribution of pain to anxiety was found to be mediated by sleep quality and self-efficacy. Similarly, in the multiple mediation analysis of depression, the relationship between pain and depression was found to be mediated by sleep quality and self-efficacy (Figures 1 and 2). Both mediators had a similar influence in the relationship between pain and anxiety as well as depression. This highlights the importance of sleep as compared with self-efficacy, an important variable traditionally related to psychological adjustment. There are no studies with which to compare the results of the present study directly. Pain may disturb sleep (Lineberger *et al.*, 2007; Moldofsky, 2008, 2010), and poor sleep quality may contribute to emotional distress by compromising the sleep processes that regulate mood state (Hamilton *et al.*, 2007, 2008). Multiple studies have documented a consistent relationship between sleep quality and emotional distress in healthy participants and samples with sleep disorders (Varkevisser *et al.*, 2007), with even greater support from

longitudinal studies for the idea that sleep disruption affects mood more than mood affects sleep (Totterdell, Reynolds, Parkinson, & Briner, 1994).

The mediating role of self-efficacy between pain and emotional distress indicates that the meaning that a person assigns to pain is more important than pain itself. The modulating role played by certain affective and cognitive variables in pain perception has been widely recognized in all chronic pain conditions (Keefe *et al.*, 2004; Leeuw *et al.*, 2007; Turk & Okifuji, 2002). Two studies have analysed in FM patients mediators between pain and depression underlining the mediating roles played by self-efficacy (Nicassio *et al.*, 1999) and helplessness (Palomino *et al.*, 2007).

The mediation analysis of daily functioning showed that self-efficacy is a mediator of the relationship between pain intensity and functioning. It also showed that sleep quality probably mediates this relationship as well, although the specific indirect effect for sleep quality was marginally significant (Figure 3). Poor sleep quality has been associated with worse physical functioning in other chronic pain populations (McCracken & Iverson, 2002; Theadom *et al.*, 2007), but not in FM samples (Bigatti *et al.*, 2008; Naughton *et al.*, 2007). However, the study by Naughton *et al.* included a predominantly male sample with several pain conditions. In the study by Bigatti *et al.*, a psychological treatment was applied between both assessments (baseline and 1 year later). Because of this, it is not possible to clarify whether the absence of findings is due to methodological limitations. Future studies are needed to clarify if sleep quality is related to daily functioning in FM, as suggested by the trend found in the present study.

On the other hand, as in the case of emotional distress, we found that self-efficacy mediates the relation between pain and functioning. The lack of self-efficacy expectations for pain management is a significant predictor of the degree of disability in chronic pain conditions (Keefe *et al.*, 2004). Some studies have found significant relationships between coping strategies and disability (Samwel, Evers, Crul, & Kraaimaat, 2006; Theadom *et al.*, 2007). Self-efficacy may lead to better functioning by using the most suitable coping strategies, although this hypothesis needs to be explored in future research.

In short, our findings show that pain *per se* does not directly lead to emotional distress or problems with daily functioning in FM patients. Instead, sleep and self-efficacy mediate the relationship between pain and some of the main FM symptoms. The important mediating role played by self-efficacy is not surprising (Keefe *et al.*, 2004; Leeuw *et al.*, 2007; Turk & Okifuji, 2002). By contrast, the role played by sleep dysfunction has usually been underestimated. Accumulating evidence suggests that sleep disturbances have a reciprocal influence on musculoskeletal pain and fatigue (for a review see Moldofsky, 2008, 2010) and a considerable influence on cognitive dysfunction (Miró *et al.*, in press). In addition to these results, the present findings suggest that sleep quality is related to emotional distress and perhaps also to daily functioning.

Sleep dysfunction is probably an important factor not only in the course but also in the pathophysiology of FM symptoms (Moldofsky, 2008, 2010). Research has shown that FM seems to occur in response to stressors that disrupt the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis (Tak & Rosmalen, 2010) and can even lead to an altered brain morphology (Wood, Ledbetter, Glabus, Broadwells, & Patterson, 2009). Perceived stress has also been found to be associated with increased arousal and poor sleep (Linton, 2004; Moldofsky, 2008; Theadom & Cropley, 2008). The inability to get restorative sleep due to stressors can diminish the individual's ability to manage stressors and may influence the onset and course of disease, resulting in a cascade of disabling symptoms (Hamilton

et al., 2008; Naughton *et al.*, 2007). Much more research is needed to understand the role of sleep processes in FM.

Two main limitations of the present study should be taken into account in future research. First, due to the cross-sectional nature of the study, it is impossible to determine whether the relationships explored in the mediation analysis are causal. The mediation pathways proposed and other possible pathways require further testing by longitudinal studies. In addition, future research would benefit from including objective measures of pain (such as a dolorimeter), and objective sleep recordings (polysomnography) to validate self-reports of pain and sleep quality.

Current evidence-based guidelines for the management of FM have emphasized the role of exercise and cognitive-behavioural strategies to control pain, stress, and cognitive or affective aspects (Häuser *et al.*, 2010). Our results suggest that improving sleep quality would decrease depression, anxiety, and probably daily functioning. There is emerging evidence from one pilot study that cognitive-behavioural interventions focusing on sleep problems can improve several FM symptoms (Edinger, Wohlgenuth, Krystal, & Rice, 2005). The present findings support the need to develop and test interventions that target patients' sleep problems in FM more directly.

Acknowledgement

This research was financially supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation (research project PSI2009-1365PSIC).

References

- Ágargün, M. Y., Tekeoglu, I., Gunes, A., Adak, B., Kara, H., & Ercan, M. (1999). Sleep quality and pain threshold in patients with fibromyalgia. *Comprehensive Psychiatry*, *40*, 226–228. doi:10.1016/S0010-440X(99)90008-1
- Bigatti, S. M., Hernandez, A. M., Cronan, T. A., & Rand, K. L. (2008). Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: Relationship to pain and depression. *Arthritis & Rheumatism*, *59*, 961–967. doi:10.1002/art.23828
- Edinger, J. D., Wohlgenuth, W. K., Krystal, A. D., & Rice, J. R. (2005). Behavioral insomnia therapy for fibromyalgia patients: A randomized clinical trial. *Archives of Internal Medicine*, *165*, 2527–2535.
- Glattacker, M., Opitz, U., & Jäckel, W. H. (2010). Illness representations in women with fibromyalgia. *British Journal of Health Psychology*, *15*, 367–387. doi:10.1348/135910709X466315
- Gormsen, L., Rosenberg, R., Bach, F. W., & Jensen, T. S. (2010). Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *European Journal of Pain*, *14*, 127.e1–127.e8. doi:10.1016/j.ejpain.2009.03.010
- Hamilton, N. A., Catley, D., & Karlson, C. (2007). Sleep and the affective responses to stress and pain. *Health Psychology*, *26*, 288–295. doi:10.1037/0278-6133.26.3.288
- Häuser, W., Thieme, K., & Turk, D. C. (2010). Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome. A systematic review. *European Journal of Pain*, *14*, 5–10.
- Herrero, M. J., Blanch, J., Peri, J. M., De Pablo, J., Pintor, L., & Bulbena, A. (2003). A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*, *25*, 277–283.
- Keefe, F. J., Rumble, M. E., Scipio, C. D., Giordano, L. A., & Perri, L. M. (2004). Psychological aspects of persistent pain: Current state of the science. *Journal of Pain*, *5*, 195–211. doi:10.1016
- Kurtze, N., & Svebak, S. (2001). Fatigue and patterns of pain in fibromyalgia: Correlations with anxiety, depression and co-morbidity in a female county sample. *British Journal of Medical Psychology*, *74*, 523–537.

- Lachaine, J., Beauchemin, C., & Landry, P. A. (2010). Clinical and economics characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clinical Journal of Pain, 26*, 284-290. doi:10.1097/AJP.0b013e3181cf599f
- Lázaro, C., Caseras, X., Whizar-Lugo, V. M., Wenk, R., Baldioceda, F., Bernal, R., . . . , Baños, J. E. (2001). Psychometric properties of a Spanish version of the McGill Pain Questionnaire in several Spanish-speaking countries. *Clinical Journal of Pain, 17*, 365-374.
- LeBlanc, M., Beaulieu-Bonneau, S., Merette, C., Savard, J., Ivers, H., & Morin, C. M. (2007). Psychological and health related quality of life factors associated with insomnia in a population based sample. *Journal of Psychosomatic Research, 63*, 157-166. doi:10.1016/j.jpsychores.2007.03.004
- Leeuw, M., Goossens, M. E. J. B., Linton, S. J., Crombez, G., Boersma, K., & Vlaeyen, J. W. S. (2007). The fear-avoidance model of musculoskeletal pain: Current state of scientific evidence. *Journal of Behavioral Medicine, 30*, 77-94. doi:10.1007/s10865-006-9085-0
- Lentz, M. T., Landis, C. A., Rothermel, J., & Shaver, J. L. F. (1999). Effects of selective slow wave sleep deprivation on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *Journal of Rheumatology, 26*, 1586-1592.
- Lineberger, M., Means, M., & Edinger, J. (2007). Sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Medicine Clinics, 2*, 31-39. doi:10.1016/j.jsmc.2006.11.006
- Linton, S. J. (2004). Does work stress predict insomnia? A prospective study. *British Journal of Health Psychology, 9*, 127-136. doi:10.1348/135910704773891005
- Martín-Aragón, M., Pastor, M. A., Rodríguez-Marín, J., March, M. J., Lledó, A., López-Roig, S., & Terol, M. C. (1999). Percepción de autoeficacia en dolor crónico. Adaptación y validación de la Chronic Pain Self-Efficacy Scale [Perception of self-efficacy in chronic pain. Adaptation and validation of the Chronic Pain Self-Efficacy Scale]. *Revista de Psicología de la Salud, 11*, 53-75.
- McCracken, L. M., & Iverson, G. L. (2002). Disrupted sleep patterns and daily functioning in patients with chronic pain. *Pain Research and Management, 7*, 75-79.
- MacDonald, S., Linton, S. J., & Jansson-Fröjmark, M. (2010). Cognitive vulnerability in the development of concomitant pain and sleep disturbances. *British Journal of Health Psychology, 15*, 417-434. doi:10.1348/135910709X468089
- Masedo, A. I., & Esteve, R. (2000). Some empirical evidence regarding the validity of the Spanish version of the McGill Pain Questionnaire (MPQ-SV). *Pain, 85*, 451-456. doi:10.1016/S0304-3959(99)00300-0
- Miró, E., Lupiáñez, J., Hita, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., & Buela-Casal, G. (in press). Attentional deficits in fibromyalgia and its relationships with pain, emotional distress and sleep dysfunction complaints. *Psychology & Health*.
- Moldofsky, H. (2008). The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Journal of Joint Bone Spine, 7*, 397-402.
- Moldofsky, H. (2010). Rheumatic manifestations of sleep disorders. *Current Opinion in Rheumatology, 22*, 59-63. doi:10.1097/BOR.0b013e328333b9cc
- Naughton, F., Ashworth, P., & Skevington, S. M. (2007). Does sleep quality predict pain-related disability in chronic pain patients? The mediating roles of depression and pain severity. *Pain, 127*, 243-252. doi:10.1016/j.pain.2006.08.019
- Nelson, P. J., & Tucker, S. (2006). Developing an intervention to alter catastrophizing in persons with fibromyalgia. *Orthopaedic Nursing, 2*, 205-214.
- Nicassio, P. M., Moxham, E. G., Schuman, C. E., & Gevirtz, R. N. (2002). The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain, 100*, 271-279.
- Nicassio, P. M., & Schuman, C. (2005). The prediction of fatigue in fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain, 13*, 15-25. doi:10.1300/J094v13n01_03
- Nicassio, P. M., Schuman, C., Radojevic, V., & Weisman, M. H. (1999). Helplessness as a mediator of health status in fibromyalgia. *Cognitive, Therapy and Research, 23*, 181-196.

- Palomino, R. A., Nicassio, P. M., Greenberg, M. A., & Medina, E. P. (2007). Helplessness and loss as mediator between pain and depressive symptoms in fibromyalgia. *Pain, 129*, 185-194. doi:10.1016/j.pain.2006.12.026
- Preacher, K. J., & Hayes, A. F. (2004). SPSS and SAS procedures for estimating indirect effects in simple mediation models. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers, 36*, 717-731.
- Preacher, K. J., & Hayes, A. F. (2008). Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behavior Research Methods, 40*, 879-891. doi:10.3758/BRM.40.3.879
- Ramírez, C., & Valdivia, Y. (2003). Evaluación del funcionamiento diario en pacientes con dolor crónico [Assessment of daily functioning in chronic pain patients]. *Psicología Conductual, 11*, 283-291.
- Raphael, K. G., Janal, M. N., Kayak, S., Schwartz, J. E., & Gallagher, R. M. (2006). Psychiatric comorbidities in a community sample of women with fibromyalgia. *Pain, 124*, 117-125.
- Royuela, A., & Macías, J. A. (1997). Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburgh [Clinimetric properties of the Spanish version of the Pittsburgh questionnaire]. *Vigilia-Sueño, 9*, 81-94.
- Samwel, H. J., Evers, A. W., Crul, B. J., & Kraaiaat, F. W. (2006). The role of helplessness, fear of pain, and passive pain-coping in chronic pain patients. *Clinical Journal of Pain, 22*, 245-251. doi:10.1097/01.ajp.0000173019.72365.f5
- Sánchez, A. I., Martínez, M. P., Miró, E., & Medina, A. (in press). Predictors of the perception pain and self-efficiency in the control of the pain in patients with fibromyalgia. *Spanish Journal of Psychology*.
- Sardá, J., Nicholas, M., Asghari, A., & Pimenta, C. (2009). The contribution of self-efficacy and depression to disability and work status in chronic pain patients: A comparison between Australian and Brazilian samples. *European Journal of Pain, 13*, 189-195.
- Spaeth, M., & Briley, M. (2009). Fibromyalgia: A complex syndrome requiring a multidisciplinary approach. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 24*, S3-S10. doi:10.1002/hup.1030
- Tak, L. M., & Rosmalen, J. G. M. (2010). Dysfunction of stress responsive systems as a risk factor for functional somatic syndromes. *Journal of Psychosomatic Research, 68*, 461-468. doi:10.1016/j.jpsychores.2009.12.004
- Theadom, A., & Cropley, M. (2008). Dysfunctional beliefs, stress and sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Medicine, 9*, 376-381. doi:10.1016/j.sleep.2007.06.005
- Theadom, A., Cropley, M., & Humphrey, K. L. (2007). Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research, 62*, 145-151. doi:10.1016/j.jpsychores.2006.09.013
- Thieme, K., Turk, D., & Flor, H. (2004). Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: Relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosomatic Medicine, 66*, 837-844. doi:10.1097/01.psy.0000146329.63158.40
- Totterdell, P., Reynolds, S., Parkinson, B., & Briner, R. B. (1994). Associations of sleep with everyday mood, minor symptoms and social interaction experience. *Sleep, 17*, 466-475.
- Turk, D. C., & Okifuji, A. (2002). Psychological factors in chronic pain: Evolution and revolution. *Journal and Consulting and Clinical Psychology, 70*, 678-690. doi:10.1037//0022-006X.70.3.678
- Turner, J. A., Ersek, M., & Kemp, C. (2005). Self-efficacy for managing pain is associated with disability, depression, and pain coping among retirement community residents with chronic pain. *The Journal of Pain, 6*, 471-479. doi:10.1016/j.jpain.2005.02.011
- Uguz, F., Çiçek, E., Salli, A., Yavuz, A., Albayrak, I., Kaya, N., & Ugürlü, M. D. (2010). Axis I and Axis II psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. *General Hospital Psychiatry, 32*, 105-107. doi:10.1016/j.genhosppsy.2009.07.002
- Varkevisser, M., Van Dongen, H. P. A., Van Amsterdam, J. G. C., & Kerkhof, G. A. (2007). Chronic insomnia and daytime functioning. *Behavioral Sleep Medicine, 5*, 279-296.

- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., & Sheon, M. D. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis and Rheumatism*, *33*, 160-172. doi:10.1002/art.1780330203
- Wood, P. B., Ledbetter, C. R., Glabus, M. F., Broadwells, L. K., & Patterson, J. C. (2009). Hippocampal metabolite abnormalities in fibromyalgia: Correlation with clinical features. *The Journal of Pain*, *10*, 47-52.

Received 4 October 2010; revised version received 14 January 2011

ANEXO 3

PAPEL DE LAS COGNICIONES DISFUNCIONALES SOBRE EL SUEÑO EN LA BAJA CALIDAD DEL SUEÑO INFORMADA POR LOS PACIENTES CON FIBROMIALGIA

Elena Miró, M. Pilar Martínez, Ana I. Sánchez, Germán Prados y
Fabián N. Diener
Universidad de Granada (España)

Resumen

La mayoría de pacientes con fibromialgia (FM) presenta un notable problema de insomnio, que suele contemplarse como una mera consecuencia del dolor. Uno de los principales factores de mantenimiento del insomnio crónico son las creencias disfuncionales sobre el sueño, aunque ningún estudio ha analizado la posible contribución de dichas creencias a los problemas del sueño observados en la FM. En esta investigación 90 mujeres con FM y 70 mujeres sanas completaron diversas medidas de autoinforme sobre sueño, dolor, estado de ánimo y funcionamiento diario. Se observó que ambos grupos se diferencian de forma significativa en todas las variables, asociándose la peor calidad del sueño del grupo clínico a más dolor, depresión, ansiedad y menor nivel de funcionamiento. Además, las pacientes con FM muestran más creencias disfuncionales sobre el sueño que correlacionan significativamente con diversas medidas. La intensidad del dolor, la depresión y las creencias disfuncionales sobre las consecuencias del insomnio en la salud son predictores significativos de pobre calidad del sueño. Se debaten las implicaciones de los resultados de cara al actual tratamiento de la FM.

PALABRAS CLAVE: fibromialgia, creencias disfuncionales sobre el sueño, calidad del sueño, otros síntomas.

Abstract

Most patients with fibromyalgia (FM) have a significant problem of insomnia, which is usually considered as a simple consequence of pain. Disfunctional beliefs about sleep are one of the main maintenance factors of chronic insomnia. However no studies have analyzed the possible contribution of these beliefs to the sleep problems observed in FM. In the present study, 90 women with FM and 70 healthy women completed several self-report measures about sleep, pain, mood

La investigación forma parte de un proyecto I+D financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (referencia PSI2009-13765PSIC).

Correspondencia: Elena Miró, Facultad de Psicología, Universidad de Granada, Campus Universitario de la Cartuja, s/n, 18071 Granada (España). E-mail: emiro@ugr.es

state, and daily functioning. Both groups differed significantly in all the variables. In the clinical group, poor sleep quality correlates with greater pain, depression, anxiety and low level of functioning. In addition, patients with FM showed more dysfunctional beliefs about sleep, which correlate significantly with several measures. Pain intensity, depression and dysfunctional beliefs about the consequences of insomnia for health are significant predictors of poor sleep quality. The implications of these findings for current treatment of FM are discussed.

KEY WORDS: *fibromyalgia, dysfunctional beliefs about sleep, sleep quality, pain, other symptoms.*

Introducción

La fibromialgia (FM) es un síndrome complejo y de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de dolor musculoesquelético crónico. Las pautas más aceptadas para el diagnóstico de FM son las del Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology, ACR*) que la definen como dolor musculoesquelético generalizado presente durante al menos tres meses y dolor a la presión en al menos 11 de los 18 puntos corporales sensibles denominados "gatillo" (*tender points*) (Wolfe *et al.*, 1990). Este síndrome afecta al 2-5% de la población general, con claro predominio de las mujeres sobre los varones en una proporción de 9 a 1 y suele aparecer entre los 30 y los 50 años generando un impacto negativo en la calidad de vida e importantes costes económicos (Thompson *et al.*, 2011).

El dolor muscular difuso es la manifestación más destacada de la FM, pero no es la única. Los pacientes con FM pueden presentar también fatiga, debilidad muscular, trastornos del sueño, alteraciones del estado de ánimo, parestias, rigidez matutina generalizada o después del reposo, cefaleas, síndrome del intestino irritable, disfunción temporomandibular, hipersensibilidad sensorial y alteraciones cognitivas (Lachaine, Beauchemin y Landry, 2010; Miró, Martínez *et al.*, 2011; Spaeth y Briley, 2009). En los últimos años se ha destacado que, además del dolor y la fatiga, las alteraciones del sueño son uno de los síntomas más habituales afectando hasta un 96-99% de los pacientes con FM (Hamilton *et al.*, 2008; Lineberger, Means y Edinger, 2007). Las quejas de pobre calidad del sueño son cinco veces más comunes en la FM que en otras condiciones de dolor crónico (Belt, Kronholm y Kauppi, 2009). De hecho, recientemente se ha propuesto que la presencia de sueño no reparador se emplee como una de las variables diagnósticas más importantes en la FM (Wolfe *et al.*, 2010).

Las personas con FM presentan latencias más prolongadas de inicio del sueño, más despertares nocturnos, menor eficiencia del sueño (tiempo dormido/tiempo en cama) y peor calidad subjetiva del sueño que los controles sanos, cumpliendo generalmente los criterios diagnósticos de insomnio (Landis, Lentz, Tsuji, Buchwald y Shaver, 2004; Miró *et al.*, 2011; Osorio, Gallinaro, Lorenzi-Filho y Lage, 2006). Los estudios polisomnográficos del sueño han observado igualmente que los pacientes con FM presentan mayor latencia del sueño, un aumento de la fase 1 y de la vigilia después del comienzo del sueño, mayor fragmentación del sueño por hora, disminución de las fases 3 y 4 del sueño lento y a veces del sueño MOR (*movimien-*

tos oculares rápidos), e intrusiones alfa en el sueño delta profundo (denominado sueño alfa-delta), frente a los controles sanos (Lineberger *et al.*, 2007; Moldofsky, 2008; 2010).

Habitualmente se asume que el insomnio, al igual que el resto de síntomas de la FM, es una consecuencia del dolor. Por ello la mayoría de esfuerzos terapéuticos y de investigación sobre la FM se ha centrado en el dolor. Sin embargo, diversos estudios, tanto clínicos como experimentales, muestran que las relaciones entre dolor y sueño son bidireccionales (para una revisión véase Moldofsky, 2008; 2010). Es decir, el dolor empeora la calidad del sueño, pero también dormir mal disminuye los umbrales de sensibilidad al dolor (Nicassio, Moxham, Schuman y Gevirtz, 2002; Tiede *et al.*, 2010).

Además de la interrelación entre sueño y dolor, la baja calidad del sueño puede tener un impacto negativo en múltiples aspectos de nuestro funcionamiento diario y contribuir a otras manifestaciones clínicas de la enfermedad. En la población general la presencia de problemas crónicos de sueño se ha asociado con fatiga, disfunción cognitiva, presencia de sintomatología depresiva y ansiosa, peor estado de salud general y riesgo incrementado de mortalidad (Fortier-Brochu, Beaulieu-Bonneau, Ivers y Morin, 2010). La relación del sueño con otros síntomas de la FM, distintos del dolor, apenas se ha analizado. Los escasos estudios existentes han observado que la pobre calidad del sueño explica completamente la relación entre dolor y fatiga (Nicassio *et al.*, 2002), predice reacciones afectivas más intensas a los eventos negativos y al dolor (Hamilton, Catley y Karlson, 2007; Hamilton *et al.*, 2008) y es un mediador de la relación entre dolor y alteraciones del estado de ánimo (Miró *et al.*, 2011). Además, la baja calidad del sueño se ha asociado con un peor funcionamiento diario en pacientes con FM y otros problemas reumáticos (Theadom, Cropley y Humphrey, 2007).

Los pacientes con insomnio suelen presentar quejas de ser incapaces de quedarse dormidos o mantener el sueño debido a la presencia de cogniciones intrusivas sobre asuntos no resueltos (Morin, 2006). Según el modelo teórico del insomnio de Harvey (Harvey, 2002; Harvey, Schmidt, Scarna, Semler y Goodwin, 2005), el estrés que suele asociarse al insomnio contribuye al comienzo y mantenimiento del problema de manera indirecta, desencadenando un estado de malestar emocional, que a su vez produce un riesgo aumentado de sumirse en actividad cognitiva aversiva sobre los problemas diarios. Harvey destaca que los insomnes presentan expectativas erróneas sobre la cantidad y calidad del sueño que se necesita y preocupaciones excesivas por las consecuencias en el funcionamiento diario de no dormir bien una noche. Estas cogniciones negativas facilitan la activación autonómica y emocional y llevan a que la persona atienda selectivamente a las posibles claves de amenaza relacionadas con el sueño, lo que impide el inicio y mantenimiento del sueño y, a su vez, fortalece las creencias disfuncionales preexistentes sobre las necesidades de sueño. Además, las creencias erróneas sobre el sueño facilitan la adopción de conductas de seguridad contraproductivas que también contribuyen al mantenimiento del problema y refuerzan las creencias disfuncionales preexistentes.

Existen considerables pruebas de que las creencias negativas sobre el sueño y las conductas de afrontamiento disfuncionales son elementos clave de mantenimiento

del insomnio (Edinger, Carney y Wohlgemuth, 2008; Harvey, Sharples, Ree, Stinson y Clark, 2007; Morin, 2006; Morin, Blais y Savard, 2002). Se ha demostrado que la relación entre estrés e insomnio está mediada por la presencia de cogniciones disfuncionales relacionadas con el sueño (Brand, Gerber, Pühse y Holsboer-Trachsler, 2010). Además, la presencia de sintomatología depresiva se ha asociado tanto con alta activación fisiológica como con cogniciones disfuncionales sobre el sueño y con el empleo de más conductas de seguridad relacionadas con el sueño (Manber y Chambers, 2009; Woodley y Smith, 2006).

La relevancia de las creencias y actitudes disfuncionales sobre el sueño se ha puesto de manifiesto no sólo en pacientes con insomnio crónico (Harvey *et al.*, 2007; Morin, 2006; Woodley y Smith, 2006), sino que se ha sugerido que en el insomnio secundario a las condiciones crónicas de dolor u otras condiciones clínicas, las creencias disfuncionales sobre el sueño podrían desempeñar una función más relevante en el mantenimiento del insomnio que la intensidad del dolor o las alteraciones emocionales (Carney, Edinger, Manber, Garson y Segal, 2007; Currie, Wilson y Curran, 2002). Sin embargo, sólo un estudio ha analizado las cogniciones disfuncionales sobre el sueño de pacientes con FM. Theadom y Cropley (2008) observaron que los pacientes con FM ($n= 83$) presentaban más creencias disfuncionales sobre el sueño, mayores niveles de estrés percibido, peor calidad subjetiva del sueño y más dolor que los controles sanos ($n= 83$). Las creencias disfuncionales sobre el sueño se asociaron de forma significativa a peor calidad del sueño y más dolor y el estrés se asoció a peor calidad del sueño. No obstante, el instrumento empleado en este estudio para evaluar las creencias disfuncionales, la versión más breve de la "Escala de creencias disfuncionales y actitudes hacia el sueño" (*Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale*, DBAS-10), sólo permite obtener una puntuación total de creencias disfuncionales sin diferenciar entre las distintas dimensiones que se conocen de la DBAS, lo que impide identificar la naturaleza exacta de las creencias disfuncionales existentes en la FM. Por otra parte, no se conoce qué papel pueden desempeñar las creencias disfuncionales en la calidad del sueño frente a otros factores importantes de la FM como el dolor o el malestar emocional.

Analizar la posible existencia de creencias distorsionadas sobre el sueño en estos pacientes puede resultar de ayuda para conocer los mecanismos implicados en el mantenimiento de los problemas del sueño. Los objetivos del presente estudio son los siguientes: 1) explorar si las personas con FM presentan creencias distorsionadas sobre el sueño, examinando en ese caso la relación de dichas creencias con la calidad del sueño, el dolor, el estado emocional y el funcionamiento diario; y 2) determinar qué factores son los que mejor predicen la posible baja calidad del sueño que se observe en los pacientes con FM. Hipotetizamos que los pacientes con FM presentarán diversas creencias disfuncionales relacionadas con el sueño frente a un grupo control sano. Además, esperamos que junto al dolor y el malestar emocional, dichas creencias contribuyan a explicar la baja calidad del sueño que presente el grupo clínico.

Método

Participantes

Participaron en el estudio un grupo clínico de 90 mujeres con FM y un grupo control de 70 mujeres sanas con un rango de edad comprendido entre los 24 y los 61 años. La media de edad de las mujeres del grupo clínico y del grupo control fue de 46,30 ($DT= 7,16$) y 45,94 ($DT= 7,35$), respectivamente. La muestra clínica fue reclutada de la Unidad de Dolor y el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (España) y de la Asociación de Fibromialgia de Granada (AGRAFIM). Todas las pacientes cumplían los criterios diagnósticos para la FM según el ACR. El grupo de mujeres sanas estuvo constituido por familiares y amigos de estudiantes de la Universidad de Granada que fueron igualados al grupo clínico en edad ($t_{157}= 0,30$; $p= 0,760$), nivel de estudios ($U= 2223,50$; $p= 0,154$) y estado civil ($\chi^2_3= 6,60$; $p= 0,09$).

Los criterios de exclusión para participar en el estudio fueron los siguientes: 1) la existencia de otros problemas reumáticos o de dolor como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, polimialgia reumática, etc.; 2) la presencia de enfermedades médicas de importancia o embarazo; 3) la presencia de cualquier trastorno psicológico con sintomatología grave (p. ej., riesgo de suicidio o ideación psicótica, etc.) y 4) trabajar de noche o por turnos rotatorios. Además, el grupo control debía estar libre de cualquier tipo de condición de dolor en el momento del estudio.

En el grupo clínico el 77,8% de las mujeres estaba casada, el 10% soltera, el 10% separada o divorciada y el 2,2% viuda. Habían cursado estudios elementales el 35,6%, estudios medios el 34,4% y estudios universitarios el 30%. Casi la mitad de ellas estaba en situación laboral activa (47,8%) y una proporción menor permanecía en situación de baja laboral (27,8%), paro laboral (13,3%) o jubilación (11,1%). Las pacientes informaron de una duración media de la FM de 4,32 años ($DT= 2,97$), si bien los síntomas se habían iniciado muchos años antes de recibir el diagnóstico, por término medio 11,84 años antes ($DT= 9,28$). Casi todas ellas (96,6%) estaban recibiendo tratamiento farmacológico (principalmente, analgésicos, anti-inflamatorios, relajantes musculares, ansiolíticos y antidepresivos). El 92,8% de las pacientes seguía eventualmente otros procedimientos terapéuticos no farmacológicos (p. ej., ejercicio físico, acupuntura, ozonoterapia), aunque ninguna de ellas estaba recibiendo un tratamiento psicológico sistemático en el momento de su participación en el estudio.

En el grupo control, formado también por mujeres, la mayoría de las participantes estaba casada (86,9%), el 11,5% soltera y el 1,6% viuda. El 52,6% de las participantes tenía estudios elementales, el 21,1% estudios medios y el 26,3% estudios universitarios. El 81,2% de las mujeres estaba en situación laboral activa y el 18,8% permanecían en paro laboral.

Instrumentos

- “Índice de calidad del sueño de Pittsburgh” (*Pittsburgh Sleep Quality Index*, PSQI; Buysse, Reynolds, Monk, Berman y Kupfer, 1989). Este instrumento consta de 19 ítems que evalúan diversos aspectos de la calidad del sueño: calidad subjetiva del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia del sueño habitual, perturbaciones del sueño, medicación hipnótica y disfunción diurna. Es posible calcular un índice global de la calidad del sueño cuya puntuación oscila entre 0 (“ausencia de perturbación”) y 21 (“perturbación severa”), por tanto, las puntuaciones altas indican peor calidad del sueño. La adaptación española del PSQI tiene adecuada consistencia interna (alfa de Cronbach entre 0,67 en una muestra de estudiantes y 0,81 en una muestra clínica), sensibilidad (88,63%) y especificidad (74,19%) (Royuela y Macías, 1997).
- “Escala de creencias y actitudes disfuncionales sobre el sueño” (*Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale*, DBAS; Morin, 1993). La versión abreviada de este instrumento, la DBAS-18, examina las creencias, actitudes, atribuciones y expectativas distorsionadas sobre el sueño y el insomnio, a través de 18 ítems puntuados en un rango de 1 (“totalmente de acuerdo”) a 5 (“totalmente en desacuerdo”). Las puntuaciones bajas indican mayor presencia de creencias distorsionadas sobre el sueño. La DBAS-18 permite obtener una puntuación global, así como puntuaciones en cuatro subescalas: consecuencias del insomnio sobre el rendimiento y funcionamiento diurno, control y predicción del sueño, consecuencias del insomnio sobre la salud física y mental y expectativas sobre la asociación sueño-edad. En el presente estudio hemos utilizado la adaptación española de la DBAS-18 realizada por Sierra, Delgado-Domínguez y Carretero-Dios (2006). Todos los factores presentan adecuada consistencia interna (alfa de Cronbach entre 0,60 y 0,75) y los tres primeros permiten diferenciar a las personas que duermen bien de las que tienen insomnio.
- “Cuestionario de dolor de McGill, versión abreviada” (*short form-McGill Pain Questionnaire*, SF-MPQ; Melzack, 1987). Este instrumento evalúa el dolor a través de 15 descriptores verbales de dolor (11 sensoriales y 4 afectivos), que son estimados en una escala comprendida entre 0 (“no”) y 3 (“grave”), un índice de intensidad del dolor actual y una escala visual analógica (EVA) de 10 cm. que valora la intensidad del dolor durante la última semana (rango entre 1 “ausencia de dolor” y 10 “dolor extremo”). En el presente estudio hemos considerado la EVA. Diversos estudios han informado de la fiabilidad y la validez de la versión española del MPQ (Lázaro *et al.*, 2001), así como de la consistencia interna (alfa de Cronbach) que ha sido de 0,74 (Masedo y Esteve, 2000) y 0,84 (Lázaro *et al.*, 2001).
- “Escala de ansiedad y depresión hospitalaria” (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS; Zigmond y Snaith, 1983). Esta escala permite detectar la presencia y gravedad de problemas de ansiedad y depresión en contextos clínicos no psiquiátricos. Con el fin de no confundir los síntomas

físicos propios de la depresión y la ansiedad con los de enfermedad médica. La HADS evalúa principalmente aspectos psicológicos más que somáticos por lo que ha sido el instrumento más empleado en los estudios de dolor (Gormsen, Rosenberg, Bach y Jensen, 2010). Esta escala consta de 14 ítems valorados en un rango de 0 a 3. Los ítems se agrupan en dos escalas separadas: una de depresión y otra de ansiedad. En el presente estudio se ha utilizado la adaptación española de esta medida realizada por Caro e Ibáñez (1992), que posee buena consistencia interna (0,84 para la subescala de depresión y de 0,85 para la de ansiedad) así como adecuada sensibilidad (82%) y especificidad (80%) (Herrero *et al.*, 2003).

- “Inventario de deterioro y funcionamiento” (IDF; Ramírez-Maestre y Valdivia, 2003). Este instrumento incluye 19 ítems a través de los cuales se evalúa el nivel de funcionamiento y deterioro de los pacientes con dolor crónico en diversas áreas de vida (actividades domésticas, funcionamiento autónomo, actividades sociales y actividades de ocio). Incluye dos escalas generales: nivel de funcionamiento y nivel de deterioro. Se ha informado de un alfa de Cronbach de 0,76 en la escala de funcionamiento y de 0,72 en la escala de deterioro (Ramírez-Maestre y Valdivia, 2003). En el presente estudio se han tomado como nivel de funcionamiento las actividades realizadas durante la última semana y que son valoradas según una escala dicotómica (sí/no).

Procedimiento

Se contactó telefónicamente con las pacientes aquejadas de FM registradas en la Unidad de Dolor, el Servicio de Reumatología del Hospital Virgen de las Nieves y en AGRAFIM para invitarlas a participar en el estudio. De una muestra potencial de 195 personas se logró citar para la evaluación a 122 participantes, seleccionando de éstas como grupo clínico final para el estudio a 90 mujeres. Se pidió a las participantes que en un día coincidente con su próxima visita al hospital o a AGRAFIM accedieran a realizar una entrevista en la que se exploraban diversos aspectos sobre su problema. En la entrevista, que duró entre 1-1,5 horas, se recababa información sobre datos sociodemográficos, comienzo y curso del problema, estilo de vida, trabajo, relaciones personales, estatus psicológico, actitudes de la participante y de su familia sobre el problema, tratamientos recibidos y actuales. Después de la entrevista se entregó un cuadernillo que recogía las medidas de autoinforme descritas anteriormente y que la persona debía cumplimentar en casa, estableciendo una nueva cita para su entrega en el plazo máximo de una semana (o facilitando cualquier otro modo de entrega). El grupo control se recabó en contextos no clínicos. Se invitaba a las participantes potenciales a colaborar en un estudio sobre salud percibida. La colaboración en la investigación fue voluntaria y no se ofrecían incentivos económicos. Las mujeres que aceptaron formar parte del grupo control recibieron el mismo cuadernillo de cuestionarios que el grupo de FM para cumplimentar en casa. Todas las participantes recibieron información por escrito sobre el estudio y firmaron un documento de consentimiento informado para colaborar en la investigación. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Granada.

Análisis de datos

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo con el programa SPSS 15.0 para Windows. Las posibles diferencias entre el grupo de FM y el grupo control en las medidas utilizadas se analizaron con la prueba *t* de Student para muestras independientes. De forma previa a los análisis comparativos se calculó la prueba de Levene para la igualdad de las varianzas. Se utilizó el ajuste de Bonferroni con el fin de controlar la tasa de error tipo I en los análisis de comparación. La asociación entre las creencias sobre el sueño y las restantes variables del estudio se analizó con el coeficiente de correlación de Pearson. Para determinar si las creencias disfuncionales sobre el sueño, el dolor, las medidas afectivas y el funcionamiento diario contribuyen a la predicción de la calidad del sueño, se empleó el análisis de regresión jerárquico por pasos. En todos los análisis estadísticos se consideraron niveles de significación iguales o superiores a 0,05.

Resultados

Análisis comparativos

Como puede observarse en la tabla 1, el grupo clínico y el grupo control se diferenciaron significativamente en todos los aspectos de calidad del sueño, dolor, estados afectivos y nivel de funcionamiento (valores entre $t_{157} = -6,20$; $p < 0,0006$ para el nivel de funcionamiento y $t_{147,71} = 14,75$; $p < 0,0006$ para la calidad del sueño total). Los tamaños del efecto para estas diferencias estuvieron comprendidos entre $d = 0,99$ para la ansiedad y $d = 2,38$ para la calidad del sueño (total).

Las pacientes con FM mostraron una puntuación media superior en calidad del sueño (total) ($M = 15,08$) que el grupo control ($M = 6,12$), indicativa de peor calidad del sueño. Esta puntuación en calidad del sueño (total) del grupo de FM fue superior al punto de corte empleado en estudios previos para diferenciar a las personas que duermen bien de las que duermen mal (puntuación igual o superior a 10) (Theadom y Cropley, 2008). En las distintas subescalas del PSQI, las mujeres con FM obtuvieron puntuaciones indicativas de peor calidad subjetiva del sueño, mayor latencia del sueño, menor duración del sueño y eficiencia del sueño, así como mayor número de perturbaciones del sueño, consumo de medicación hipnótica y disfunción diurna que el grupo control (valores entre $t_{153,98} = 6,66$; $p < 0,0006$ para duración del sueño y $t_{157} = 12,19$; $p < 0,0006$ para disfunción diurna).

El grupo clínico y el grupo control se diferenciaron también significativamente en los porcentajes de las respuestas obtenidas en cada una de las subescalas del PSQI (valores entre $\chi^2 = 37,09$; $p < 0,0001$ para duración del sueño y $\chi^2 = 78,76$; $p < 0,0001$ para disfunción diurna) (tabla 2). En el grupo de FM, el 87,8% de las personas calificó la calidad subjetiva de su sueño como mala o bastante mala. El 73,1% de las participantes necesitaba más de 30 minutos para quedarse dormida y sólo un 6,7% de las mujeres se dormía en menos de 15 minutos. El 44,9% de

Tabla 1
Comparación entre las mujeres con fibromialgia y las mujeres sanas en las variables de sueño, dolor, afectivas y funcionamiento diario

Instrumento/variables	Mujeres con fibromialgia (n= 90) M (DT)	Mujeres sanas (n= 70) M (DT)	t	d
PSQI				
Calidad subjetiva de sueño	2,07 (0,80)	1,01 (0,79)	8,21***	1,33
Latencia de sueño	2,08 (0,94)	0,99 (0,84)	7,54***	1,22
Duración del sueño	2,04 (1,04)	1,03 (0,86)	6,66***	1,05
Eficiencia de sueño habitual	2,06 (1,18)	0,44 (0,67)	10,70***	1,68
Perturbaciones del sueño	2,17 (0,64)	1,30 (0,60)	8,63***	1,40
Medicación hipnótica	2,28 (1,20)	0,49 (1,00)	10,13***	1,62
Disfunción diurna	2,43 (0,78)	0,86 (0,84)	12,19***	1,93
Calidad del sueño (total)	15,08 (4,03)	6,12 (3,45)	14,75***	2,38
DBAS-18				
Consecuencias del insomnio sobre el funcionamiento	13,89 (4,98)	19,07 (5,45)	-6,25***	1,02
Control y predicción del sueño	18,91 (4,37)	21,70 (3,31)	-4,58***	0,82
Consecuencias del insomnio sobre la salud	8,89 (4,30)	11,39 (4,72)	-4,18***	0,65
Expectativas sobre la asociación sueño-edad	12,50 (2,58)	11,59 (2,59)	2,21	--
SF-MPQ				
Intensidad del dolor	7,48 (1,69)	3,49 (2,13)	11,60***	2,07
HADS				
Ansiedad	10,86 (4,70)	6,53 (3,96)	6,17***	0,99
Depresión	9,20 (4,57)	3,47 (2,80)	9,76***	1,51
IDF				
Nivel de funcionamiento	12,01 (2,77)	14,61 (2,25)	-6,20***	1,03

Notas: *** $p < 0,0006$. Se ha aplicado la corrección de Bonferroni.

las mujeres dormía menos de 5 horas y sólo un 11,3% dormía más de 7 horas. La eficiencia del sueño del 54,5% de las participantes fue menor de 65%. Se identificaron alteraciones del sueño y disfunción diurna moderada/grave en el 91,7% y el 86,7% de los casos, respectivamente. El 70% utilizaba medicación hipnótica tres o más veces a la semana. En el grupo sano el 76,9% de las personas calificaron la calidad subjetiva de su sueño como buena o bastante buena. Un 31,9% de las mujeres conciliaba el sueño en menos de 15 minutos y un 42% entre 16-30 minutos, siendo la duración del sueño del 73,5% de las participantes de 6-7 horas o superior. El 64,7% presentó una eficiencia del sueño superior al 85%. No se observaron perturbaciones del sueño ni disfunciones diurnas o fueron de grado leve en el

Tabla 2
Porcentajes de respuestas obtenidos en las subescalas del "Índice de calidad del sueño de Pittsburgh" (PSQI) en las mujeres con FM y en las mujeres sanas

Subescalas del PSQI	Mujeres con fibromialgia (n= 90)	Mujeres sanas (n= 70)	χ^2
Calidad subjetiva del sueño			
Bastante buena	3,3%	26,2%	50,69***
Buena	8,9%	50,7%	
Mala	49,6%	18,8%	
Bastante mala	38,2%	4,3%	
Latencia de sueño			
≤ 15 minutos	6,7%	31,9%	42,70***
16-30 minutos	20,2%	42%	
31-60 minutos	31,5%	21,8%	
> 60 minutos	41,6%	4,3%	
Duración del sueño			
> 7 horas	11,3%	29,4%	37,09***
6-7 horas	18%	44,1%	
5-6 horas	25,8%	20,6%	
< 5 horas	44,9%	5,9%	
Eficiencia del sueño habitual			
> 85%	18,2%	64,7%	63,52***
75-84%	12,5%	27,9%	
65-74%	14,8%	5,9%	
< 65%	54,5%	1,5%	
Perturbaciones del sueño			
Ausente	0%	15,8%	52,75***
Leve	8,3%	59,5%	
Moderado	56,7%	23,3%	
Grave	35%	1,4%	
Uso de medicación hipnótica			
Ninguna vez en el último mes	20%	78,3%	61,63***
Menos de una vez a la semana	2,2%	4,4%	
Una o dos veces a la semana	7,8%	7,2%	
Tres o más veces a la semana	70%	10,1%	
Disfunción diurna			
Ausente	2,2%	39,1%	78,76***
Leve	11,1%	40,7%	
Moderado	27,8%	15,9%	
Grave	58,9%	4,3%	

Nota: ***p< 0,0001.

75,3% y el 79,8% de los casos, respectivamente. El 78,3% de las mujeres no había utilizado ninguna vez medicación hipnótica en el último mes.

Igualmente, en la DBAS-18 el grupo con FM mostró más creencias disfuncionales sobre las consecuencias del insomnio en el funcionamiento y en la salud y sobre el control y predicción del sueño que el grupo control ($t_{158} = -6,25$; $p < 0,0006$, $t_{158} = -4,18$; $p < 0,0006$; y $t_{157,89} = -4,58$; $p < 0,0006$, respectivamente) (tabla 1). Sin embargo, no se constataron diferencias significativas entre ambos grupos en las expectativas sobre la asociación sueño-edad ($p > 0,0006$).

Las pacientes con FM mostraron también puntuaciones medias superiores en intensidad del dolor en el SF-MPQ frente a las mujeres sanas ($t_{90,55} = 11,60$; $p < 0,0006$). La puntuación del grupo clínico indica un nivel relativamente elevado de dolor y similar al informado en otros estudios de pacientes con FM (Rodríguez-Andreu *et al.*, 2009). El grupo de FM también obtuvo puntuaciones medias significativamente más altas que el grupo de mujeres sanas en ansiedad ($t_{158} = 6,17$; $p < 0,0006$), depresión ($t_{150,44} = 9,76$; $p < 0,0006$) y más bajas en nivel de funcionamiento diario ($t_{157} = -6,20$; $p < 0,0006$). Según los criterios establecidos para la HADS (Zigmond y Snaith, 1983), la puntuación media de depresión del grupo de FM ($M = 9,20$) se situó en el rango dudoso (entre 8 y 10) y la de ansiedad ($M = 10,86$) próximo al rango de problema clínico (mayor o igual que 11), mientras que la del grupo control se situó en el rango de la normalidad (entre 0 y 7) en ambas escalas.

Análisis correlacional

Se examinó el patrón correlacional entre las variables de sueño, dolor, afectivas y de funcionamiento diario en el grupo de mujeres con FM (tabla 3). La calidad del sueño (total) correlacionó significativamente con la intensidad del dolor, la ansiedad, la depresión, el nivel de funcionamiento y las creencias sobre el control y predicción del sueño y sobre las consecuencias del insomnio sobre la salud (valores entre $r = -0,28$; $p < 0,01$ para consecuencias del insomnio sobre la salud y $r = 0,49$; $p < 0,01$ para depresión). Asimismo se observaron algunas relaciones significativas entre las escalas de creencias disfuncionales sobre el sueño y las restantes medidas consideradas. Las creencias sobre el control y predicción del sueño correlacionaron significativamente con todas las subescalas de calidad del sueño (excepto con consumo de medicación hipnótica y disfunción diurna) (valores de r entre $-0,23$ y $-0,25$; $p < 0,05$) y con ansiedad ($r = -0,38$; $p < 0,01$), depresión ($r = -0,41$; $p < 0,01$), dolor ($r = -0,30$; $p < 0,01$) y funcionamiento diario ($r = 0,23$; $p < 0,05$). Las creencias sobre las consecuencias del insomnio sobre el funcionamiento sólo correlacionaron de forma significativa con la subescala de calidad subjetiva del sueño y el nivel de funcionamiento diario ($r = -0,24$; $p < 0,05$ y $r = 0,21$; $p < 0,05$, respectivamente). Las creencias sobre las consecuencias del insomnio sobre la salud únicamente correlacionaron significativamente con la latencia del sueño ($r = -0,25$; $p < 0,05$) y la ansiedad ($r = -0,28$; $p < 0,01$). Finalmente, las expectativas sobre la asociación sueño-edad no correlacionaron de forma significativa con ninguna de las variables del estudio.

Tabla 3
Relación entre las creencias sobre el sueño y las restantes medidas consideradas en las mujeres con fibromialgia

	PSQI Calidad del sueño (total)	DBAS-18			
		Consecuencias del insomnio sobre funcionamiento	Control y predicción del sueño	Consecuencias del insomnio sobre la salud	Expectativas sobre la asociación sueño-edad
PSQI	--	-0,20	-0,36**	-0,28**	-0,02
Calidad del sueño (total)	--	-0,20	-0,36**	-0,28**	-0,02
Calidad subjetiva de sueño	0,62**	-0,24*	-0,24*	-0,18	0,01
Latencia de sueño	0,57**	-0,12	-0,24*	-0,25*	-0,07
Duración del sueño	0,73**	-0,00	-0,23*	-0,16	0,00
Eficiencia de sueño habitual	0,78**	-0,09	-0,25*	-0,16	-0,09
Perturbaciones del sueño	0,61**	-0,05	-0,25*	-0,08	0,02
Medicación hipnótica	0,45**	-0,08	-0,15	-0,18	0,03
Disfunción diurna	0,41**	-0,17	-0,13	-0,05	0,00
SF-MPQ					
Intensidad del dolor	0,43**	-0,17	-0,30**	-0,04	-0,06
HADS					
Ansiedad	0,42**	-0,13	-0,38**	-0,28**	-0,16
Depresión	0,49**	-0,14	-0,41**	-0,12	-0,10
IDF					
Nivel de funcionamiento	-0,34**	0,21*	0,23*	0,04	-0,08

Notas: PSQI= "Índice de calidad del sueño de Pittsburgh"; DBAS-18= "Escala de creencias y actitudes disfuncionales sobre el sueño"; SF-MPQ= "Cuestionario de dolor de McGill, versión abreviada"; HADS= "Escala de ansiedad y depresión hospitalaria"; IDF= "Inventario de deterioro y funcionamiento". * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Análisis de regresión

Se llevó a cabo un análisis de regresión jerárquica para examinar la contribución del dolor, el funcionamiento diario, las medidas afectivas y las creencias disfuncionales sobre el sueño (control y predicción del sueño y consecuencias del insomnio sobre la salud) en la calidad del sueño (total) de las mujeres con FM (tabla 4).

En el paso 1 se incluyó la intensidad del dolor como variable independiente (VI) resultando un predictor significativo de la calidad del sueño (total) ($R^2 = 17$, $F_{1,85} = 19,75$; $p < 0,001$). En el paso 2 se incluyeron como VIs la intensidad del dolor y el nivel de funcionamiento y ambos resultaron predictores significativos, explicando conjuntamente el 22% de la varianza de la calidad del sueño (total) ($F_{2,84} = 13,68$; $p < 0,001$). En el paso 3, además de las dos variables incluidas en el paso anterior, se añadieron ansiedad y depresión como VIs. La intensidad del dolor siguió siendo un predictor significativo de la calidad del sueño (total) y también lo fue la depresión, sin embargo dejó de ser un predictor significativo el nivel de funcionamiento. En conjunto el modelo dió cuenta del 32% de la varianza de la calidad del

Tabla 4
Predictores de la calidad del sueño (total) en las mujeres con fibromialgia

Variables independientes	B	β	t	R ²	F
Paso 1					
SF-MPQ					
Intensidad del dolor	1,01	0,43	4,45***	0,17	19,75***
Paso 2					
SF-MPQ					
Intensidad del dolor	0,87	0,37	3,80***	0,22	13,68***
IDF					
Nivel de funcionamiento	-0,36	-0,24	-2,52**		
Paso 3					
SF-MPQ					
Intensidad del dolor	0,61	0,26	2,73**	0,32	11,36***
IDF					
Nivel de funcionamiento	-0,20	-0,13	-1,40		
HADS					
Ansiedad	0,13	0,16	1,35		
Depresión	0,21	0,24	1,97*		
Paso 4					
SF-MPQ					
Intensidad del dolor	0,59	0,25	2,68**	0,36	9,21***
IDF					
Nivel de funcionamiento	-0,19	-0,13	-1,39		
HADS					
Ansiedad	0,06	0,07	0,61		
Depresión	0,23	0,26	2,11*		
DBAS-18					
Control y predicción del sueño	-0,05	-0,05	-0,53		
Consecuencias del insomnio sobre la salud	-0,20	-0,21	-2,32*		

Notas: SF-MPQ= "Cuestionario de dolor de McGill, versión abreviada"; IDF= "Inventario de deterioro y funcionamiento"; HADS= "Escala de ansiedad y depresión hospitalaria"; DBAS-18= "Escala de creencias y actitudes disfuncionales sobre el sueño". * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

sueño (total) ($F_{4,82} = 11,36$; $p < 0,001$). Finalmente en el paso 4 se incluyeron como VIs todas las variables del paso precedente y además las creencias sobre el control y predicción del sueño y sobre las consecuencias del insomnio sobre la salud. Continuaron siendo predictores significativos la intensidad del dolor y la depresión, así como las creencias sobre las consecuencias del insomnio en la salud. El conjunto de VIs elevó al 36% la proporción de varianza explicada de la calidad del sueño (total) ($F_{6,80} = 9,21$; $p < 0,001$).

Discusión

Como hipotetizábamos las personas con FM presentan creencias disfuncionales sobre el sueño que parecen estar desempeñando un papel en el mantenimiento de la baja calidad del sueño que habitualmente se observa en esta población. El grupo clínico mostró peor calidad del sueño, más dolor, depresión, ansiedad y menor nivel de funcionamiento diario que el grupo control, lo que era esperable en función de los resultados de estudios previos con FM (Cuevas, López, García y Díaz, 2008; Lachaine *et al.*, 2010; Miró *et al.*, 2011; Spaeth y Briley, 2009).

Igualmente, en las distintas subescalas del PSQI, las pacientes con FM mostraron peor calidad del sueño, menor duración del sueño y eficiencia del sueño, así como mayor latencia de sueño, perturbación del sueño, consumo de medicación hipnótica y dificultades para el desarrollo de actividades de la vida diaria debido a la somnolencia, que el grupo control. Estas características disfuncionales del sueño, generalmente compatibles con insomnio, son similares a las informadas previamente en pacientes con FM empleando medidas subjetivas (Landis *et al.*, 2004; Miró, Lupiáñez *et al.*, 2011; Osorio *et al.*, 2006) y polisomnografía (Lineberger *et al.*, 2007; Moldofsky, 2008; 2010). En nuestro estudio, un 91,7% de las personas con FM informó de alteraciones del sueño de nivel moderado/severo, frente al 24,7% del grupo control, lo que coincide con las cifras de estudios previos (Belt *et al.*, 2009; Wolfe *et al.*, 2010).

En cuanto a las creencias disfuncionales sobre el sueño en la DBAS-18, los pacientes con FM comparados con el grupo control mostraron más creencias desajustadas sobre las consecuencias que dormir mal puede tener en el funcionamiento y en la salud de la persona y sobre las expectativas de control y predicción del sueño. Sin embargo, no se constataron diferencias significativas entre ambos grupos en las expectativas sobre la asociación sueño-edad. Estas creencias disfuncionales sobre el sueño han sido informadas en pacientes con insomnio crónico primario (Harvey *et al.*, 2007; Morin, 2006; Woodley y Smith, 2006) y en diversos grupos clínicos con insomnio comórbido (Carney *et al.*, 2007; Currie *et al.*, 2002). En el ámbito de la FM, Theadom y Cropley (2008) observaron también que el grupo clínico presentaba más creencias disfuncionales sobre el sueño que el grupo control sano, aunque el instrumento empleado (la DBAS-10) no permite diferenciar entre subtipos de creencias. Se ha sugerido que las subescalas relacionadas con las consecuencias de un pobre sueño en el funcionamiento o la salud y las expectativas de control del sueño son las que mejor discriminan entre población sana y con insomnio (Carney y Edinger, 2006), lo que sería congruente con los resultados de nuestro estudio.

El análisis correlacional mostró que la baja calidad del sueño se asociaba significativamente con una mayor intensidad del dolor, más síntomas de ansiedad y depresión, más deterioro del funcionamiento diario y más creencias disfuncionales sobre las consecuencias del insomnio en la salud y sobre el control del sueño. Tener una pobre calidad del sueño se relaciona de forma negativa con múltiples medidas de salud y bienestar físico y psicológico tanto en sujetos sanos (Miró, Martínez y Arriaza, 2006) como en pacientes con trastornos del sueño (Fortier-Brochu *et al.*,

2010). En el caso de la FM se ha vinculado igualmente a la calidad del sueño con la intensidad del dolor (Naughton, Ashworth y Skevington, 2007), respuestas emocionales más intensas a los eventos diarios y al dolor (Hamilton *et al.*, 2007; Miró, Martínez *et al.*, 2011) y fatiga y deterioro del funcionamiento social (Theadom *et al.*, 2007).

La baja calidad del sueño se ha asociado con la presencia de cogniciones disfuncionales que perturban el sueño (Harvey, 2002; Harvey *et al.*, 2007; Morin, 2006). Theadom y Cropley (2008) observaron que las creencias disfuncionales sobre el sueño se asociaban con peor calidad del sueño y más dolor en pacientes con FM, aunque el instrumento empleado no permite conocer en más profundidad esta serie de relaciones. En nuestro estudio, la subescala de la DBAS-18 relacionada con las expectativas de control del sueño fue la que mostró más relación con la mayoría de los aspectos del sueño recogidos en el PSQI y con las medidas de dolor, malestar emocional y funcionamiento diario. Las expectativas sobre la asociación sueño-edad, relacionadas con la creencia de que el sueño empeora sin remedio a medida que uno envejece, no correlacionaron de forma significativa con ninguna variable. No disponemos de estudios con los que comparar directamente estos resultados. La vinculación de estas creencias disfuncionales con el malestar emocional podría sugerir que proceden de una activación negativa (ansioso-depresiva) más generalizada.

Para determinar la posible contribución del dolor, las medidas afectivas, el funcionamiento y las creencias disfuncionales sobre el sueño en la calidad del sueño se llevó a cabo un análisis de regresión jerárquica. Este análisis mostró que la intensidad del dolor, la depresión y las creencias disfuncionales sobre las consecuencias del insomnio en la salud eran predictores significativos de la calidad del sueño. Los tres factores tenían un peso similar en la ecuación de regresión, que en conjunto explicaba un 36% de la varianza total en calidad del sueño. Es evidente que el dolor puede alterar el sueño, aunque la investigación ha demostrado también lo contrario, que dormir mal disminuye los umbrales de sensibilidad al dolor (Moldofsky, 2008; 2010).

Por lo que se refiere a la depresión, fuera del ámbito de la FM, múltiples estudios han documentado una relación consistente entre alteración del sueño y depresión (Brand *et al.*, 2010; Manber y Chambers, 2009). De hecho, todas las clasificaciones diagnósticas incluyen al insomnio como uno de los síntomas de la depresión. Hay evidencia de que la depresión predice la presencia de conductas disfuncionales asociadas con el insomnio (Woodley y Smith, 2006) y de que la depresión puede anteceder al insomnio (Manber y Chambers, 2009), aunque también el sueño puede afectar directamente al estado de ánimo quizá al verse comprometidos los procesos de sueño que regulan el estado de ánimo (Hamilton *et al.*, 2007).

Además del dolor y la depresión, las cogniciones disfuncionales son predictores significativos de la baja calidad del sueño en la FM. Las creencias disfuncionales sobre el sueño son un elemento clave en el mantenimiento del insomnio (Harvey *et al.*, 2007; Morin, 2006; Morin *et al.*, 2002). Además, el conocido impacto negativo del estrés en el sueño parece estar mediado por la presencia de cogniciones disfuncionales relacionadas con el sueño (Brand *et al.*, 2010). Este dato es de gran

relevancia de cara a la FM, ya que aunque aun no se conoce la etiología de este problema, se ha observado que la exposición a un estresor intenso puede precipitar la aparición del síndrome (Spaeth y Briley, 2009). De hecho, uno de los hallazgos más sólidos de la fisiología de la FM es la existencia de alteraciones en el eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA) encargado de regular la respuesta al estrés (Tak y Rosmalen, 2010).

En conjunto, más allá de la noción prevalente hasta ahora de que el dolor es el principal responsable de la pobre calidad del sueño que presentan los pacientes con FM, la depresión y las creencias disfuncionales sobre el sueño están desempeñando un papel relevante en el mantenimiento de los problemas de sueño de estos pacientes. Estos datos parecen brindar apoyo al modelo cognitivo del insomnio de Harvey (Harvey, 2002; Harvey *et al.*, 2007). Nuestros hallazgos sugieren también que, en el ámbito del dolor crónico, el dolor y la depresión necesitan ser considerados como componentes más explícitos de los modelos cognitivo-conductuales del insomnio. No obstante, para clarificar las posibles relaciones existentes entre estos aspectos es necesario efectuar estudios de tipo prospectivo. El diseño transversal empleado en la presente investigación no permite conocer la dirección de las relaciones observadas. Además, es necesario comparar a la FM con otros síndromes de dolor crónico para determinar si el papel de las creencias disfuncionales sobre el sueño es similar o no al observado en FM. Por otra parte, aunque la puntuación global del PSQI correlaciona bien con algunas medidas de polisomnografía (Backhaus, Junghanns, Brooks, Reiman y Hohagen, 2002) sería de interés analizar esta serie de relaciones empleando tanto medidas subjetivas como medidas objetivas de sueño.

En suma, los resultados del presente estudio indican que si se quiere mejorar la calidad del sueño hay que incidir no sólo en el dolor y el estado de ánimo sino también en las creencias disfuncionales sobre el propio sueño. La relevancia de intervenir en los aspectos afectivos y cognitivos que influyen en el dolor ha sido reconocida en las guías clínicas basadas en la evidencia para el tratamiento de la FM (para una revisión véase Häuser, Thieme y Turk, 2010). Por el contrario, resulta sorprendente la escasa consideración que reciben los problemas de sueño en el tratamiento de la FM. Los programas actuales incluyen a lo sumo reglas de higiene del sueño y fármacos, lo cual es desafortunado pues estas intervenciones no constituyen tratamientos eficaces para los trastornos del sueño (Harvey *et al.*, 2007; Morin, 2006). En cambio, la terapia cognitivo-conductual (TCC) del insomnio corrige las cogniciones erróneas de sueño (Sato, Yamadera, Matsushima, Itoh y Nakayama, 2010) y ha demostrado su eficacia tanto en el insomnio primario (Morin, 2006; Morin *et al.*, 2002) como en el insomnio secundario a diversos problemas clínicos (Carney y Edinger, 2006; Currie *et al.*, 2002). Los pacientes insomnes con altos niveles de creencias disfuncionales relacionadas con el sueño responden mejor a la TCC que aquellos con menos creencias disfuncionales sobre el sueño (Edinger *et al.*, 2008); lo que convertiría a los pacientes con FM en buenos candidatos para la TCC del insomnio. De hecho, en el ámbito de la FM dos estudios han demostrado que la TCC para el insomnio mejora la calidad del sueño y el estado de ánimo (Edinger, Wohlgemuth, Krystal y Rice, 2005) y la alerta y la función ejecutiva (Miró, Lupiáñez *et al.*, 2011) frente al grupo de higiene de sueño sola y al de medicación.

En adición a la actual TCC de la FM, incorporar de manera más explícita y sistemática intervenciones destinadas a mejorar la calidad del sueño puede resultar un enfoque muy beneficioso para mejorar la sintomatología y la calidad de vida de estos pacientes. Estos programas podrían incluir en su intervención las cogniciones disfuncionales asociadas al sueño. Es necesario realizar estudios sobre como responden las creencias disfuncionales sobre el sueño a la TCC en la FM y sobre qué papel desempeña la modificación de las creencias disfuncionales sobre el sueño en la eficacia global de la intervención cognitivo-conductual.

Referencias

- Backhaus, J., Junghanns, K., Broocks, A., Reiman, D. y Hohagen, F. (2002). Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 737-740.
- Belt, N. K., Kronholm, E. y Kauppi, M. J. (2009). Sleep problems in fibromyalgia and rheumatoid arthritis compared with the general population. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 27, 35-41.
- Brand, S., Gerber, M., Pühse, U. y Holsboer-Trachsler, E. (2010). Depression, hypomania, and dysfunctional sleep-related cognitions as mediators between stress and insomnia: the best advice is not always found on the pillow. *International Journal of Stress Management*, 17, 114-134.
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R. y Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28, 193-213.
- Carney, C. E. y Edinger, J. D. (2006). Identifying critical dysfunctional beliefs about sleep in primary insomnia. *Sleep*, 29, 440-453.
- Carney, C. E., Edinger, J. D., Manber, R., Garson, C. y Segal, Z. V. (2007). Beliefs about sleep in disorders characterized by sleep and mood disturbances. *Journal of Psychosomatic Research*, 62, 179-188.
- Caro, I. e Ibáñez, E. (1992). La Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión: su utilización práctica en psicología de la salud. *Boletín de Psicología*, 36, 43-69.
- Cuevas, A. M., López, F., García, A. y Díaz, M. C. (2008). Personalidad y estrategias de afrontamiento en pacientes con fibromialgia. *Behavioral Psychology/Psicología Conductual*, 16, 47-59.
- Currie, S. R., Wilson, K. G. y Curran, D. (2002). Clinical significance and predictors of treatment response to cognitive-behavior therapy for insomnia secondary to chronic pain. *Journal of Behavioral Medicine*, 25, 135-153.
- Edinger, J. D., Carney, C. E. y Wohlgemuth, W. K. (2008). Pretherapy cognitive dispositions and treatment outcome in cognitive behaviour therapy for insomnia. *Behavior Therapy*, 39, 406-416.
- Edinger, J. D., Wohlgemuth, W. K., Krystal, A. D. y Rice, J. R. (2005). Behavioral insomnia therapy for fibromyalgia patients: a randomized clinical trial. *Archives of Internal Medicine*, 165, 2527-2535.
- Fortier-Brochu, E., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H. y Morin, C. M. (2010). Relations between sleep, fatigue, and health-related quality of life in individuals with insomnia. *Journal of Psychosomatic Research*, 69, 475-83.
- Gormsen, L., Rosenberg, R., Bach, F. W. y Jensen, T. S. (2010). Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *European Journal of Pain*, 14, 127.e1-127.e8.

- Hamilton, N. A., Affleck, G., Tennen, H., Karlson, C., Luxton, D., Preacher, K. J. y Templin, J. (2008). Fibromyalgia: the role of sleep in affect and in negative event reactivity. *Health Psychology, 27*, 490-497.
- Hamilton, N. A., Catley, D. y Karlson, C. (2007). Sleep and the affective responses to stress and pain. *Health Psychology, 26*, 288-295.
- Harvey, A. G. (2002). A cognitive model of insomnia. *Behaviour Research and Therapy, 40*, 869-893.
- Harvey, A. G., Schmidt, D. A., Scarna, A., Semler, C. N. y Goodwin, G. M. (2005). Sleep-related functioning in euthymic patients with bipolar disorder, patients with insomnia, and subjects without sleep problems. *American Journal of Psychiatry, 162*, 50-57.
- Harvey, A. G., Sharpley, A. L., Ree, M. J., Stinson, K. y Clark, D. M. (2007). An open trial of cognitive therapy for chronic insomnia. *Behaviour Research and Therapy, 45*, 2491-2501.
- Häuser, W., Thieme, K. y Turk, D. C. (2010). Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome. A systematic review. *European Journal of Pain, 14*, 5-10.
- Herrero, M. J., Blanch, J., Peri, J. M., De Pablo, J., Pintor, L. y Bulbena, A. (2003). A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry, 25*, 277-283.
- Lachaine, J., Beauchemin, C. y Landry, P. A. (2010). Clinical and economics characteristics of patients with fibromyalgia syndrome. *Clinical Journal of Pain, 26*, 284-290.
- Landis, C. A., Lentz, M. J., Tsuji, J., Buchwald, D. y Shaver, J. L. F. (2004). Pain, psychological variables, sleep quality, and natural killer cell activity in midlife women with and without fibromyalgia. *Brain, Behavior and Immunity, 18*, 304-313.
- Lázaro, C., Caseras, X., Whizar-Lugo, V. M., Wenk, R., Baldioceda, F., Bernal, R., Ovalle, A., Torrubia, R. y Baños, J. E. (2001). Psychometric properties of a Spanish version of the McGill Pain Questionnaire in several Spanish-speaking countries. *Clinical Journal of Pain, 17*, 365-374.
- Lineberger, M., Means, M. y Edinger, J. (2007). Sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Medicine Clinics, 2*, 31-39.
- Manber, R. y Chambers, A. S. (2009). Insomnia and depression: a multifaceted interplay. *Current Psychiatry Reports, 11*, 437-442.
- Masedo, A. I. y Esteve, R. (2000). Some empirical evidence regarding the validity of the Spanish Version of the McGill Pain Questionnaire (MPQ-SV). *Pain, 85*, 451-456.
- Melzack, R. (1987). The short form McGill Pain Questionnaire. *Pain, 30*, 191-197.
- Miró, E., Lupiáñez, J., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Díaz, C., Guzmán, M. A. y Buela-Casal, G. (2011). Cognitive-behavioral therapy for insomnia improves attentional function in fibromyalgia syndrome: a pilot, randomized controlled trial. *Journal of Health Psychology, 16*, 770-782.
- Miró, E., Martínez, M. P. y Arriaza, R. (2006). Influencia de la cantidad y la calidad subjetiva de sueño en la ansiedad y el estado de ánimo deprimido. *Salud Mental, 29*, 30-37.
- Miró, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., Prados, G. y Medina, A. (2011). When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality. *British Journal of Health Psychology, 16*, 799-814.
- Moldofsky, H. (2008). The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Journal of Joint Bone Spine, 7*, 397-402.
- Moldofsky, H. (2010). Rheumatic manifestations of sleep disorders. *Current Opinion in Rheumatology, 22*, 59-63.
- Morin, C. M. (1993). *Insomnia: psychological assessment and management*. Nueva York: Guilford.

- Morin, C. M. (2006). Strategies for treating chronic insomnia. *American Journal of Managed Care*, 12, 230-245.
- Morin, C. M., Blais, F. y Savard, J. (2002). Are changes in beliefs and attitudes related to sleep improvements in the treatment of insomnia? *Behaviour Research and Therapy*, 40, 741-752.
- Naughton, F., Ashworth, P. y Skevington, S. M. (2007). Does sleep quality predict pain-related disability in chronic pain patients? The mediating roles of depression and pain severity. *Pain*, 127, 243-252.
- Nicassio, P. M., Moxham, E. G., Schuman, C. E. y Gevirtz, R. N. (2002). The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain*, 100, 271-279.
- Osorio, C. D., Gallinaro, A. L., Lorenzi-Filho, G. y Lage, L. V. (2006). Sleep quality in patients with fibromyalgia using the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Journal of Rheumatology*, 33, 1863-1865.
- Ramírez-Maestre, C. y Valdivia, Y. (2003). Evaluación del funcionamiento diario en pacientes con dolor crónico. *Psicología Conductual*, 11, 283-291.
- Rodríguez-Andreu, J., Ibáñez-Bosch, R., Portero-Vázquez, A., Masramon, X., Rejas, J. y Gálvez, R. (2009). Cognitive impairment in patients with fibromyalgia syndrome as assessed by the Mini-Mental State Examination. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 10, 162.
- Royuela, A. y Macías, J. A. (1997). Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburgh. *Vigilia-Sueño*, 9, 81-94.
- Sato, M., Yamadera, W., Matsushima, M., Itoh, H. y Nakayama, K. (2010). Clinical efficacy of individual cognitive behavior therapy for psychophysiological insomnia in 20 outpatients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64, 187-195.
- Sierra, J. C., Delgado-Domínguez, C. J. y Carretero-Dios, H. (2006). Estructura interna de la Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale en una muestra española de trabajadores con turnos rotatorios. *Revista de Neurología*, 43, 454-460.
- Spaeth, M. y Briley, M. (2009). Fibromyalgia: a complex syndrome requiring a multidisciplinary approach. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 24, 3-10.
- Tak, L. M. y Rosmalen, J. G. M. (2010). Dysfunction of stress responsive systems as a risk factor for functional somatic syndromes. *Journal of Psychosomatic Research*, 68, 461-468.
- Theadom, A., Cropley, M. y Humphrey, K. L. (2007). Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, 62, 145-151.
- Theadom, A. y Cropley, M. (2008). Dysfunctional beliefs, stress and sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Medicine*, 9, 376-381.
- Thompson, J. M., Luedtke, C. A., Oh, T. H., Shah, N. D., Long, K. H., King, S., Branda, M. y Swanson, R. (2011). Direct medical costs in patients with fibromyalgia: cost of illness and impact of a brief multidisciplinary treatment program. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 90, 40-46.
- Tiede, W., Magerl, W., Baumgärtner, U., Durrer, B., Ehlert, U. y Treede, R. D. (2010). Sleep restriction attenuates amplitudes and attentional modulation of pain-related evoked potentials, but augments pain ratings in healthy volunteers. *Pain*, 148, 36-42.
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., Winfield, J. B. y Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care & Research*, 62, 600-610.
- Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A. G., Farber, S. J., Flechtner, J.

- J., Franklin, C. M., Gatter, R. A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroum, A. S., Masi, A. T., Mc Cain, G. A., Reynolds, W. J., Romano, T. J., Russell, I. J. y Sheon, R. P. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis and Rheumatism*, 33, 160-172.
- Woodley, J. y Smith, S. (2006). Safety behaviors and dysfunctional beliefs about sleep: testing a cognitive model of the maintenance of insomnia. *Psychosomatic Research*, 60, 551-557.
- Zigmond, A. S. y Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.

RECIBIDO: 28 de febrero de 2011

ACEPTADO: 8 de mayo de 2011

ANEXO 4

Fibromyalgia: gender differences and sleep-disordered breathing

G. Prados^{1,2}, E. Miró¹, M.P. Martínez¹, A.I. Sánchez¹, S. López³, G. Sáez³

¹Department of Personality, Assessment and Psychological Treatment, School of Psychology, University of Granada, Granada, Spain;

²Internal Medicine Service, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain;

³Pulmonary Medicine and Sleep Laboratory Service, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain.

Germán Prados, PhD Student

Elena Miró, PhD

M. Pilar Martínez, PhD

Ana I. Sánchez, PhD

Salvador López, MD

Germán Sáez, MD

Please address correspondence and reprint requests to:

Dr Elena Miró, PhD,

Department of Personality,

Assessment and Psychological Treatment,

Facultad de Psicología,

Universidad de Granada,

Campus Universitario de la Cartuja, s/n,

18071, Granada, Spain.

E-mail: emiro@ugr.es

Received on May 2, 2013; accepted in

revised form on November 11, 2013.

Clin Exp Rheumatol 2013; 31 (Suppl. 79): S102-S110.

© Copyright CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2013.

Key words: fibromyalgia, gender differences, polysomnography, sleep-disordered breathing, psychological measures

Funding: this research was financially supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation (PSI2009-13765). The PSG studies were partly supported by the company Oximesa (Madrid, Spain).
Competing interests: none declared.

ABSTRACT

Objective. The prevalence of fibromyalgia (FM) is much lower in men than in women. Therefore, current knowledge about this chronic pain syndrome has emerged mainly from research on women. The aim of the present study was to compare clinical symptoms and sleep parameters between male and female FM patients.

Methods. Forty FM patients (18 men and 22 women) aged 48.00±8.45 years were evaluated with questionnaires on pain, sleep, fatigue, depression, anxiety and functional impact, and polysomnography (PSG).

Results. 61% of male FM patients had an apnea-hypopnea index (AHI) greater than 15, compared to 31.8% of women, and a desaturation index (DI) above five, which was twice more prevalent in men than in women. In addition, males had poorer sleep quality (16.05±2.92% vs. 13.08±3.88%; $p=0.01$) and slow wave sleep (SWS) (stage 3 duration: 9.02±7.84% vs. 14.44±7.32%; $p=0.03$) than women. No differences were found between the two groups in the level of pain, emotional distress, or daily functioning. However, pain in men, fatigue in women, and functional impact in both sexes seemed to be related to worse sleep quality. Also in women, alterations in total sleep time (TST) and rapid eye movement (REM) sleep features appeared to be related to emotional status.

Conclusions. Alterations in sleep respiratory patterns were more highly prevalent in male than in female FM patients. More so in male FM patients, the alterations in sleep patterns, non-refreshing sleep, and other FM-related symptoms observed in this population might be part of a primary sleep-disordered breathing.

Introduction

The progress made in the research on fibromyalgia (FM) and the use of bio-

psychosocial explanatory models have shown important interrelations between pain severity, fatigue, sleep disorders, genetic, immunologic and psychosocial factors in FM syndrome (1, 2). Nonetheless, greater knowledge is required to establish a unified hypothesis regarding the pathogenesis of FM.

Several studies have found an increased prevalence of FM among women compared to men in community samples from different countries (3-5). With regard to the Spanish population, a national survey showed that 2.4% of the general population over 20 years of age had a diagnosis of FM. Prevalence rates by gender were 0.2% and 4.2% for men and women, respectively (6).

Since there is a lower prevalence of FM among men than among women among the general population, research in this domain has been basically developed on female FM samples; studies of this syndrome in males are scarce. Consequently, few studies have analysed gender differences in the clinical picture of FM patients. Regarding pain assessment, a majority of studies have revealed that women show a lower sensibility threshold to pain than men (4, 7), and some studies have found significant gender differences regarding tender point count (8-10). On the other hand, contradictory results have been reported regarding other somatic symptoms, overall FM impact, and physical impairment. In a North American population (469 FM women and 67 FM men), Yunus *et al.* concluded that men had less fatigue and generalised pain perception than women (8), and no significant gender differences were found in functional impact between the two groups. Nevertheless, in an Israeli sample of 40 FM men and 40 FM women, Buskila *et al.* (11) found that men reported more severe symptoms and decreased physical function than women. Similarly, Hooten, Townsend, and

Decker (12) reported lower scores in physical and social functioning for 33 FM men compared to 33 FM women, before and after undergoing multidisciplinary pain rehabilitation. In keeping with these findings, two Spanish studies have reported a worse perception of health, and a higher overall impact of FM in men compared to FM women (13, 14). While some studies on gender differences in psychological status in FM have reported no difference in psychopathology and emotional distress (7, 9, 10), four studies have informed of a linkage between depression, gender and FM (11, 13, 15, 16). However, in the latter studies, divergent findings were obtained. Vishne *et al.* (15) have informed of higher rates of FM among women with major depression, as compared to men. In another study among a German population, Lange *et al.* (16) reported that women with FM showed a worse depression status than men. Conversely, Buskila *et al.* (11) found higher levels of depression in FM men, and Ruiz Pérez and colleagues (13) reported that, in a Spanish FM population, men had a higher percentage of psychiatric history and current mental illness. Although the majority of FM patients have poor sleep quality, and insomnia is a common problem among this population (17, 18), very few studies have analysed these alterations and their associations with other clinical symptoms. Accumulating evidence supports the notion that sleep disturbances have an important influence on musculoskeletal pain (19, 20), fatigue (21), daily functioning, and psychological status (22, 23). The use of objective measures such as polysomnography (PSG) in FM have revealed significant sleep physiology alterations in continuity, sleep architecture, and sleep microstructure associated with self-reported sleep problems and its clinical picture in this population. Moreover, a considerable prevalence of associated sleep disorders in FM patients has been detected, such as sleep-disordered breathing (SDB), restless leg syndrome (RLS), and periodic leg movements (PLM) (24). Gender differences in FM sleep features remain practically unknown. With respect to self-reported sleep quality, in

a sample of 80 FM patients, Buskila *et al.* (11) found that sleep problems (assessed by a visual analogue scale (VAS)) had stronger relationships with quality of life in FM men than women. Nevertheless, no significant differences were found in two studies that used validated instruments for measuring self-reported sleep quality (7, 15). Similarly, to date, gender differences in objective measures obtained by electro-physiological techniques such as PSG have not been thoroughly examined in FM patients. Only one study has examined gender differences in the prevalence of SDB in FM patients, reporting a high prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) in men compared with women, which suggests that SAS could be a frequent cause of FM in men (25). As stated above, clinical and psychosocial gender differences in FM remain controversial, with divergent findings. Practically no in-depth analysis of sleep features, comparing both genders, has been conducted. The aim of this cross-sectional study was to analyse whether FM manifestations (pain, fatigue, functional impact, emotional status, perceived sleep quality, and main objective sleep parameters) differed as a function of sex.

Patients and methods

Subjects

Eighteen men, mean age 48.89 ± 8.54 , and twenty-two women, 47.27 ± 8.48 , with FM participated in the study. The patients, recruited from the Rheumatology Service and Pain Unit of the Virgen de las Nieves Universitario Hospital, and from AGRAFIM – an FM association in Granada (Spain) – were diagnosed with FM using widely accepted and published criteria (17). The participants were asked to complete a 1–1.5 h semi-structured interview. The interview focused on sociodemographic characteristics, onset and time course of symptoms, history of present illness, past medical history, medications, work, and personal and psychological status. Body mass index (BMI) was calculated for each participant. Exclusion criteria were as follows: (1) pregnancy; (2) having a medical history of significant head injury or neurological

disorder; (3) having major concomitant medical conditions (*e.g.* inflammatory rheumatic diseases, uncontrolled endocrine disorders, etc.); (4) having major depressive disorder with suicide ideation or other major Axis I diagnoses (APA, 2000) (26); (5) having a severe hypnotic dependence; (6) tobacco use in excess of 10 cigarettes per day and unwillingness to discontinue this consumption the previous day to the PSG. After the interview, the participants were given a set of questionnaires to be completed at home, with detailed explanations about how to complete them. A psychologist was available by telephone to answer any doubts about the instruments. FM participants who fulfilled inclusion criteria and had completed the aforementioned assessment were enrolled into a domiciliary PSG. This study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the University of Granada (Spain), and all participants gave their written informed consent.

Subjective measures

McGill Pain Questionnaire (MPQ) (27)

This questionnaire assesses several dimensions of pain experience using 15 (sensory and affective) verbal pain descriptors, a current pain index, and a VAS to evaluate pain intensity during the previous week (ranging from 1 = no pain to 10 = extreme pain). Several studies have reported the validity of the Spanish version of the MPQ. The internal consistency of the MPQ, as reported by Masedo and Esteve, was 0.74 (28).

Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) (29, 30)

This inventory explores aspects such as physical and mental fatigue, motivation, and reduced activity, using 20 items. In this study, a general score for fatigue was used. The internal consistency of the adapted version of this instrument in a Spanish FM population has shown an alpha coefficient of 0.83 (7).

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) (31)

The FIQ is composed of 10 items. The first item assesses functional capacity

for daily living (ranging from 0 to 3). Items 2 and 3 ask patients to mark the number of days they felt well/unable to work. Items 4 through 10 are scales marked on 10 levels, which rate work difficulty, pain, fatigue, morning tiredness, stiffness, anxiety, and depression. The internal consistency of the FIQ showed an alpha coefficient of 0.82 in the Spanish version of Rivera and González (32).

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (33)

This scale assesses anxiety and depression symptoms in non-psychiatric hospital contexts. The HADS includes 14 items (grouped into anxiety and depression dimensions) that are assessed on a scale from 0 to 3. This instrument has shown good internal consistency (0.84 for the Depression subscale, and 0.85 for the Anxiety scale) and external validity, with adequate sensitivity and specificity in a Spanish population (34).

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (35)

This instrument includes 19 items that explore seven dimensions of sleep quality: subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleeping medication, and daytime dysfunction. The PSQI has acceptable internal consistency (ranging between 0.67 and 0.81), sensitivity, and specificity (36).

Nocturnal polysomnography study

All participants underwent a full-night polysomnography study at home, which was recorded and digitised by SomnoScreen PSG-Tele System (SomnoMedics). Gold electrodes were placed according to the International 10-20 System for recording the electroencephalogram (EEG). Polysomnographic signals included the following EEG channels: F3-A2, F4-A1, C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1 that were sampled at 128 Hz and online filtered analogically (0.2-35 Hz); 2 electrooculogram channels; chin and bilateral anterior tibialis surface electromyography; 2 electrocardiographic leads; nasal and oral airflow (nasal pressure and

Table I. Sociodemographic and clinical features in FM patients.

Variable	Total (n=40) M±SD	Men (n=18) M±SD	Women (n=22) M±SD	p-value
Age	48.00 ± 8.45	48.89 ± 8.54	47.27 ± 8.48	0.554
Body mass index (kg/m ²)	26.46 ± 4.17	26.63 ± 2.96	26.34 ± 5.02	0.836
Duration since diagnosis (years)	3.81 ± 3.05	4.18 ± 2.58	3.46 ± 3.46	0.256
Educational level (%)				0.159
No studies	5.0	5.6	4.5	
Basic education	30.0	11.1	45.5	
Compulsory Secondary	5.0	11.1	0	
Higher Secondary	10.0	11.1	9.1	
Vocational Training	22.5	22.2	22.7	
University	27.5	38.9	18.2	
Employment status (%)				0.330
Active	48.7	44.4	52.4	
Retired	15.4	22.2	9.5	
Unemployed	15.4	5.6	23.8	
Temporary disability	10.3	16.7	4.8	
Permanent disability	10.3	11.1	9.5	
Marital status (%)				0.011
Single	20.0	38.9	4.5	
Married	77.5	55.6	95.5	
Widowed	2.5	5.6	0	
Drug therapy (%)				
Anti-depressants	57.5	61.1	54.5	0.676
Anti-inflammatory drugs	57.5	66.7	50.0	0.289
Analgesics	47.5	16.7	72.7	0.000
Hypnotics	40.0	44.4	36.4	0.604

p-value: Student *t*-test and Chi-square comparisons (FM male group vs. FM female group).

thermistor); respiratory effort of thorax and abdomen (inductance plethysmography), body position; and finger oximetry. Two trained researchers applied the portable device, and sensors used for PSG recording.

Sleep stages were visually scored off-line with the DOMINO-Software (DOMINO 2.2.0. supplied with the SomnoScreen PSG-Tele) in a blind manner, and according to Rechtschaffen and Kales (37) criteria based on 30 s epoch for hypnograms. Following the ASDA 92 criteria (38), cortical arousals were defined as bursts of waking cortical activity lasting more than 3 s. Scoring of respiratory and movement events was based on the American Academy of Sleep Medicine (AASM) manual for scoring sleep (2007) (39). The VIII.4.B scoring rule was used for the definition of hypopnea in this study.

Statistical analysis

The SPSS-20.0 statistical package (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) was used to perform analyses. The main explanatory variable was group (FM men vs. women). Data were summarised as

mean (standard deviation), and percentages. Differences in sociodemographic or clinical characteristics were compared between men and women with *t*-tests or Chi-square statistics. Likewise, paired *t*-tests were used to compare pain, fatigue, daily functioning, emotional status, perceived sleep quality, sleep architecture variables, total sleep time (TST), sleep efficiency (SE), respiratory parameters, and movement events in PSG. To determine the homogeneity of variance, the Levene's test was applied. Relations between variables were examined using Pearson's correlations.

Results

Gender differences in sociodemographic and clinical characteristics

Table I summarises the sociodemographic and clinical characteristics of patients included in the study. The results of the Pearson Chi-square test showed that there were only two significant differences between men and women: marital status, and drug intake. 95% of the women, and 55.6% of the men were married ($\chi^2=7.08$; $p<0.05$).

Although men had a higher percentage of overall drug intake than women, there were no significant differences in anti-depressants, anti-inflammatory, or hypnotic drug therapy; conversely, we found a significant lower percentage of analgesic intake ($\chi^2 = 12.48$; $p < 0.05$) in FM men compared to women. Regarding tobacco consumption, only two men and three women were occasional smokers (3–4 cigarettes per week usually at the weekend). The remaining parameters (age, body mass index (BMI), duration symptoms, duration since diagnosis, educational level, and employment status) were similar in both groups (all $p > 0.05$).

Gender differences in sleep, pain, fatigue, psychological status, and daily functioning

Table II lists measures of pain, fatigue, sleep quality, anxiety, depression, and daily functioning. Except for a worse sleep quality in men, measured by PSQI ($t = 2.68$; $p < 0.05$), none of these variables were found to be significantly different between FM men and women (all $p > 0.05$).

Gender differences in sleep variables

There was no difference between groups in TST, SE, percentage of stage 2, 3–4 and rapid eye movement (REM) sleep, slow wave sleep latency (SWSL), and REM sleep latency (REML) (see Table III). Regarding slow wave sleep (SWS), a separate analysis of stage 3 and stage 4 showed that men had a lower percentage in stage 3 compared to women (mean \pm SD, 9.02 ± 7.84 vs. 14.44 ± 7.32 ; $p = 0.03$).

Men patients had significantly greater alterations in respiratory and oxymetry variables than women (see Fig. 1). FM men had higher AHI (27.25 ± 24.77 vs. 12.80 ± 9.75 ; $p < 0.05$) and oxygen desaturation (20.11 ± 23.00 vs. 7.25 ± 8.62 ; $p < 0.05$). Thus, 61% of men FM patients had an apnea-hypopnea index (AHI) greater than 15, compared to 31.8% of women; a desaturation index (DI) above five was twice more prevalent in men. Men also showed more transient arousals associated with respiratory events compared to women ($t = 2.33$; $p < 0.05$).

Table II. Gender comparison of pain, fatigue, sleep, psychological status and daily functioning in FM patients.

	Total (n=40) M \pm SD	Men (n=18) M \pm SD	Women (n=22) M \pm SD	<i>p</i> -value
MPQ-Current pain	2.88 \pm 1.17	2.78 \pm 0.88	3.00 \pm 1.40	0.570
MPQ-pain in past week	7.45 \pm 1.52	7.67 \pm 1.49	7.27 \pm 1.58	0.438
MPQ-Sensorial	14.49 \pm 5.85	14.67 \pm 6.52	14.32 \pm 5.34	0.862
MPQ-Affective	5.59 \pm 3.86	6.50 \pm 4.72	4.81 \pm 2.84	0.196
MFI20-Global	4.90 \pm 2.09	5.28 \pm 2.98	4.59 \pm 0.54	0.317
PSQI	14.42 \pm 3.75	16.05 \pm 2.92	13.08 \pm 3.88	0.011
HADS-Anxiety	10.12 \pm 4.92	10.21 \pm 5.19	10.04 \pm 4.82	0.912
HADS-Depression	9.80 \pm 4.37	9.50 \pm 4.20	10.04 \pm 4.60	0.701
FIQ	58.17 \pm 15.63	58.04 \pm 19.63	58.27 \pm 11.93	0.964

FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; MPQ: McGill Pain Questionnaire; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; *p*-value: FM men vs. FM women Student *t*-test comparison.

In keeping with previous studies in a general population, and in patients diagnosed with OSA (40), we found significant correlations between age, BMI, and respiratory variables in the female group. AHI and DI seemed to be positively associated with BMI ($r = 0.649$ and $r = 0.638$; $p < 0.05$, respectively) and age ($r = 0.457$ and $r = 0.501$; $p < 0.05$, respectively). Despite the fact that men presented higher prevalence and levels of severity in respiratory parameters than women (see Fig. 1), the aforementioned correlations were not significant in men ($p > 0.05$).

Independent bivariate analyses were performed to evaluate the associations between respiratory and sleep parameters in each group (women vs. men), as shown in Table IV. As expected, significant associations were found between stage shift index (SSI) and general arousability in men ($r = 0.517$; $p < 0.05$),

and women ($r = 0.548$; $p < 0.01$). However, desaturation and respiratory arousal indexes showed positive and significant correlations with SSI ($r = 0.595$ and $r = 0.590$; $p < 0.01$, respectively), only in men. In the same way, alterations of sleep architecture could be affected by SDB in men, a higher AHI was associated with less duration ($r = -0.514$; $p < 0.05$), and longer onset ($r = 0.520$; $p < 0.05$) of REM sleep. Furthermore, this last parameter was associated with a higher number of desaturations during sleep in FM men ($r = 0.661$; $p < 0.01$). As shown in Table IV, the respiratory arousal index (RAI) correlated positively with sleep stage 2 ($r = 0.487$; $p < 0.05$), and negatively with SWS and REM duration in men ($r = -0.476$; $p < 0.05$ and $r = -0.609$; $p < 0.01$, respectively). In contrast, REM sleep onset showed a significant and positive relationship with regard to this pa-

Table III. Gender comparison of polysomnographic variables in FM patients.

Sleep variables	Total (n=40) M \pm SD	Men (n=18) M \pm SD	Women (n=22) M \pm SD	<i>p</i> -value
Total sleep (min)	397.22 \pm 56.17	392.31 \pm 51.65	401.22 \pm 60.50	0.624
Sleep efficiency (%)	80.97 \pm 6.77	79.70 \pm 7.34	82.02 \pm 6.27	0.285
Stage shift index (n/h)	11.21 \pm 6.45	13.03 \pm 8.16	9.73 \pm 4.28	0.132
% Stage 1	5.83 \pm 3.11	5.56 \pm 3.36	6.07 \pm 2.96	0.624
% Stage 2	46.07 \pm 11.40	47.52 \pm 13.53	44.86 \pm 9.49	0.472
% Stage 3	12.00 \pm 7.93	9.02 \pm 7.84	14.44 \pm 7.32	0.030
% Stage 4	2.71 \pm 4.25	3.83 \pm 5.32	1.80 \pm 2.95	0.137
% Stages 3 and 4	14.71 \pm 8.75	12.85 \pm 9.00	16.25 \pm 8.42	0.227
% REM	14.35 \pm 4.83	13.74 \pm 4.67	14.83 \pm 5.01	0.483
REM latency (min)	143.20 \pm 67.98	150.60 \pm 84.66	137.15 \pm 51.91	0.541
Deep sleep latency (min)	93.82 \pm 96.59	99.10 \pm 109.68	89.50 \pm 86.88	0.759

%: percentage of the different sleep stages as a fraction of total time in bed; *p*-value: FM men vs. FM women Student *t*-test comparison.

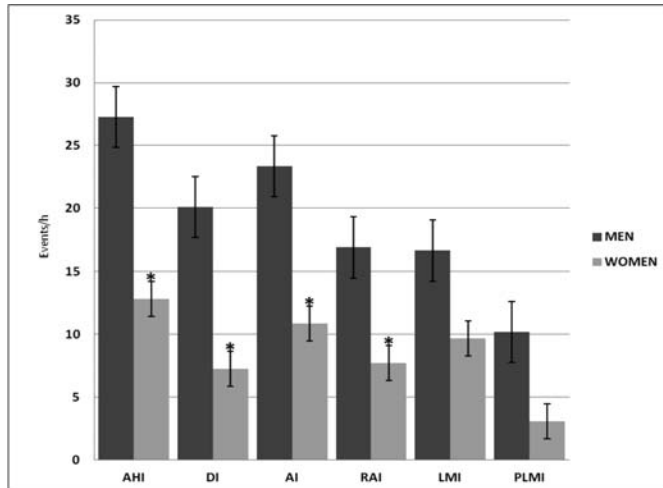


Fig. 1. Gender differences in polysomnographic events. AHI: apnea-hypopnea index; AI: arousal index; DI: desaturation index; LMI: leg movement index; PLMI: periodic leg movement index; RAI: respiratory arousal index; * $p < 0.05$; FM men vs. FM women Student *t*-test comparison.

parameter in men and women ($r = 0.511$; $p < 0.05$ and $r = 0.631$; $p < 0.01$, respectively). In women, leg movement index (LMI) correlated positively with stage 2 duration ($r = 0.458$; $p < 0.05$), REML ($r = 0.465$; $p < 0.05$) and SWSL ($r = 0.640$; $p < 0.01$), and negatively with duration of SWS ($r = -0.424$; $p < 0.05$). Also in women, higher scores on the periodic leg movement index (PLMI) was associated with longer stage 2 duration ($r = 0.460$; $p < 0.05$), and delayed REM sleep onset ($r = 0.498$; $p < 0.05$).

In FM men, leg movement events were significantly correlated with greater REML ($r = 0.478$; $p < 0.05$) such as FM women. In addition, sleep continuity measured by SSI was significantly and positively correlated with LMI ($r = 0.482$; $p < 0.05$). In order to assess how sleep patterns might be related to pain, fatigue, psychological status, and daily functioning, we performed Pearson's bivariate correlations in each gender group, as shown in Table V. In the female

group, fatigue and anxiety were negatively associated with the duration of REM stage ($r = -0.466$ and $r = -0.424$; $p < 0.05$, respectively), and duration of stage 2 correlated positively with FIQ scores ($r = 0.439$; $p < 0.05$). Furthermore, emotional distress was higher when women presented a lower duration in TST (anxiety: $r = -0.517$; $p < 0.05$, and depression: $r = -0.556$; $p < 0.01$). In contrast, men had higher pain perception when the duration of stage 2 was greater ($r = 0.487$; $p < 0.05$), and SWS was shorter ($r = -0.494$; $p < 0.05$); worse daily functioning was associated with shortened stage 3 ($r = -0.567$; $p < 0.05$).

Discussion

In the present study, self-reported measures of pain, fatigue, daily functioning, psychological status, sleep quality, daily functioning, and objective sleep recordings with PSG, were used to explore gender differences in clinical and psychosocial features of subjects with FM.

Regarding sociodemographic aspects, only marital status was significantly different between men, and women. A higher percentage of women were married, whereas a significant percentage of men were single. Nonetheless, there are studies that have reported no significant gender differences in the marital status of FM samples (10-13); one study conducted in a Spanish FM population obtained the same findings regarding this sociodemographic varia-

Table IV. Bivariate correlations among sleep variables and polysomnographic events in both groups.

PSG events	Sex	SSI	TST	SE	S1	S2	S3	S4	S3/4	REM	REML	SWSL
AHI	M	0.463	0.069	0.026	-0.022	0.449	-0.253	-0.269	-0.379	-0.514*	0.520*	0.259
	W	0.258	0.369	0.129	0.128	0.166	-0.226	0.189	-0.130	-0.009	0.265	0.204
DI	M	0.595**	0.122	-0.101	0.122	0.231	-0.184	-0.178	-0.265	-0.404	0.661**	0.145
	W	0.386	0.347	0.141	0.188	0.167	-0.375	0.327	-0.211	0.104	0.127	0.162
AI	M	0.517*	0.063	0.047	0.142	0.589*	-0.522*	-0.264	-0.610**	-0.559*	0.388	0.432
	W	0.548**	0.242	0.074	0.433*	0.561**	-0.440*	-0.053	-0.401	-0.551**	0.750**	0.148
RAI	M	0.590**	0.009	-0.037	0.080	0.487*	-0.420	-0.187	-0.476*	-0.609**	0.511*	0.310
	W	0.266	0.256	0.059	0.216	0.241	-0.084	0.019	-0.067	-0.398	0.631**	0.182
LMI	M	0.482*	0.177	-0.108	-0.028	0.335	-0.198	-0.325	-0.364	-0.419	0.478*	0.165
	W	0.051	0.009	-0.059	0.224	0.458*	-0.364	-0.307	-0.424*	-0.362	0.465*	0.640**
PLMI	M	-0.052	0.009	-0.065	0.028	0.089	-0.097	-0.292	-0.257	0.115	-0.058	0.180
	W	-0.099	-0.097	-0.043	-0.094	0.460*	-0.207	-0.246	-0.266	-0.422	0.498*	0.223

AHI: apnea-hypopnea index; AI: arousal index; DI: desaturation index; LMI: leg movement index; M: men; PLMI: periodic leg movement index; RAI: respiratory arousal index; REM: duration rapid eye movement sleep; REML: REM sleep latency; SE: sleep efficiency; SSI: stage shift index; SWSL: slow wave sleep latency; S1: duration stage 1; S2: duration stage 2; S3: duration stage 3; S3/4: duration stage 3 and 4; S4: duration stage 4; TST: total sleep time; W: women.; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Table V. Bivariate correlations between objective sleep parameters, pain, fatigue, psychological status and daily functioning in FM patients.

	Sex	TST	SE	S1	S2	S3	S4	S3/4	REM	SWSL	REML
Current pain (MPQ)	M	0.076	0.021	0.155	0.052	0.116	-0.131	0.024	-0.276	0.029	0.084
	W	-0.079	0.169	-0.025	0.390	0.048	-0.219	-0.044	-0.405	-0.255	0.214
Pain in past week (MPQ)	M	0.301	0.179	0.092	0.455	-0.258	-0.287	-0.394	-0.343	0.066	0.190
	W	-0.230	-0.340	-0.093	-0.134	-0.045	0.000	-0.039	-0.039	-0.101	-0.058
Sensorial scale (MPQ)	M	0.212	0.185	0.181	0.487*	-0.343	-0.331	-0.494*	-0.299	0.351	0.203
	W	-0.052	-0.130	0.019	-0.005	-0.286	0.028	-0.240	0.246	-0.139	-0.173
Affective scale (MPQ)	M	-0.094	-0.062	0.279	0.028	0.034	-0.118	-0.040	-0.304	0.070	0.151
	W	0.139	0.076	0.073	-0.139	-0.029	0.142	0.024	0.272	-0.129	-0.298
General fatigue (MFI)	M	0.198	0.140	-0.102	0.396	-0.314	-0.242	-0.416	-0.051	0.383	0.087
	W	-0.219	-0.308	0.031	0.330	-0.304	-0.232	-0.351	-0.466*	0.172	0.305
Anxiety (HADS)	M	0.083	0.057	0.201	0.031	0.068	-0.116	-0.010	-0.127	-0.117	0.194
	W	-0.517*	-0.309	-0.169	0.404	-0.395	-0.087	-0.374	-0.424*	0.106	0.291
Depression (HADS)	M	-0.049	-0.226	0.280	-0.027	-0.216	0.153	-0.098	-0.290	-0.125	0.462
	W	-0.556**	-0.398	-0.140	0.268	-0.343	-0.067	-0.321	-0.384	0.181	0.144
Daily functioning (FIQ)	M	0.450	0.392	0.304	0.442	-0.567*	0.142	-0.410	-0.093	-0.004	0.185
	W	-0.287	-0.124	0.072	0.439*	-0.357	-0.234	-0.392	-0.371	-0.031	0.294

FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; M: men; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; MPQ: McGill Pain Questionnaire; PSQ: Pittsburgh Sleep Quality Index; REM: duration REM sleep; REML: REM sleep latency; SE: sleep efficiency; SWSL: slow wave sleep latency; S1: duration stage 1; S2: duration stage 2; S3: duration stage 3; S3/4: Duration stage 3 and 4; S4: duration stage 4; TST: total sleep time; W: women; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$.

ble, which is congruent with our results (7). Further research should explore the impact of FM syndrome on marital status, given that it is a critical factor of health-related quality of life in any population (41).

Although we did not find any gender differences in self-reported measures of pain in our sample, the majority of comparative studies on pain in FM men and women, assessing tenderness and pain threshold using objective measures such as dolorimeter or algometer devices, showed that women reported greater tenderness than men, and presented lower thresholds to pain (4, 7, 11). The findings from previous studies, and the higher level of analgesic intake in women compared to men in our study sample, suggest the relevance of pain assessment by algometer or dolorimeter.

Similarly, we did not observe gender differences between FM males and females regarding fatigue in our sample. These results were in line with studies conducted in North American (9) and in a Spanish (7, 13) FM population.

FM patients in the present study showed no significant gender differences regarding psychological status, which concurs with other recent studies (7, 9, 10). However, contradictory results have been reported concerning psychological status in FM women and

men. Thus, two studies carried out in Israeli (11) and Spanish (13) populations reported greater psychopathology in men. However, it should be mentioned that the aforementioned studies used Likert scales, and telephone interviews, respectively, to assess affective distress, rather than the standardised instruments used in the present study. A further two studies reported worse emotional status in FM women than in FM men (15, 16), and the same trend was reported for other chronic pain problems such as cancer, or osteoarthritis (for review, see Filligim *et al.* (42)). It may be that FM men – unlike men suffering from other chronic conditions – experience greater affective distress because of the stigma attached to their having a “woman’s disease”, and accordingly, the psychological status of men is more similar to that of women; accordingly, further research is necessary in order to clarify this aspect.

Similarly, regarding functional impact, no significant gender differences were found in FM impact measured by FIQ. Buskila was unable to find gender differences in functional impact using this instrument (11) in Israeli FM patients. In contrast, in a study carried out in a Spanish FM population (14), overall FM impact was significantly higher in men when measured using FIQ-total score.

In light of these controversial find-

ings in respect of psychological status and functional impact, future research should perhaps contemplate studies on larger samples, and examine the influence of sociocultural factors in FM clinical and psychological manifestations.

In reference to gender differences in sleep quality, our data analysis revealed that men showed higher levels of sleep complaints, which is in keeping with the results reported by Buskila *et al.* (11), *i.e.* a higher percentage of sleep complaints among forty FM men, age-matched with 40 FM women. The high prevalence of SDB in the FM men in the present study could be contributing to this level of poor subjective quality of sleep in men. Several studies have reported worse perceived sleep quality in women than men, in the case of a general population (43), although objective measures of sleep patterns have shown that women sleep objectively better across age, and that, in the case of younger women, sleep is more resistant to external stressors (44, 45). In line with these last results, we found a longer duration of stage 3 in the female FM group, although sleep variables such as TST, and sleep efficiency, seemed to be similarly altered in both groups.

The association between general arousability in sleep parameters indicated

that women's sleep was similarly fragmented, and affected by disruptive arousability during REM and SWS. It is noteworthy that despite the fact that female participants in this study did not meet the diagnosis criteria for PLM or RLS, the occurrence of these disorders in FM (46, 47) might partly explain their deteriorated sleep architecture and continuity due to leg movement events during sleep. Additionally, bearing in mind that a considerable number of the women in our sample had altered respiratory parameters during sleep, the significant correlations in related leg movement indexes might be explained by previous findings in clinical populations with suspected SDB, according to which, women complained significantly more of restless legs, and scored higher on the PLM (48). Although we found no gender differences in pain, fatigue, emotional distress, or daily functioning, these variables presented different associations with sleep parameters, depending on gender. Thus, while superficial sleep seemed to increase pain in men, sleep architecture changes were not related with pain perception in women; in the case of the latter, these findings are divergent from previous studies on FM, the majority of which have reported higher levels of pain associated with non-restorative sleep (24). The use of an algometer, or dolorimeter for pain assessment might have elucidated this aspect of our study more clearly. On the other hand, fatigue seemed to be affected by decreased REM sleep solely in the case of women, as has been previously observed in FM patients (mainly women) compared to healthy controls (49). We found that, in our female FM sample, emotional status seemed to be influenced by sleep alterations; thus, a shorter TST was associated with higher scores in depression, and shorter REM sleep duration was associated with more anxiety. These latter associations also coincide with previous findings, *e.g.* Anch *et al.* (49) described an association between psychological distress and altered sleep physiology. Moreover, self-reported measures in FM patients indicate a strong link between perceived sleep quality and mood, in

studies basically conducted on female FM samples (21-23, 50).

Given that the mean age of women in this study was 47.27, it should also be taken into consideration that a significant number of the women in our study were in a perimenopausal stage; accordingly, gender differences in our sample could have been influenced by the hormonal status of FM women (51). Furthermore, results obtained from bivariate analyses seemed to be in line with results reported by Divakaran *et al.* (52), who linked mood symptoms with poor sleep in women among the general population, and with gonadal steroid levels during the perimenopausal period.

With regard to functional impact, both male and female FM showed similarly significant associations between sleep architecture and social functioning, thus indicating that longer durations of stage 2 in women, and shorter durations of stage 3 in men, seemed to be related with worse functional impact. In line with these findings, in a sample of 94 women and 7 men suffering from FM, Theadom *et al.* (23) reported that perceived poor sleep quality was predictive of pain, fatigue, and impaired social functioning. Furthermore, Miró *et al.* (20) suggested that sleep quality, measured by PSQI, could be a mediator in the relationship between pain and social functioning in female FM patients. One of the main findings of this study was the presence of extremely high levels in parameters relating to SDB in men. An AHI greater than 15 was found in over 50% of men, compared to 32% of women. Similarly, desaturation and respiratory arousal indexes were also very high in male FM. Taking into account that the occurrence of SDB in a general population, regardless of symptoms, is between 6–24% (53), the prevalence of this clinical parameter in our study seemed to be extremely high in FM men. Although FM women showed lower levels on respiratory parameters than men, their scoring in variables such as AHI and DI was also higher as compared to women in the general population. By way of example, Duran *et al.* (2001) (54) reported a prevalence of 7% of AHI above 15 in

women in a large sample comprised of Spanish adults.

Although very few studies have analysed respiratory parameters during sleep in FM patients, some studies have reported significant alterations of SDB in this clinical population *e.g.* in 1999, Sergi *et al.* (55), in a sample of 16 FM women and one man, found that 15 of the 17 FM patients presented a typical periodic breathing pattern, associated with relative hypocapnia, that could explain short apneas/hypopneas and slight sleep in these patients. These findings concurred with subsequent studies that showed how sleepiness was associated with this typical breathing pattern (56) and upper-airway resistance syndrome (UARS) (57) in the FM population. All of the aforementioned studies relating to SDB were conducted mainly on FM women. However, in 1996, May *et al.* (25) found a high prevalence of OSA in FM men patients, and concluded that this respiratory illness did not seem to be associated with FM women.

As has been observed in populations affected by SDB (58), we expected significant associations between respiratory events, and sleep quality measured by different PSG parameters. Thus, we found a significant negative association between the percentage of REM and AHI in FM men. Sleep continuity, measured by SSI, was higher when men had a higher number of oxygen desaturations. Moreover, a bivariate analysis revealed that men had fragmented sleep, and worse sleep architecture due to respiratory events. In contrast, we found practically no significant associations between respiratory and sleep variables in the women analysed in our study. Only sleep REM latency was found to be greater when they had more respiratory arousals. Despite 10 of the 22 women in our study presenting an AHI higher than 10, and nine of them showing a DI above five, compared to the men, their quality of sleep measured by PSG seemed not to be affected by respiratory alterations. This lack of association between conventional sleep respiratory parameters, and sleep patterns in FM women in our study, could be explained by the fact that, in general, women scored lower on sleep param-

eters such as AHI, and DI. In addition, previous studies have reported that, in general population and in FM, women with SDB are more likely to have partial obstructions, and the duration of apneic events is longer in men (59). Bivariate analyses showed positive and significant associations between respiratory parameters, age, and BMI in women. In contrast, although men presented higher prevalence and severity in respiratory abnormalities in the present study than women, and despite overweight being considered a risk factor for SDB in general population (40), we did not find significant relationships between BMI and respiratory parameters in FM men.

These findings on SDB in our study suggest that a considerable number of FM patients could have been misdiagnosed as suffering from SDB. It should be noted that FM patients had not been diagnosed of this type of medical respiratory problems by a physician before to participate in the present study. It is noteworthy that the latest instrument for diagnosing FM developed by the American College of Rheumatology, for example, assesses a myriad of functional and physical symptoms that, in some cases, could be the epiphenomenon aspect (60) of primary sleep disorders such as OSA or UARS (59). Unfortunately, respiratory screening based on clinical history, physical examination, polygraphy, or PSG is not yet routinely performed in FM patients.

Our study has several limitations. First, due to the cross-sectional nature of the study, it is impossible to determine whether the relationships explored in bivariate analyses are causal. Second, the sample size was low in terms of generalising our findings. Furthermore, this latter did not allow us to stratify subjects by age, a variable that shows sex differences in its interaction with sleep and associated SDB. In addition, the lack of control of hormonal status in women could be a confounding factor in our conclusions due to its influence on sleep and women's higher risk of having SDB in the menopausal transition. (51-53). Third, pain symptoms were only evaluated using a self-report questionnaire; assessing pain with a

pressure algometer would have provided an objective measure, in order to validate pain self-reports and compare with previous studies in FM population that have observed gender differences using algometer or dolorimeter devices. Fourth, although we excluded participants with a severe dependence on psychotropic medications, the use of multiple drugs was an added complication in the study of polysomnography variables due to changes in sleep quality, and worsening of sleep disorders such as SDB and related leg movement disorders (61). However, although this might be considered a methodological limitation, it makes our study more representative of the general clinical population with FM.

In conclusion, abnormalities in sleep respiratory patterns were significantly more frequent in male FM patients than in female FM patients. Regarding gender-related differences in the rest of the variables studied, only sleep quality, explored by self-reported and objective sleep measures, was better in women. Nevertheless, significant and different associations with sleep parameters were found depending by gender. Thus, pain in men, fatigue in women, and daily functioning in both groups, seemed to be affected by a worse sleep quality assessed by PSG. Emotional status also appeared to be affected by reduced TST and REM sleep in women.

The high prevalence of SDB, and its significant association with the clinical picture of FM, suggest that maybe there is an important link between these disorders and the physiopathological mechanisms of FM.

Respiratory screening based on clinical history, physical examination, and polygraphy or PSG should be performed in FM patients in order to adequately target patients' sleep problems and their clinical consequences.

Further research is necessary in the future to explore how treatment of SDB could improve the clinical picture, psychological status, and quality of life in FM patients.

Acknowledgements

The authors thank Dr Hélène Bastuji for her critical reading of the manuscript.

References

1. YUNUS 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: 339-52.
2. SARZI-PUTTINI P: Dysfunctional syndromes and fibromyalgia: a 2012 critical digest. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: (Suppl. 74): S143-51.
3. WOLFE F, ROSS K, ANDERSON J, RUSSELL JJ, HEBERT L: The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 19-28.
4. WHITE KP, SPEECHLEY M, HARTH M, ØSTBYE T: The London fibromyalgia epidemiology study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol* 1999; 26: 1570-6.
5. BRANCO JC, BANNWARTH B, FAILDE I et al.: Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 448-53.
6. CARMONA L, BALLINA J, GABRIEL R, LAFON A: The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1040-5.
7. MIRÓ E, DIENER FN, MARTÍNEZ MP, SÁNCHEZ AI, VALENZA MC: Fibromyalgia in men and women: comparison of the main clinical symptoms. *Psicothema* 2012; 24: 10-5.
8. YUNUS MB, INANICI F, ALDAG JC, MANGOLD RF: Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *J Rheumatol* 2000; 27: 485-90.
9. YUNUS MB, CELIKER R, ALDAG JC: Fibromyalgia in men: comparison of psychological features with women. *J Rheumatol* 2004; 31: 2464-7.
10. HÄUSER W, KÜHN-BECKER H, VON WILMOSWKY H, SETTAN M, BRÄHLER E, PETZLE F: Demographic and clinical features of patients with fibromyalgia syndrome of different settings: a gender comparison. *Gen Med* 2011; 8: 116-25.
11. BUSKILA D, NEUMANN L, ALHOASHLE A, ABU-SHAKRA M: Fibromyalgia syndrome in men. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30: 47-51.
12. HOOTEN WM, TOWNSEND CO, DECKER PA: Gender differences among patients with fibromyalgia undergoing multidisciplinary pain rehabilitation. *Pain Med* 2007; 8: 624-32.
13. RUIZ PÉREZ I, UBAGO LINARES MC, BERMEO PÉREZ MJ, PLAZAOLA CASTAÑO J, OLRÍ DE LABRY-LIMA A, HERNÁNDEZ TORRES E: Differences in sociodemographic, clinical, psychosocial and health care characteristics between men and women diagnosed with fibromyalgia. *Rev Clin Exp* 2007; 207: 433-9.
14. APARICIO VA, ORTEGA FB, CARBONELL-BAEZA A et al.: Are there gender differences in quality of life and symptomatology between fibromyalgia patients? *Am J of Mens Health* 2012; 6: 314-9.
15. VISHNE T, FOSTICK L, SILBERMAN A et al.: Fibromyalgia among major depression disorder females compared to males. *Rheumatol Int* 2008; 28: 831-6.
16. LANGE M, KARPINSKI N, KROHN-GRIMBERGHE B, PETERMANN F: Patients with

- fibromyalgia: gender differences. *Schmerz* 2010; 24: 262-6.
17. WOLFE F, SMYTHE HA, YUNUS MB *et al.*: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
 18. BELT NK, KRONHOLM E, KAUPPI MJ: Sleep problems in fibromyalgia and rheumatoid arthritis compared with the general population. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 35-41.
 19. BIGATTI SM, HERNÁNDEZ AM, CRONAN TA, RAND KL: Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 961-7.
 20. MIRÓ E, MARTÍNEZ MP, SÁNCHEZ AI, PRADOS G, MEDINA A: When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality. *Br J Health Psychol* 2011; 16: 799-14.
 21. HAMILTON NA, AFFLECK G, TENNEN H *et al.*: Fibromyalgia: the role of sleep in affect and in negative event reactivity and recovery. *Health Psychol* 2008; 27: 490-7.
 22. NICASSIO PM, MOXHAM EG, SCHUMAN CE, GEVIRTZ RN: The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain* 2002; 100: 271-9.
 23. THEADOM A, CROPLEY M, HUMPHREY K: Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *J Psychosom Res* 2007; 62: 145-51.
 24. PRADOS G, MIRÓ E: Fibromyalgia and sleep: a review. *Rev Neurol* 2012; 54: 227-40.
 25. MAY KP, WEST SG, BAKER MR, EVERETT DW: Sleep apnea in male patients with the fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1993; 94: 505-8.
 26. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed., Washington DC (USA), American Psychiatric Association, 2000.
 27. MELZACK R: The short-form McGill pain questionnaire. *Pain* 1987; 30: 191-7.
 28. MASEDO AI, ESTEVE R: Some empirical evidence regarding the validity of the Spanish Version of the McGill Pain Questionnaire (MPQ-SV). *Pain* 2000; 85: 451-6.
 29. SMETS EMA, GARSEN B, BONKE B, DE HAES JC: The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995; 39: 315-25.
 30. FILLION L, GÉLINAS C, SIMARD S, SAVARD J, GAGNON P: Validation evidence for the French Canadian adaptation of the Multidimensional Fatigue Inventory as a measure of cancer-related fatigue. *Cancer Nurs* 2003; 26: 143-54.
 31. BUCKHARDT CS, CLARK SR, BENNET RM: The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991; 18: 728-33.
 32. RIVERA REDONDO J, GONZÁLEZ HERNÁNDEZ T: The Fibromyalgia Impact Questionnaire: a validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 554-60.
 33. ZIGMOND AS, SNAITH RP: The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.
 34. HERRERO MJ, BLANCH J, PERI JM, DE PABLO J, PINTOR L, BULBENA A: A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25: 277-83.
 35. BUYSE DJ, REYNOLDS III CF, MONK TH, BERMAN SR, KUPFER DJ: The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193-213.
 36. ROYUELA A, MACÍAS JA: Clinimetric Properties of the Spanish Version of the Pittsburgh Questionnaire. *Vigilia-Sueño* 1997; 9: 81-94.
 37. RECHTSCHAFFEN A, KALES A: A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles (USA), UCLA, Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.
 38. BONNET M, CARLEY D, CARSKADON M *et al.*: EEG arousals: scoring rules and examples. A preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorder Association. *Sleep* 1992; 15: 173-84.
 39. IBER C, ANCOLI-ISRAEL S, CHESSON A, QUAN SF: The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed., Westchester (USA), American Academy of Sleep Medicine, 2007.
 40. YOUNG T, SHAHAR E, NIETO FJ *et al.*: Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.
 41. CHEREPANOV D, PALTA M, FRYBACK DG, ROBERT SA, HAYS RD, KAPLAN RM: Gender differences in multiple underlying dimensions of health-related quality of life are associated with sociodemographic and socioeconomic status. *Med Care* 2011; 49: 1021-30.
 42. FILLINGIM RB, KING CD, RIBEIRO-DASILVA MC, RAHIM-WILLIAMS B, RILEY III JL: Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *J Pain* 2009; 10: 447-85.
 43. ZHANG B, WING YK: Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep* 2006; 29: 85-93.
 44. GOEL N, KIM H, LAO RP: Gender differences in polysomnographic sleep in young healthy sleepers. *Chronobiol Int* 2005; 22: 905-15.
 45. BIXLER EO, PAPALIAGA MN, VGONTZAS AN *et al.*: Women sleep objectively better than men and the sleep of young women is more resilient to external stressors: effects of age and menopause. *J Sleep Res* 2009; 18: 221-8.
 46. FINESTONE DH, SAWYER BA, OBER SK, MARSH GR: Periodic leg movements in sleep in patients with fibromyalgia. *Ann Clin Psychiatry* 1991; 3: 179-85.
 47. VIOLA-SALTZMAN M, WATSON NF, BOGART A, GOLDBERG J, BUCHWALD D: High prevalence of restless legs syndrome among patients with fibromyalgia: a controlled cross-sectional study. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 423-7.
 48. VALIPOUR A, LOTHALLER H, RAUSCHER H, ZWICK H, BURGHUBER OC, LAVIE P: Gender-related differences in symptoms of patients with suspected breathing disorders in sleep: a clinical population study using the Sleep Disorders Questionnaire. *Sleep* 2007; 30: 312-9.
 49. ANCH AM, LUE FA, MACLEAN AW, MOLDOFSKY H: Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Can J Psychol* 1991; 45: 179-84.
 50. ULUS Y, AKYOL Y, TANDER B, DURMUS D, BILGICI A, KURU O: Sleep quality in fibromyalgia and rheumatoid arthritis: associations with pain, fatigue, depression, and disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: S92-6.
 51. WAXMAN J, MCSHERRY ZATSKIS S: Fibromyalgia and menopause. Examination of the relationship. *Postgrad Med* 1986; 80: 165-71.
 52. DIVAKARAN TG, WAUGH J, CLARK TJ, KHAN KS, WHITTLE MJ, KILBY MD: Sleep quality, estradiol levels, and behavioral factors in late reproductive age women. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 391-7.
 53. JENNUM P, RIHA RL: Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2009; 33: 907-14.
 54. DURÁN J, ESNAOLA S, RUBIO R, IZTUETA A: Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-9.
 55. SERGI M, RIZZI M, BRAGHIROLI A *et al.*: Periodic breathing during sleep in patients affected by fibromyalgia syndrome. *Eur Respir J* 1999; 14: 203-8.
 56. SARZI-PUTTINI P, RIZZI M, ANDREOLI A *et al.*: Hypersomnolence in fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 69-72.
 57. GOLD AR, DIPALO F, GOLD MS, BRODERICK J: Inspiratory airflow dynamics during sleep in women with fibromyalgia. *Sleep* 2004; 27: 459-66.
 58. ONDZE B, ESPAF, DAUVILLIERS Y, BILLIARD M, BESSET A: Sleep architecture, slow wave activity and sleep spindles in mild sleep disordered breathing. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 867-74.
 59. GOLD AR: Functional somatic syndromes, anxiety disorders and the upper airway: a matter of paradigms. *Sleep Med Rev* 2011; 15: 389-401.
 60. SALAFFI F, SARZI-PUTTINI P: Old and new criteria for the classification and diagnosis of fibromyalgia: comparison and evaluation. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: S3-9.
 61. ROUX FJ, KRYGER MH: Medication effects on sleep. *Clin Chest Med* 2010; 31: 397-405.