

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD
BROMATOLÓGICA, TOXICOLOGÍA Y MEDICINA LEGAL

UTILIDAD DE LOS POTENCIALES EVOCADOS Y NIVELES
DE SEROTONINA PLAQUETAR EN LA COMPRESIÓN DE
LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA
FIBROMIALGIA

INMACULADA MÁÑEZ AÑÓN

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2005

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 19 de Maig de 2005 davant un tribunal format per:

- D. Enrique Villanueva Cañadas
- D^a. Carmen Leal Cercos
- D. Cecilio Alamo González
- D. Adolfo Seligra Ferrer
- D^a. María Castellano Arroyo

Va ser dirigida per:

D^a. Marina Gisbert Grifo

D. Pedro Fenollosa Vázquez

©Copyright: Servei de Publicacions
Inmaculada Máñez Añón

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6280-2

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA FACULTAT DE MEDICINA



UTILIDAD DE LOS POTENCIALES EVOCADOS Y NIVELES DE SEROTONINA PLAQUETAR EN LA COMPRESIÓN DE LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA FIBROMIALGIA.

TESIS DOCTORAL

Presentada por :

Inmaculada Máñez Añón

Directores:

Dra. Marina Gisbert Grifo

Dr. Pedro Fenollosa Vázquez

Valencia, 2004



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE MEDICINA
Avinguda Blasco Ibáñez, 17
46010 VALÈNCIA

Marina S. Gisbert Grifo, Profesora Titular de Medicina Legal de la Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València

Pedro Fenollosa Vázquez, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Medicina Física y Rehabilitación y Médico Adjunto de la Unidad Terapéutica del Dolor del Hospital Universitario La Fe de Valencia

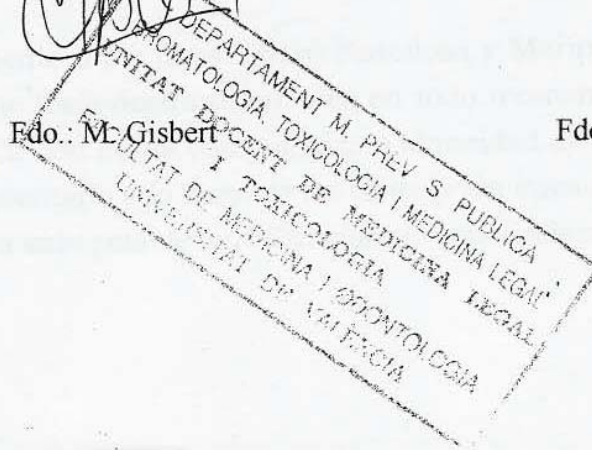
CERTIFICAN que la presente Tesis Doctoral titulada "UTILIDAD DE LOS POTENCIALES EVOCADOS Y NIVELES DE SEROTONINA PLAQUETAR EN LA COMPRESIÓN DE LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA FIBROMIALGIA" ha sido realizada bajo nuestra dirección por la Licenciada en Medicina y Cirugía Dña. Inmaculada Máñez Añón y en ella se reflejan fielmente los datos y resultados obtenidos.

Una vez redactada, ha sido revisada y la encontramos conforme para que sea presentada ante la Comisión que se designe para aspirar al título de Doctor, autorizando por ello su defensa.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extendemos el presente certificado en Valencia a 5 de noviembre de dos mil cuatro.

Fdo.: M. Gisbert

Fdo.: P. Fenollosa



Quiero expresar desde aquí mi agradecimiento a las personas que a lo largo de estos años de trabajo me han ayudado con su experiencia, sus conocimientos y su amabilidad para que este trabajo haya llegado a término.

En primer lugar a todos los pacientes y controles quienes, de buen grado, se han prestado a participar en el este estudio, por las molestias ocasionadas.

Al Dr. Miguel Vallet, del Servicio de Neurofisiología del Hospital Universitario “La Fe”, quien inicialmente me ayudó en mis trabajos de Potenciales Evocados, y a la Dra. Concha Vilela, del mencionado Servicio, quien, tras el fallecimiento del Dr. Vallet, continuó con extraordinaria amabilidad la orientación en los estudios neurofisiológicos correspondientes. La Dra. Vilela, más allá de los límites puramente profesionales, me ha proporcionado seguridad y sínderesis en la neurofisiología.

Al Dr. Antonio Salazar, Jefe de Sección de Epidemiología, quien con suma gentileza y simpatía me ha ayudado con extraordinaria competencia en la siempre ardua labor del estudio estadístico.

A la Dra. Mercedes Toledo, profesora de la Facultad de Psicología de la Universidad de Valencia, Departamento de Personalidad, por sus orientaciones bibliográficas y metodológicas en el área de psicología de esta tesis.

Al Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario “La FE”, y en especial a la Dra. Remedios Llopis de dicho Servicio, por la asistencia profesional en el estudio analítico de la presente monografía.

A enfermeras y auxiliares de la Unidad del Dolor y del Servicio de Neurofisiología, del mismo Hospital, en especial a Begoña La Plaza y Vicenta Roig, cuya cooperación en la complicada mecánica hospitalaria ha facilitado, en gran medida, mi tarea.

Finalmente a los Dres. Pedro Fenollosa y Marina Gisbert, codirectores de la presente tesis doctoral, quienes en todo momento me han sabido orientar y conducir con suma competencia e idoneidad ante las dificultades que se han ido presentado a lo largo de los años, y sin cuya dirección y asesoramiento no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

"Todo trabajo científico es superado o modificado con el avance de los conocimientos".

Hill AB. N Engl J Med 1953

ÍNDICE

INTRODUCCION.	1
1.- Reseña histórica del Síndrome Fibromiálgico	2
2.- Criterios diagnósticos actuales	3
3.- Epidemiología e Historia natural de la enfermedad	7
3.1.-Fibromialgia en la población general	7
3.2.- Fibromialgia en la población clínica	9
3.3.- Historia natural de la Fibromialgia	10
4.- Problemática médico-legal de la Fibromialgia	11
4.1.- Valoración médico-legal del daño corporal.	11
4.2.-Determinación del daño y sus secuelas.	13
4.3.- Determinación del nexo de causalidad	13
4.4.- Determinación del estado anterior	14
4.5.- Valoración médico-legal en la Fibromialgia	15
5.- Avances en el conocimiento de su fisiopatología	22
5.1.- Sustancia P	23
5.2.-Aminoácidos Excitatorios (EAAS) y Factor de Crecimiento Nervioso (NGF)	24
5.3.- Dinorfina	25
5.4.- Serotonina	26
6.- Estudios Neurofisiológicos y Fibromialgia	30
6.1.-Potenciales evocados	30
6.2.- Fenómeno A/R o Dependencia de la intensidad del estímulo de los potenciales evocados	33
6.3.- Dependencia de la intensidad del estímulo y dolor	36
6.4.- Dependencia de intensidad del PEA N1P2 como indicador de la actividad serotoninérgica a nivel central	39
7.- Sueño y Fibromialgia	44
8.- Aspectos psicopatológicos	46
8.1.- Fibromialgia y enfermedad psiquiátrica	47
8.2.- Estrés, Rasgos de la Personalidad y Fibromialgia	52
8.2.1 Estrés	52
8.2.2 Rasgos de la personalidad	54

OBJETIVOS.	59
MATERIAL Y METODOS	63
1.-Protocolo de la investigación	64
2.-Criterios de selección de pacientes y controles	64
3.-Descripción de la metodología empleada:	66
3.1.-Valoración clínica del proceso de Fibromialgia	66
3.2.-Niveles de serotonina hemáticos	71
3.3.-Metodología para la obtención de potenciales evocados	72
3.4.-Cumplimentación de los cuestionarios	75
3.4.1.-Inventario de la depresión de Beck BDI	75
3.4.2.-Cuestionario Tridimensional de la Personalidad TPK	76
3.4.3.-Subescala del sueño del MMPI	76
4.-Análisis estadístico.	78
RESULTADOS	79
1. Emparejamiento	80
2. Características descriptivas de la muestra	80
3. Análisis Estadístico descriptivo	
3.1 Resultados de la exploración con el algómetro	84
3.1.1 Exploración del deltoides	84
3.1.2 Exploración de los puntos diagnósticos de la FM	85
3.2 Escalas Analógicas Visuales EVA	89
3.3 Otras variables	89
3.4 Resultados del test de la Serotonina	90
3.5 Resultados de la Valoración Psicológica	91
3.5.1 Resultados del cuestionario para la depresión de Beck (BDI)	91
3.5.2 Resultados del test TPQ	94
3.5.3 Resultados de la escala del sueño del MMPI	96

3.6 Resultados de los potenciales Evocados	99
4. Correlaciones entre las variables	101
DISCUSIÓN	103
CONCLUSIONES	120
BIBLIOGRAFÍA	123
ANEXOS	147
1.Registro de Potenciales Evocados: Principios técnicos	148
2.Registro de Potenciales Evocados Auditivos (PEA)	150
3.Córtex auditivo y vía auditiva	152
4.Inventario de la depresión de Beck (BDI)	154
5.Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ)	157

INTRODUCCIÓN

1. RESEÑA HISTÓRICA DEL SÍNDROME FIBROMIÁLGICO

Fue Gowers quien en 1904 acuñó el término “fibrositis” para definir un cuadro de dolor muscular generalizado que se caracterizaba por la aparición de nódulos fibrosos, constituidos por tejido colágeno y terminaciones nerviosas, dolorosos a la presión y que atribuyó a inflamación. Aunque los estudios clínicos de dolor muscular, regional o generalizado, atrajeron el interés de los especialistas, no llegó a encontrarse causa patológica inflamatoria que lo justificase.

Hasta los trabajos de Smythe y Moldolsky este término fue casi olvidado. Estos autores describieron la presencia de trastornos del sueño en la fase de movimientos oculares no rápidos (NREM), así como dolor en determinados puntos, que denominaron “tender points” (en lo sucesivo TP), en pacientes que sufrían de fibrositis (1;2).

En función de la ausencia de signos inflamatorios claros, y puesto que el protagonismo en la sintomatología del cuadro lo constituía el aparato músculo-esquelético, el término de fibrositis fue sustituido por Fibromialgia (en lo sucesivo FM) o Síndrome Fibromiálgico (3).

En esta última década las críticas hacia este término van en aumento condicionadas por el hecho de no existir una clara evidencia sobre su origen y por el crecimiento epidémico de sujetos con este diagnóstico que solicitan ayudas estatales (4-7)

En este espectro de críticas encontramos desde la negación de la entidad del síndrome (4;8;9) hasta las reflexiones de aquellos que reflejan la frustración del lento progreso realizado en la comprensión y tratamiento de esta condición clínica (10). La ausencia de pruebas objetivas dificulta la valoración de la incapacidad en esta patología (11-13). Del mismo modo, es controvertida la discusión respecto a si

puede considerarse un cuadro clínico diferenciado del dolor crónico generalizado músculo-esquelético sin puntos sensibles o incluirse en el mismo (5;10;14-16).

Sin duda, en una época donde triunfa la medicina basada en la evidencia, un diagnóstico fundamentado exclusivamente en trastornos subjetivos y dolor, obtenido por historia clínica o provocado en la exploración, puede conducir a pensar en un trastorno simulado o una respuesta al estrés. Además, hay que señalar que la frecuencia de trastornos psicológicos en estos pacientes es más elevada respecto a la población general (17).

Como vemos, aunque desde sus descripciones iniciales han transcurrido varias décadas, el origen de la FM sigue sin respuesta.

2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ACTUALES

El diagnóstico de FM es clínico. Se realiza ante un paciente que presenta dolor músculo-esquelético generalizado de larga evolución, fatiga, trastornos del sueño y TP reproducibles.

En contraste con otros síndromes de dolor crónico músculo-esquelético, sólo en la FM se han validado criterios diagnósticos (18).

Los primeros criterios fueron desarrollados por Smythe y Moldofsky (2) e incluían dolor generalizado, palpación dolorosa positiva en 12 de 14 potenciales TP, hiperestesia en la región supraescapular, trastornos del sueño y pruebas de laboratorio y radiología normales.

Aunque desde entonces ha existido un cierto desacuerdo en el número y localización de los TP necesarios para realizar un diagnóstico positivo de FM, la mayoría de autores aceptan que, aun existiendo una variabilidad anatómica en los TP, estos son los que caracterizan la enfermedad (19-21). Tunks et al. cuestionan el valor de los

TP al descubrir que el umbral doloroso de estos pacientes se encuentra disminuido respecto a los controles, tanto si se valora en los TP establecidos, como en cualquier otro punto indiscriminadamente (22).

Yunus et al. (23) desarrollaron en 1981 unos criterios diagnósticos que recibieron una amplia aceptación (cuadro 1). Han sido los más utilizados en los trabajos realizados durante la década de los ochenta. Se precisaba, para realizar el diagnóstico de FM, la presencia de los dos criterios que consideraron mayores y, al menos, tres de los menores.

Cuadro 1. Criterios de Yunus para el diagnóstico de la fibromialgia.

<p>CRITERIOS OBLIGATORIOS</p> <p>Presencia de dolor generalizado, durante un mínimo de tres meses, afectando tres zonas anatómicas o más.</p> <p>Presencia de al menos 5 TP.</p>
<p>CRITERIOS MENORES</p> <p>Modulación de los síntomas por la actividad física.</p> <p>Modulación de los síntomas por factores climáticos.</p> <p>Modulación de los síntomas por ansiedad o estrés.</p> <p>Alteraciones del sueño.</p> <p>Ansiedad.</p> <p>Cefalea crónica.</p> <p>Síndrome del colon irritable.</p> <p>Sensación subjetiva de tumefacción articular.</p>

Finalmente, en 1990, la Academia Americana de Reumatología (24), con el fin de distinguir la FM de otros procesos reumáticos, publicó

unos criterios de clasificación (cuadro 2). El establecimiento de dichos criterios fue el resultado de un estudio multicéntrico en el que participaron 16 instituciones, observando 40 sujetos cada una de ellas: 10 con FM primaria, 10 con secundaria (atribuida a otro proceso reumatológico y/o asociada al mismo) y 20 controles con dolor crónico, pareados en edad y sexo. Comprobaron que el dolor músculo-esquelético difuso de al menos tres meses de duración, en combinación con sensibilidad dolorosa a la palpación de 11 de 18 puntos definidos, era adecuado para identificar a los pacientes de FM con una sensibilidad del 88,4%, una especificidad del 81,1% y una exactitud del 84,9%. No se enunciaron criterios de exclusión y se desestimó la distinción entre FM primaria y secundaria, al no observarse diferencias significativas entre los pacientes asignados a cada grupo. En otras palabras, un diagnóstico de FM es válido según estos criterios, independientemente de otros diagnósticos. Sin embargo, es evidente que la FM puede manifestarse concomitantemente con otras enfermedades reumatológicas y que el tratamiento de estas puede modificar el curso de la FM. Así, se justifica la necesidad de descartar otros diagnósticos.

Puesto que estos criterios se basaban en un trabajo metodológicamente más sólido que las investigaciones previas, se han convertido en paradigma utilizado universalmente para el diagnóstico de FM.

Cuadro 2. Criterios de la *american college of rheumatology* (ACR) para la clasificación de fibromialgia (1990).

1. Historia de dolor difuso

Se considera dolor difuso o diseminado cuando simultáneamente está presente en los cuatro cuadrantes corporales: dolor en ambos lados del cuerpo, dolor por encima y por debajo de la cintura. Además debe existir dolor en el esqueleto axial (raquis cervical, torácico o lumbar, o cara anterior del tórax).

2. Dolor a la presión digital en 11 de 18 TP.

Los 18 TP a explorar son:

Occipitales: inserciones de los músculos suboccipitales.

Cervicales bajos: en la cara anterior de los espacios intertransversos C5 y C7.

Trapeacios: punto medio de sus bordes superiores.

Supraespinosos: en su inserción.

Segunda costilla: lateral a la segunda articulación condrocostal.

Epicondíleos: 2 cm distal a los epicóndilos.

Glúteos: cuadrante superior y externo de las nalgas.

Trocantéreos: posterior a los trocánteres mayores.

Rodillas: en la bolsa grasa medial, en la interlinea.

La palpación digital debe hacerse con una fuerza aproximada de 4 kilos.

El punto ha de ser doloroso a la palpación, no simplemente sensible.

3. EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

3.1 FIBROMIALGIA EN LA POBLACIÓN GENERAL.

Las mejores estimaciones de prevalencia de una enfermedad en la población general resultan, obviamente, de investigaciones mediante estudios poblacionales. Jacobsson et al. publican en 1989 el primer estudio de población en el que se recogió prevalencia de FM, estableciéndose en el 1% (25). En los siguientes años, varios estudios poblacionales desarrollados en diferentes países señalan una prevalencia de la enfermedad entre un 0,5 y un 5 % (26-28). En estudios publicados antes de 1990, los investigadores, evidentemente, no utilizaron los criterios de la ACR, lo cual limita las comparaciones que pudiesen haberse establecido.

Hay tres trabajos recientes que realizan estudios de población analizando prevalencia y características de la enfermedad (29-31). Prescott et al. (29) publican una prevalencia de FM de 0,66%, dato que extraen tras el estudio de 1.219 daneses adultos, con un rango de edad de 18 a 79 años. En el estudio correlacionaron la clínica de estos pacientes con el número de puntos sensibles al dolor, hallando una relación positiva de los mismos con el índice de dolor, la sensación subjetiva de edema, cefaleas, fatiga y percepción de mala salud.

En 1995, Wolfe et al (30) publicaron una prevalencia del 2 % (3,4% en mujeres y 0,5% en hombres), resultado de un estudio realizado con una muestra de 3.006 adultos. Los factores demográficos y sociales asociados con la presencia de FM en la población general fueron: ser mujer, no tener estudios superiores, estar divorciada y tener un bajo nivel económico. Los hallazgos clínicos más frecuentemente asociados fueron: disminución del umbral doloroso (medido por dolorímetro), dolor generalizado, sensación subjetiva de

edema, parestesias, rigidez matutina superior a 15 minutos, trastornos del sueño, fatiga, síndrome de vejiga irritable, alteración de moderada a severa en el *Health assessment questionnaire* y, finalmente, una pobre valoración del estado global de salud. Los factores psicológicos asociados con la FM fueron: somatización, depresión, ansiedad y mayor severidad de las enfermedades psiquiátricas respecto a la población general.

En 1999, un estudio de características semejantes (31), realizado en Londres, con una muestra de 3.395 adultos, halla una prevalencia del 3,3%, (4,9% en mujeres y 1,6% en hombres). La distribución por edades fue similar al estudio de Wolfe, encontrándose el pico máximo de edad entre 55 y 64 años. También este último estudio coincide con el de Wolfe en los factores sociales y demográficos asociados, así como en los síntomas más frecuentes referidos: dolor generalizado, fatiga y trastornos del sueño.

Los resultados del estudio de “Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población española” (EPISER) (32), ofrecen para la FM una prevalencia estimada en mayores de 20 años del 2,37%. Por sexos, entre los hombres se estima en un 0,2%, frente a un 4,2% en mujeres. En cuanto a distribución en grupos de edad, aparece en todos los grupos de edad, encontrándose un pico de prevalencia máxima entre los 40 y 49 años. Los factores asociados en nuestro medio también fueron ser mujer, vivir en un medio rural, tener un nivel de estudios bajos y la presencia de comorbilidad.

Se considera que la FM es el diagnóstico más frecuente en mujeres de 20 a 55 años de edad que refieren dolor músculo-esquelético difuso, el 80-90% de los pacientes son mujeres y su edad media varía, dependiendo de las poblaciones estudiadas, entre 30 y 60 años (26).

3.2 FIBROMIALGIA EN LA POBLACIÓN CLÍNICA

En la actualidad el diagnóstico de FM en la práctica clínica parece haber adquirido proporciones epidémicas. Revisamos los datos que ofrecen los estudios al respecto.

En 1977, Epstein y Henke (33) analizaron los resultados de un cuestionario remitido por correo a 826 reumatólogos en ejercicio en Estados Unidos. Este estudio mostró una discrepancia en la frecuencia en que se establecían distintas patologías según el ámbito en el que los reumatólogos desarrollaban su actividad profesional. Así, en la patología que nos ocupa, las frecuencias se encontraban en el rango del 2% al 6%. Una explicación para esta discrepancia, es el sesgo que se establece en los sistemas de remisión de pacientes y de la exploración de un médico frente a otro. Un estudio del *American College of Rheumatology* (34), diseñado para estudiar las necesidades de reumatólogos en EEUU, reveló que la FM suponía un 15,7% de las consultas reumatológicas, sólo superada por la Artritis Reumatoide con un 23,7%. Estudios clínicos actuales establecen porcentajes de pacientes con FM entre el 10% y el 25%, incluyendo trabajos realizados en EEUU (23;34;35), España (36), Australia (37), Canadá (38), Polonia e Israel (39). Hay que observar el hecho de que la prevalencia del síndrome es igual en trabajos realizados en países de muy distinto nivel económico (Polonia y Estados Unidos en los márgenes del espectro), así como con distintos sistemas de protección social, hecho que no ocurre en otros síndromes de dolor crónico, como la lumbalgia.

3.3 HISTORIA NATURAL DE LA FIBROMIALGIA

Otro punto de interés es el conocimiento de la historia natural de la enfermedad. Los estudios indican que la remisión completa de los síntomas de la FM es infrecuente, debiendo considerarse como un síndrome de dolor crónico (26;40;41).

Sin embargo, hay razones para un optimismo moderado. En el trabajo que recoge el seguimiento más largo (diez años con una población de 39 pacientes), no se encontraron casos de remisión completa, pero el 66% refirieron mejoría en el momento del estudio respecto al del diagnóstico y sólo el 7% decían sentirse peor (42). Más favorables son los resultados publicados por Granges et al. con un porcentaje de remisión de la enfermedad a los dos años del 24,2 % de los pacientes. Es conveniente señalar que este estudio no utilizó los criterios diagnósticos actuales (43). En la clínica, los pacientes que parecen tener una evolución mas favorable son jóvenes con afectación clínica moderada (44). Un trabajo reciente, con una muestra de 58 pacientes, mostró estabilidad del estado clínico a los 18 meses (45).

Se concluye que la FM es un proceso crónico, cuya remisión completa no es habitual. Se trata de un proceso cuya evolución no es maligna ni progresiva, no origina deformidades evolutivas en el sistema músculo esquelético y, en muchos casos, disminuye la gravedad con el paso del tiempo (45;46).

4. PROBLEMÁTICA MEDICO-LEGAL DE LA FIBROMIALGIA

Una enfermedad tan compleja en su desarrollo sintomático como la FM conduce a una alteración, en muchos aspectos, de la vida de los sujetos que la padecen. Una faceta importante es la integración socio-laboral del sujeto y en este campo se plantean cuestiones que entran de lleno en la problemática de la valoración medico-legal del síndrome.

4.1. VALORACIÓN MEDICO-LEGAL DEL DAÑO CORPORAL

La valoración del daño corporal es definida por la Asociación Médica Americana como la apreciación de la naturaleza y alcance de la enfermedad o lesión del paciente en cuanto ha afectado o alterado el estado anterior de la persona (47).

Dentro de cada uno de los ámbitos del derecho, la determinación del daño corporal posee una finalidad distinta (48).

- *El derecho penal* regula las conductas constitutivas de delito. En este ámbito, la persona que comete un delito de lesiones debe asumir la responsabilidad civil delictual derivada y, por ello, es necesario la valoración de los daños personales de la víctima.
- *El derecho civil* regula las relaciones entre las personas tanto de carácter contractual como de carácter extracontractual (relaciones derivadas de los deberes y obligaciones de carácter general, no reguladas en ningún contrato). El principio en el que descansa la responsabilidad civil deriva del derecho de las personas a su integridad psicofísica, por lo que cualquier

alteración de esta integridad provocada por un acto culposo o doloso debe ser reparada, tanto si se produce en el contexto de una relación contractual (un acto médico, por ejemplo) como de una relación extracontractual (un accidente de tráfico).

- *El derecho social* regula las relaciones entre los trabajadores y los empleadores. Dentro de este campo del derecho la valoración del daño corporal permite establecer la existencia de una disminución de la capacidad laboral de una persona tras sufrir una enfermedad común o profesional, un accidente no laboral o un accidente laboral. Además de establecer la existencia de la incapacidad, también se valora si este menoscabo en la capacidad laboral es permanente o transitorio y su grado.
- *El derecho administrativo* regula las relaciones de los ciudadanos con la Administración. La valoración del daño corporal en esta ámbito afecta a las personas que han de ser resarcidas por el Estado: víctimas de actos terroristas, víctimas de delitos violentos dolosos y contra la libertad sexual, inválidos de guerra y en general, cualquier persona que sufra un perjuicio como consecuencia de actuaciones de la administración.

Para que se pueda realizar una correcta valoración medico-legal se ha de determinar la presencia de un daño o lesión provocado por un evento (traumático o no) con el que se ha de establecer un nexo de causalidad. Así, la determinación del estado previo del sujeto a valorar constituye un elemento imprescindible en este proceso.

4.2. DETERMINACIÓN DEL DAÑO Y SUS SECUELAS

Se considera daño al menoscabo que, a consecuencia de un evento determinado, sufre una persona en sus bienes vitales naturales, propiedad o patrimonio.

El mejor momento, para la evaluación de las lesiones producidas, es cuando estas han alcanzado un estadio crónico y los déficits establecidos pueden considerarse definitivos (47).

La determinación del daño se realiza mediante los siguientes elementos:

- Entrevista con el paciente. Es fundamental la realización de una correcta anámnesis.
- Examen clínico completo. Incluye un examen físico pormenorizado y las maniobras propias del estudio de la enfermedad a valorar.
- Pruebas complementarias. En función de la fisiopatología del proceso que se evalúe.

4.3. DETERMINACIÓN DEL NEXO DE CAUSALIDAD

En la práctica clínica, en ocasiones, es suficiente con una aproximación a la etiología de las lesiones, mientras que en Medicina Legal es necesario la determinación, con la máxima certeza posible, de la causa de la enfermedad (47).

La determinación de una relación directa entre una acción (o una omisión) y la aparición posterior de un daño, es decir la existencia de un nexo de causalidad entre una actuación y una consecuencia, es la base que sustenta el principio de reparación jurídica de una lesión (47).

La existencia de un estado patológico tras un accidente no significa que la lesión sea postraumática. Es necesario demostrar esa relación basándose en el establecimiento de una serie de criterios de causalidad (49):

- La naturaleza del trauma pudo provocar las lesiones
- La relación topográfica entre lugar del traumatismo y localización del daño es lógica.
- La relación entre el traumatismo y la clínica es verosímil.
- La secuencia temporal es adecuada.

4.4. DETERMINACIÓN DEL ESTADO ANTERIOR

Para una correcta determinación del daño es necesario conocer cual era el estado del paciente antes de la producción de la lesión porque la reparación obligatoria sólo afecta al daño actual, no incluyendo el estado anterior.

En ocasiones esta relación es compleja si el estado anterior puede estar implicado en la nueva lesión como pasa, por ejemplo, cuando las lesiones se producen en un territorio con patología previa o bien si la evaluación de las lesiones es de índole subjetiva como ocurre en los casos de FM.

4.5. VALORACIÓN MEDICO-LEGAL EN LA FIBROMIALGIA

Los problemas de valoración en esta patología reumática podemos concretarlos en varios puntos:

1.-¿Existe la FM?

Esta es una cuestión que continúa abierta en sectores científicos. El problema del reconocimiento del síndrome no ha concluido y siguen existiendo grupos de especialistas que continúan planteándose dudas. En 1992 la Organización Mundial de la Salud, en su declaración de Copenhague, respaldó el diagnóstico de FM, que se había llevado a cabo de acuerdo con los criterios de la ACR (50). La Industria Médica de Seguros Americana ha otorgado a la Fibromialgia un código (7290) en la actual terminología de derecho procesal y ha reconocido la legitimidad del síndrome. Aunque todos estos datos nos llevan a afirmar que el reconocimiento de la misma como entidad es una batalla ganada hay áreas de desacuerdo. Los principales argumentos se basan en:

- *La ausencia de pruebas objetivas en el diagnóstico.* Aunque las investigaciones en la fisiopatología de la FM indican alteraciones en el procesamiento del dolor, el diagnóstico de este síndrome no tiene pruebas objetivas de identidad reproducibles en el ámbito clínico diario más allá de la exploración de los PT mediante algómetro.
- *La elevada prevalencia en esta enfermedad de cuadros de afectación psicológica,* que agravan o están asociados a exacerbaciones de la FM y que pueden conducir a errores diagnósticos en facultativos proclives a negar la existencia de la enfermedad o bien en aquellos poco familiarizados con la misma.

2.- *¿Están los sistemas sociales de protección laboral preparados para valorar una patología de estas características?*

La repercusión de la FM sobre la capacidad funcional de los sujetos que la padecen y su influencia en la situación laboral es uno de los aspectos más controvertidos en esta patología.

En 1992 se creó un grupo de trabajo internacional para valorar los aspectos médico-legales de la FM. Se valoraron los problemas que entraña una enfermedad con ausencia de datos objetivos en el diagnóstico, concluyendo que los modelos de valoración de la FM no habían sido creados para aplicarse en el ámbito del trabajo y recomendaron programas auspiciados por la International Social Security Organization (ISSA) (51).

Varios grupos de trabajo han aunado esfuerzos para analizar y elaborar recomendaciones generales que afronten la problemática laboral de la FM (40;52;53). En el aspecto de la valoración de la severidad de la enfermedad, se recomendó evaluar la calidad de vida de las personas que padecen esta patología. El concepto de *calidad de vida* ha sido utilizado frecuentemente en las últimas décadas para complementar la investigación biomédica con datos referidos a aspectos psicosociales de las enfermedades, con la finalidad de cumplir las propuestas que defienden el paradigma biopsicosocial. La valoración se realiza mediante escalas que miden este constructo y que constituyen en Reumatología una importante medida para valorar resultados. Además de las de uso general en otras patologías (Health Assessment Questionary, Arthritis Impact Measurement Scales, Work Stimulation Task, Activities of Daily Living), en 1991 Burckhardt et al. desarrollan y validan un instrumento específico, el Fibromyalgia Impact Questionary (FIQ) (54). No se han encontrado referencias de la implantación de estos instrumentos en el campo laboral.

3.- *¿Qué se conoce respecto a la FM y la capacidad laboral de los sujetos que la padecen?*

La repercusión de la FM sobre la capacidad funcional de los sujetos que la padecen y su influencia en su situación laboral es uno de los aspectos más controvertidos en esta patología.

La Organización Mundial de la Salud define incapacidad como una limitación de la función que compromete la capacidad de desarrollar una actividad dentro de los límites que se consideran normales. En la esfera social la valoración del daño se traduce en grados de incapacidad laboral. En España los grados de incapacidad laboral se establecen en el artículo 137 del Texto refundido de la Ley General de la Seguridad Social: Incapacidad Permanente Parcial, Incapacidad Permanente Total, Incapacidad Permanente Absoluta y Gran Invalidez (47).

Los elementos de la Incapacidad Permanente son la consolidación clínica de la lesión y la objetivación de una reducción anatómica o funcional que anulen o disminuyan la capacidad de trabajo (47).

La razón por la cual los pacientes con FM refieren no poder realizar su trabajo habitual es el dolor, lo que conlleva problemas de valoración, puesto que se trata de una sensación subjetiva y por tanto no objetivable. Los factores adicionales que limitan la capacidad laboral incluyen la lentitud en la realización de tareas cognitivas, la fatiga y el estrés (55).

El estudio de “Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población española” (EPISER), demuestra que la FM puede provocar una alteración en la capacidad física del paciente lo suficientemente importante como para presentar tantas dificultades en las actividades diarias habituales como pueden tener los pacientes afectados de Artritis Reumatoide y mayor dificultad que los afectados de

artrosis (32). En el mismo estudio también se observó una asociación estadísticamente significativa entre presentar criterios de FM y la situación laboral del individuo. Los individuos con FM estaban empleados con menor frecuencia (32,7%). El dato más importante, desde el punto de vista social, es que un 11.5% de las personas con FM se encontraban en incapacidad laboral frente al 3.2% de la población sin criterios de FM. Frente a este estudio resulta curioso que sea noticia la primera sentencia de Invalidez Absoluta emitida por el Tribunal Superior de Justicia de Cataluña, así como distintos litigios de pacientes con este diagnóstico cuya incapacidad ha sido concedida en los Tribunales y no directamente en los Equipos de Valoración (56-60).

En todo caso, lo que sí resulta evidente es que la subjetividad de los síntomas complica la valoración en FM. El programa Nacional de Biomedicina del Plan Nacional de Investigación, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2004-2007 incluye la Investigación sobre FM (61). Es una enfermedad que precisa de una valoración más objetiva, con implantación de protocolos que tengan índices de fiabilidad y reproductibilidad aceptables por los diversos especialistas que valoran este cuadro. Probablemente es difícil de entender que un sujeto pueda realizar una tarea pero se fatigue con más rapidez que el compañero, sin poder demostrar una lesión que lo justifique. Waylonis et al. encuentran que los síntomas de FM se agravan por trabajos de ordenador, situaciones de tensión, sedestaciones prolongadas y tareas que impliquen movilización de pesos y que se toleran bien en esta patología trabajos que lleven consigo caminar, sedestacion no prolongada y tareas administrativas ligeras (62). Existen pocos sistemas que permitan adaptaciones del sujeto al puesto de trabajo, algo fundamental en higiene laboral y que solventaría muchos problemas laborales en esta y otras patologías.

Adaptaciones tempranas en el puesto de trabajo aumentan la capacidad laboral en esta patología (63). En un estudio seccional de 287 pacientes, cuya valoración de la gravedad de la enfermedad fue similar a otros estudios, el grupo de los que trabajaba (48%) tenía mejor estado de salud que el de los que no trabajaban. El trabajo remunerado reporta recursos personales y sociales al individuo mejorando su estatus biosocial (64).

La realidad es que Estados Unidos gasta 1 millón de dólares anualmente en servicios sanitarios y litigios relacionados con la FM. La mayoría de los pacientes con FM están trabajando a tiempo completo, el 30% ha cambiado de trabajo y el 25,3% recibe algún tipo de pensión por incapacidad (65).

Es interesante señalar que la prevalencia de la enfermedad es semejante en países como Estados Unidos e Israel con muy distintos sistemas de prestación social y que los pacientes no refieren mejoría tras la ganancia de una indemnización económica (66).

4.- Simulación y FM.

La simulación es un proceso psíquico caracterizado por la decisión consciente de reproducir trastornos patológicos valiéndose de la imitación, con la intención de engañar a alguien buscando un beneficio y manteniendo el engaño con la ayuda de un esfuerzo continuo durante un tiempo más o menos prolongado. El estudio de la simulación no se aparta de la metodología general empleada en el diagnóstico de cualquier enfermedad, comenzando con una detallada anamnesis, seguida de una exploración física y psíquica reglada (49).

Esta enfermedad, como sabemos, no tiene pruebas complementarias específicas. La valoración clínica está basada en los TP como dato más objetivo, lo que ha llevado a intentar resolver la problemática de

la simulación mediante la valoración conjunta de los TP establecidos en los criterios de la ACR junto con puntos control, pero las conclusiones han sido contradictorias (35;67-69). Los resultados de un trabajo randomizado, realizado con un grupo control, al que le dan la suficiente información para simular la enfermedad, y que tenía como objetivo valorar la capacidad de dos expertos para distinguir a los simuladores del grupo de FM y de otro grupo control sano sin información adicional, son los siguientes: un tercio de los simuladores fueron clasificados como grupo de FM y a una quinta parte de los pacientes con FM erróneamente se les clasificó como simuladores (70). Lo que resulta evidente es que la subjetividad de los síntomas hace fácil imitar la FM, sin embargo, no es diferente de determinados síndromes como el miembro fantasma o la migraña, cuya existencia no se pone en tela de juicio y en los que tampoco hay medidas objetivas de valoración de su gravedad.

5.- *Importancia que ha adquirido en el ámbito médico legal el término de “Fibromialgia reactiva o postraumática”.*

El concepto se refiere a la FM cuyo inicio se relaciona con una situación estresante o traumática, siendo su incidencia del 20 al 50% según trabajos (31;66). Al problema de valoración de la FM, ya comentado, se añade aquí la relación con el nexo de causalidad. Respecto a la aceptación que este término de FM post-traumática tiene entre los facultativos relacionados con este problema, un reciente estudio señala que el 83% de reumatólogos frente al 28,8% de cirujanos ortopédicos lo reconocían como entidad; otros especialistas consultados fueron Rehabilitadores y Generalistas cuyos resultados fueron intermedios (60,4 y 70,5% respectivamente) (71).

Un estudio sugiere que después de una lesión cervical existen 13 veces más probabilidades de desarrollar una FM que cuando la lesión previa se localiza en extremidades inferiores, hecho que relacionan los autores con la liberación a nivel cervical de dinorfina A tras el trauma (72). Por otro lado existe una gran superposición sintomática del cuadro de trastorno por estrés post-traumático (PTSD) y la FM, así como una mayor prevalencia del mismo entre los pacientes que concomitantemente la padecen (73;74). En un trabajo de revisión se concluye que, en el 90% de las veces, las quejas músculo-esqueléticas y/o la clínica de FM estaba presente antes de la lesión, aunque se acepta que pueda existir una reactivación producida por dicha lesión (66). La literatura centra más su discusión sobre como valorar el cuadro en el contexto legal de una indemnización tras un trauma físico o psíquico, que cuestionando la existencia del mismo (75-79). Se precisaría un mayor número de estudios para valorar la importancia de este cuadro, cuya repercusión tanto jurídica como humana es elevada (80).

5. AVANCES EN EL CONOCIMIENTO DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA FIBROMIALGIA

Las líneas de investigación establecidas en esta patología desde el comienzo de su descripción han sido varias.

En un principio el interés se centró en las **alteraciones a nivel muscular**. Parecía lógico pensar que si el dolor surgía del músculo, allí se encontraría la alteración originaria del mismo (81;82). Sin embargo, el conjunto de trabajos realizados en este campo no ha demostrado que los pacientes con FM tengan anormalidades en sus músculos (83)

En la actualidad se puede afirmar que la fuerza muscular intrínseca de los pacientes con FM es normal y que las contracturas musculares pueden estar influidas por dolor o desacondicionamiento muscular, descartándose la disfunción del sistema muscular como etiopatogenia del síndrome (84;85).

Otra fuente de interés la han constituido el estudio de las **alteraciones en el sistema neuroendocrino y vegetativo**. En la actualidad, se explican como respuesta al estrés ante una situación anómala en la salud y/o deficiencias en la adaptación al dolor o a la propia persistencia del mismo (86;87).

Lo universalmente demostrado, en la FM, es que los sujetos que la padecen tienen un umbral doloroso disminuido, basándose su diagnóstico fundamentalmente en la alteración del umbral a la presión en 11 de los 18 puntos descritos por la Asociación Americana de Reumatología (24).

La disminución del umbral doloroso se ha encontrado en estudios realizados con estímulos mecánicos (88-90), térmicos (91;92),

auditivos (93) y eléctricos (94), sugiriendo un cambio multimodal en la sensibilidad dolorosa (95).

En modelos animales ha sido estudiada la relación entre mediadores nociceptivos y trastornos en la modulación del dolor (hiperalgesia y alodinia) (96). En pacientes con FM se han descrito alteraciones en los mediadores nociceptivos que forman parte de los sistemas de modulación del dolor, sugiriendo que el diagnóstico de la FM podría ser corroborado por parámetros bioquímicos. Este término también hace referencia a los mecanismos neurofisiológicos que modulan la respuesta del sistema nervioso central al dolor, especialmente las vías descendentes inhibitorias, como la noradrenérgica, serotoninérgica y opiácea. En la actualidad existen múltiples evidencias de que, en la FM, existe un trastorno en la homeostasis de los distintos neuromoduladores que forman parte de los intrincados mecanismos del dolor.

Sabemos que el término de nocicepción se refiere al proceso fisiológico de transmisión del estímulo doloroso desde la periferia, a través de las neuronas nociceptivas, la médula espinal y el tálamo, hasta la corteza cerebral, la cual hace consciente el dolor y lo localiza en el esquema corporal. Por tanto creemos que sería de interés exponer las investigaciones que implican a los neuromoduladores de la nocicepción en la patogénesis de la FM, extendiéndonos más en la serotonina por ser el neurotransmisor más estudiado en la misma y el relacionado directamente con nuestra línea de investigación.

5.1 SUSTANCIA P (SP)

La Sustancia P (SP) es un neuropéptido con un importante papel en el proceso de facilitación de la nocicepción (96;97). Su liberación en el asta posterior de la médula, en respuesta a estímulos mecánicos,

facilita la transmisión de la nocicepción desde la periferia a los centros cerebrales superiores (98). En experimentación animal induce alodinia, es decir, sensación dolorosa ante estímulos no dolorosos (99).

En la FM la SP medida en suero y orina se reveló como normal (100), aunque no así en LCR, donde varios grupos de trabajo han encontrado niveles superiores en los pacientes con FM (100-103). El grupo de Russell encuentra una relación positiva entre los niveles de la SP en LCR y la clínica de la FM (98;100).

5.2 AMINOÁCIDOS EXCITATORIOS (EAAS) Y FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO (NGF)

Los Aminoácidos Excitatorios (EAAs), tales como el glutamato y el aspartato, constituyen neurotransmisores liberados a nivel del asta posterior en respuesta a estímulos nociceptivos (104). Estos neurotransmisores estimulan las neuronas con receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) responsables del desarrollo de fenómenos de hiperalgesia (105;106).

Mediciones en LCR de EAAs en pacientes con FM, en otras condiciones de dolor crónico, y en sujetos sanos sin patología no demostraron diferencias entre los grupos en el nivel de este neurotransmisor, pero sí un alto grado de correspondencia entre el dolor referido en los TP y dicho nivel en el grupo de FM (107). En ese mismo trabajo se encontraron niveles elevados de glicina en el grupo de FM, neurotransmisor que potencia la actividad de EAAs en los receptores NMDA, sugiriendo una actividad tónicamente elevada de los mismos en los receptores NMDA. Por otra parte hay que considerar que la actividad de éstos EAAs, a nivel de los receptores NMDA, se ve potenciada de un modo sinérgico por la SP, la dinorfina, el factor de crecimiento nervioso (NGF) o el péptido relacionado con la calcitonina (CGRP) (108;109). Así, incluso niveles normales de estos

EAAAs en presencia de un perfil metabólico alterado en otros neurotransmisores conduciría a situaciones de alodinia e hiperalgesia.

El factor de crecimiento nervioso (NGF) es un péptido neurotransmisor que facilita la síntesis neuronal de SP y está involucrado en procesos de neuroplasticidad que conducen a hiperalgesia (98). En pacientes con FM han sido descritas concentraciones elevadas del mismo, en LCR, en un trabajo con un grupo control sano y otro grupo de pacientes con procesos de dolor crónico (110)

5.3 DINORFINA

La dinorfina es un péptido opioide que forma parte junto con la betaendorfina y la proencefalina del grupo de endorfinas endógenas. La betaendorfina actúa en centros superiores del SNC, incluyendo la sustancia gris, mientras que la proencefalina y la dinorfina se expresan en el asta posterior de la médula espinal, en áreas de terminación de las aferencias primarias (111). La betaendorfina se midió en el LCR de 18 mujeres con FM, no hallándose diferencias significativas de nivel con controles sanos (112). Sin embargo, posteriormente, el mismo grupo sí encontró valores elevados de dinorfina en estos pacientes (111).

La dinorfina ha demostrado tener efectos nociceptivos y antinociceptivos; así, a concentraciones elevadas produce hiperalgesia persistente y a dosis muy altas puede llegar a ser neurotóxica. La hiperalgesia y la toxicidad que produce, parecen ser independientes de la activación de receptores opioides, atribuyéndose a la capacidad de interactuar en múltiples sitios del complejo NMDA (113). Las concentraciones de dinorfina están típicamente elevadas en

situaciones tanto de dolor crónico de tipo inflamatorio como de dolor neuropático (114).

5.4 SEROTONINA

La serotonina está reconocida como un mediador químico en la modulación de la percepción dolorosa y del sueño profundo; así, su deficiencia podría potencialmente ser responsable de los síntomas claves del Síndrome Fibromiálgico.

Los somas de las neuronas serotoninérgicas se encuentran en los núcleos del rafe y del área bulbopontina y proyectan hacia estructuras corticales, diencefálicas y espinales. Éstas son las más importantes en el control del dolor a nivel del asta posterior medular. No existen datos coherentes sobre el subtipo de receptores de la serotonina implicado en las respuestas nociceptivas.

La serotonina se sintetiza a partir de un aminoácido esencial, el L-triptófano. Este se absorbe a nivel del intestino delgado y pasa al torrente sanguíneo, siendo transportado en su mayor parte por la albúmina y de modo libre una pequeña porción. El 90% es usado para la síntesis proteica y aproximadamente un 1% se transforma en serotonina. En la formación de serotonina, el triptófano es hidroxilado a 5-hidroxitriptófano (5-HTP) por la triptófano hidroxilasa. El triptófano es transportado a través de la barrera hematoencefálica con la misma molécula que la leucina, isoleucina y valina, mientras que la 5-HTP atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica sin precisar mecanismo de transporte. La 5-HTP en su paso a serotonina sufre una descarboxilación vitamina B6 dependiente. La degradación de la serotonina en su metabolito inactivo la 5-hydroxyindolacético está mediada por la monoaminoxidasa (115).

La relación entre la serotonina a nivel del SNC y SNP es incierta y su extrapolación sigue siendo empírica. Pese a esta limitación, se han realizado numerosos estudios que argumentan alteraciones a distintos niveles del recorrido metabólico de la serotonina o señalan concentraciones anómalas de los metabolitos intermedios de la misma en la FM. El problema es que algunas de estas observaciones han sido realizadas por un solo grupo de investigadores o el número de pacientes ha sido excesivamente reducido.

Pese a ello, la evidencia acumulada señala que deficiencias en el funcionamiento neuronal de la serotonina pueden contribuir a los mecanismos fisiopatológicos de la FM.

Fue Moldofsky (116) el primero en señalar que la serotonina podía jugar un papel en la patogénesis de la FM, al fallar el mecanismo de control del dolor y contribuir en los trastornos del sueño. Moldofsky encontró una correlación inversa entre el triptófano plasmático y el dolor. Russell et al. (117) hallaron niveles bajos de triptófano, así como de seis aminoácidos más, en suero de 20 pacientes, y postularon un defecto más generalizado en la homeostasis de los aminoácidos. También la proporción de triptófano plasmático respecto a los aminoácidos que compiten con el mismo transporte en la barrera hematoencefálica, resultó ser significativamente inferior en pacientes que en controles sanos (118). En un estudio posterior se observa que los niveles en LCR de serotonina, norepinefrina y dopamina medidos por cromatografía son inferiores en la FM que en controles (119).

Varios estudios realizados en grupos europeos también han evidenciado cambios en los neurotransmisores, sugiriendo que el diagnóstico de FM podría ser corroborado por parámetros bioquímicos (120-122). Para verificar la hipótesis de que los niveles de serotonina y el umbral doloroso estuvieran asociados, en un estudio de población (123) cuantificaron los niveles de serotonina en

el plasma de 292 sujetos, entre los que había individuos libres de dolor, con dolor regional, con dolor generalizado sin criterios de FM y con criterios de FM. Se encontró que la serotonina plasmática se correlacionaba con el número de puntos dolorosos sólo en el grupo que cumplía criterios de FM.

En pacientes con FM la elevación, a nivel plaquetar, de la densidad de receptores ^3H -Imipramida (con elevada afinidad para la recaptación de serotonina) representa un hallazgo de signo contrario al encontrado en la mayoría de pacientes deprimidos, lo que sugiere una disfunción de la serotonina diferente en la FM y en procesos depresivos (124). Otro trabajo más reciente cuantifica también receptores plaquetares serotoninérgicos, ^3H -Paroxetina, sin encontrar alteraciones en los mismos ni en los niveles de triptófano plásmaticos en pacientes con FM frente a un grupo control (125).

Klein et al. encontraron titulaciones elevadas de anticuerpos antiserotonina y antigangliósidos (que constituyen un importante componente de los receptores de la serotonina) en pacientes diagnosticados de FM y de Síndrome de Fatiga crónica. Falta por determinar la importancia patogénica de estos hallazgos (126;127).

El transportador de la serotonina humana (5HTT) está codificado por un solo gen, el SLC6A4, situado en el cromosoma 17. Se ha descrito un polimorfismo, situado en la región promotora, que modula el control de la transcripción de este gen. Hay dos variantes de este polimorfismo: la corta y la larga. Estudios *in vitro* de los efectos funcionales de este polimorfismo muestran que las variantes largas se asocian con una actividad transcritora tres veces superior (128). Offenbaecher et al. (129) realizaron el análisis de este polimorfismo en 62 pacientes (59 mujeres-3 hombres) de FM y 110 (56 mujeres-54 hombres) controles sanos, observando una mayor incidencia de homocigotos de la variante corta. La elevada frecuencia de homocigotos para la variante corta en FM respecto al grupo control

(31% en pacientes, 16% en controles; $p=0.046$), se traduce en una menor expresividad del transportador de la serotonina. Recientemente se ha corroborado la doble proporción de homocigotos para el genotipo de la variante corta en pacientes con FM pertenecientes a dos etnias diferentes, árabe y judía (130). El trabajo fue realizado con dos grupos étnicos de mujeres fibromiálgicas (48 árabes/51 judías) frente a control (54/492). Las diferencias resultaron significativas en el grupo en conjunto y analizadas de modo individual en cada grupo étnico. Adicionalmente realizaron el genotipo del 5-HTTLPR (región promotora del gen del transportador de la serotonina) a 76 pacientes de FM comprobando, también en este grupo, unas diferencias significativas ($p=0.00083$) de mayor proporción del genotipo homocigotico corto en los pacientes frente a los controles.

Por otra parte cabe señalar que drogas que modulan el sistema serotoninérgico, han demostrado cierta eficacia clínica en la FM (131;132).

La modulación endógena del dolor se expresa tanto mediante mecanismos de inhibición de impulsos nociceptivos (inhibición descendente), como mediante los que tienden a ampliar e incrementar el dolor (excitación descendente). Las circunstancias individuales del sujeto determinan cual de estos dos mecanismos prevalece (133).

Varios estudios apoyan el concepto de un déficit en el control descendente inhibitorio de pacientes con FM (95;134), siendo el principal neurotransmisor en este sistema descendente la serotonina (106).

La única conclusión consensuada es que en la FM existe un trastorno en la integración del estímulo doloroso a nivel del sistema nervioso central (SNC) (98;135-137)

Las líneas de investigación que en la actualidad se están desarrollando están dirigidas a establecer la contribución de la neuroplasticidad en el desarrollo del dolor crónico, las anormalidades en distintos neurotransmisores, así como respuestas alteradas en los complejos sistemas de la nocicepción.

6. ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS Y FIBROMIALGIA

La necesidad de establecer mecanismos de adaptación a diferentes estímulos para compensar fenómenos de hiperestimulación (como el dolor), ha sido descrita en términos de *barrera de estímulos*, *inhibición protectora* o *reducción defensiva*. Se ha propuesto que las señales de tipo sensorial que llegan al cerebro se modulan de forma sistemática según un fenómeno denominado aumento/reducción (en lo sucesivo AR) o dependencia de la intensidad del estímulo (en lo sucesivo DIE). Las personas aumentadoras tienden a ampliar las señales aferentes, mientras que las reductoras tienden a amortiguarlas. Mediante Potenciales Evocados puede ser valorado este mecanismo.

6.1 POTENCIALES EVOCADOS

Los Potenciales Evocados (PE) son un método de exploración neurofisiológico que consiste, básicamente, en la recepción, identificación y análisis de las señales bioeléctricas que se generan en los órganos de los sentidos, vías aferentes al cerebro y el propio cerebro, al ser sometido el sujeto explorado a un breve estímulo

físico. Estas señales bioeléctricas están constituidas por una secuencia de cambios de voltaje de tamaño muy pequeño, en el rango de microvoltios (μV), cuando se recogen desde la superficie del cuerpo (práctica clínica habitual). Los parámetros que definen un PE son su amplitud (el tamaño de ese cambio de voltaje) y su latencia (el tiempo que tarda el PE en aparecer tras la aplicación del estímulo), a lo que se añade su morfología.

Los PE se pueden clasificar atendiendo a varios criterios (138):

- Modalidad de estimulación: los PE más empleados son auditivos, visuales y somatosensoriales.
- Latencia: corta, media o larga. Reflejan la activación secuencial de distintos generadores a lo largo de la vía sensorial aferente hasta su integración en el córtex y áreas asociativas.
- Influencia de los procesos mentales en su generación (como prestar atención o estar expectante ante la posible presentación de un estímulo): exógenos, independientes de los procesos mentales, y endógenos, influidos por estos. A los PE endógenos también se les denomina *event-related potentials* por relacionarse con el proceso mental que acompaña la presentación del estímulo (*event*).
- Lugar de generación del PE: de campo cercano, con el generador próximo al lugar de recogida del PE, y de campo lejano, recogido a distancia del generador (139).

El cambio de voltaje generado como respuesta a la aplicación de un estímulo ha de ser recogido y su señal tratada y registrada para poderla estudiar. El objetivo final de la recogida de PE es obtener una respuesta suficientemente grande y clara con la menor contaminación de ruido posible. Anexo 1.

Las aplicaciones clínicas de los Potenciales Evocados se centran en todas aquellas áreas de la Medicina en que interese conocer la integridad de las vías exploradas. En la última década los Potenciales Evocados se consideran una herramienta útil para evaluar objetivamente la nocicepción (140). Así, en el campo del dolor los Potenciales evocados han sido empleados en distintas patologías (141).

El área principal de investigación con PE en dolor es la valoración de la integridad de las vías nociceptivas. Existen trabajos cuyo objetivo es discernir el componente emocional-motivacional y el discriminativo del dolor mediante el análisis específico de los componentes endógeno y exógeno de los potenciales evocados (142-144).

La experiencia del dolor es compleja implicando componentes sensoriales, afectivos, cognitivos y neurovegetativos. La señal dolorosa está sujeta tanto a la integridad de las vías anatómicas, como a la modulación, facilitatoria o inhibitoria que, a lo largo de su camino desde el nociceptor periférico hasta el cerebro, envuelve al proceso final de percepción y cognición del dolor. En los componentes afectivos y cognitivos la intensidad de la vivencia algica está asociada a emociones aversivas y comportamientos de evitación.

El complejo N1P2 es un potencial evocado de larga latencia que resulta de la modulación de procesos cognitivos sobre los PE exógenos, por lo que se considera un potencial exógeno-endógeno. La respuesta de estos potenciales a estímulos de intensidad creciente se relaciona con sistemas neuroquímicos, especialmente el serotoninérgico (145).

6.2 FENÓMENO AUMENTO/REDUCCION (A/R) O DEPENDENCIA DE LA INTENSIDAD DEL ESTÍMULO (DIE) DE LOS POTENCIALES EVOCADOS

Se ha propuesto que las señales de tipo sensorial que llegan al cerebro se modulan de forma sistemática según el fenómeno denominado A/R o DIE. Las personas aumentadoras tienden a ampliar las señales aferentes, mientras que las reductoras tienden a amortiguarlas. Hegerl prefiere el término DIE de los potenciales evocados a la expresión fenómeno A/R (aumento/reducción o augmenting/reducing), pudiendo encontrarse ambos términos en la literatura (145).

El concepto de DIE se formuló inicialmente estudiando las diferencias individuales en un test denominado KFA (*kinesthetic figural after-effects perceptual test*) (146). Esta prueba, cuya validez está en controversia en la actualidad (147), mide la variación subjetiva en la percepción táctil de la anchura de un bloque de madera tras tocar un segundo bloque, generalmente mayor. Se denominó aumentadores a los que, al tocar de nuevo el primer bloque, percibían mayor su tamaño, y reductores a los que lo percibían de igual o menor tamaño. Se postuló entonces que la diferente percepción entre aumentadores y reductores podría deberse a una modulación de las aferencias sensoriales en el SNC y que esta modulación también debería manifestarse -además de en la prueba KFA- en la amplitud de los potenciales evocados inducidos por estímulos de intensidad elevada (148). Al analizar PE obtenidos por estimulación visual (PEV-F), utilizando cuatro intensidades crecientes de estimulación, se vio que en los aumentadores del KFA la amplitud de la onda N100 de los PEV-F aumentaba junto al incremento de la intensidad luminosa en las cuatro series sucesivas, mientras que en los reductores KFA la amplitud de la onda N100 disminuía. Los autores de esta investigación (148) escogieron la pendiente de la función amplitud del PE frente al logaritmo de las intensidades de estímulo como medida

del fenómeno DIE y plantearon la hipótesis de un mecanismo de control de la intensidad de los estímulos en el sistema nervioso central. Este sistema tendría un papel protector sobre las áreas sensoriales cerebrales al modular las aferencias y evitar una sobreestimulación. Una respuesta excesivamente aumentadora reflejaría una hipofunción de este sistema, ya que no lograría atenuar la intensidad de las señales recibidas, mientras que una respuesta excesivamente reductora expresaría una hiperfunción del sistema. Otros autores han propuesto la amplitud media del PE como medida más fiable del fenómeno DIE que la pendiente mencionada (149).

Las primeras investigaciones del fenómeno DIE giraron en torno a la tolerancia al dolor (146;150) extendiéndose, poco después, a los rasgos de la personalidad (151;152). El empleo de los Potenciales Evocados Auditivos (PEA) permite una medida más directa de la respuesta cerebral ante un estímulo que el test KFA, por lo que se ha constituido en el método más utilizado para el estudio del fenómeno DIE.

La existencia de un sistema general de modulación común para todas las aferencias sensoriales en el SNC, permite estudiar este fenómeno con distintos tipos de potenciales evocados (147).

El grupo de Hegerl trabaja con PEA. La decisión de emplear la estimulación auditiva en vez de la visual, como en la mayoría de los primeros estudios, obedece a que, en la modalidad auditiva, el artefacto producido por los movimientos oculares representa un problema menor y, sobre todo, a la reciente identificación de las áreas generadoras de los componentes del PEA estudiado, lo que permite relacionar los hallazgos neurofisiológicos con su sustrato anatómico y también, como veremos, con el bioquímico.

El método experimental desarrollado por el grupo de Hegerl consiste en la estimulación binaural en cinco series de tonos a 60, 70, 80, 90

y 100 decibelios (dB), recogiendo la señal en vértex. En cada tono se recogerá un PEA denominado complejo N1P2, constituido por una onda negativa seguida de otra positiva. El grupo de Hegerl utiliza la pendiente de la función amplitud frente a la intensidad de estímulo, $PEA = f(I)$, para describir los cambios de amplitud debidos al aumento creciente de la intensidad de estimulación o, lo que es lo mismo, para ver si la amplitud del complejo N1P2 depende de la intensidad del estímulo empleada para generarlo (153). Anexo 2.

El complejo N1P2 es un potencial evocado de larga latencia. Los PEA de larga latencia se caracterizan por mostrar su máxima amplitud al nivel de vértex (154), presentar un aumento de su amplitud al centrar la atención en el estímulo desencadenante (155), influenciarse por el sueño (156) y depender de las características del estímulo (frecuencia, duración, ritmo e intensidad) y de la habituación al mismo (157;158).

El análisis del origen de los dipolos ha permitido separar el complejo N1P2 en sus dos componentes, exógeno y endógeno, cuya superposición constituye el complejo N1P2 (159):

1. Dipolo tangencial: representa la actividad del plano temporal superior, correspondiente al córtex auditivo primario, relacionado con la respuesta *exógena*.
2. Dipolo radial: representa la actividad de las estructuras laterales del córtex temporal. Corresponde a las áreas auditivas secundarias, responsables de la modulación *endógena* de la respuesta anterior.

La llegada de un impulso nervioso al córtex provoca una despolarización de las dendritas apicales del grupo neuronal que recibe esa aferencia. Esta despolarización hace que el resto de la neurona (soma y axón) adquiera un valor positivo relativo respecto a

la zona despolarizada, más negativa. Esta situación genera dos campos eléctricos (polos): uno *negativo* en la zona despolarizada y otro *positivo* en el resto, los cuales pueden ser registrados desde la superficie.

Los principales generadores del complejo N1P2 se localizan en el plano temporal superior y en los giros temporales laterales del córtex. Anexo 3.

La pendiente de la función $PEA = f(I)$, que mide la dependencia de la intensidad del estímulo, es significativamente más acusada en el dipolo tangencial que en el radial, lo que sugiere que aquel es el que realmente refleja el fenómeno de dependencia. Se relaciona negativamente con la edad, mientras que no muestra diferencias en función del sexo. Tampoco las hay entre la actividad de los dos dipolos de un hemisferio y los del otro (160).

El análisis del origen de los dipolos permite separar y estudiar de forma individual los subcomponentes que constituyen el complejo N1P2, cada uno de los cuales es expresión de un diferente sustrato funcional y neuroquímico. Con todo, el complejo N1P2 se genera de forma *primordial* en el córtex primario, que es el que refleja la respuesta exógena característica de cada individuo (145).

6.3 DEPENDENCIA DE LA INTENSIDAD DEL ESTÍMULO Y DOLOR

La descripción del fenómeno DIE y la hipótesis de la existencia de un sistema de regulación cerebral o modulación de la intensidad de los estímulos sensoriales que recibimos, han dado lugar a la aplicación del modelo en distintas líneas de investigación. Las más desarrolladas son el estudio del dolor y el campo de la psiquiatría y la psicopatología.

La reducción de la amplitud ante un estímulo aumentativo se considera que refleja un mecanismo cortical de protección a una sobreestimulación sensitiva. Así, la habituación (o *reducing*) y la potenciación (o *aumenting*) es un fenómeno cortical probablemente modulado por monoaminas, en especial la serotonina (145;161;162).

En el área de la algesiología, los primeros estudios se realizaron mediante el test KFA. Una respuesta aumentadora se relacionaba con la disminución de la tolerancia al mismo (146). En la misma línea de trabajo, pero con la utilización de potenciales evocados visuales (PEV), von Knorring estudió si la respuesta a una prueba de DIE tenía relación tanto con la tolerancia como con el tipo de dolor (150). También cuantificó niveles de 5-Hidroxiindolacético, metabolito de la serotonina, en LCR como medida de valoración de la actividad serotoninérgica. Trabajó con una muestra de 27 pacientes con dolor crónico atribuido a origen psicógeno, 33 con dolor crónico orgánico y 30 controles sin dolor. Encontró, que en el grupo control, la distribución de aumentadores y reductores era semejante y que sólo en el grupo de pacientes que tenían dolor de origen orgánico existía una proporción mayor de aumentadores (28/5) junto con niveles de 5-Hidroxiindolacético en LCR significativamente disminuidos (150). Este mismo autor realizó un trabajo doble ciego con zimelidina, (agonista serotoninérgico) y placebo en pacientes con dolor crónico de tipo orgánico. La hipótesis era comprobar si la zimelidina disminuía la pendiente de la curva. Comprobó que en el grupo de zimelidina, se producía una disminución de la pendiente de la función $PEA = f(I)$, de manera que cuando aumenta la actividad 5-HT los PE disminuyen de amplitud (163).

En la medida de lo que conocemos, en la última década existen escasos trabajos en el área del dolor aplicando este modelo de investigación de DIE (91;161;164-166).

En FM se han realizado dos trabajos que estudian el fenómeno de la dependencia de la intensidad del estímulo (DIE) (91;165).

Gibson et al. (91) estudian 11 pacientes con FM y 11 controles. Realizan una entrevista estructurada en la que valoran los síntomas característicos de la enfermedad. En la exploración física cuantifican mediante algómetro el dolor en los TP, la fatiga y la percepción álgica subjetiva mediante Escala Analógica Visual (EVA). Trabajaron con potenciales evocados somatosensoriales con estimulación de láser (LEP), aplicando dos estímulos de intensidad creciente (la intensidad del umbral doloroso a la emisión del láser y 1,5 sobre dicho umbral). La amplitud media del PEA N1P2 recogido en vértex, fue el parámetro estudiado. Los resultados indican que existe una diferencia significativa entre ambos grupos, siendo los pacientes con FM los que presentan unas amplitudes mayores ($p=0.0001$). Ambos grupos mostraban una dependencia de la amplitud respecto a la intensidad, pero la magnitud del aumento fue mayor en el grupo con FM ($p=0,007$). Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para explorar las posibles relaciones entre las características clínicas y la respuesta a los PE. Se observaron múltiples correlaciones, entre las que cabría destacar una elevada relación de la amplitud del PE con la EVA de dolor y la puntuación total con el algómetro.

Lorenz et al. (165) estudian también, en 10 pacientes con FM y en 10 controles sanos, la respuesta a LPE. Aplican tres intensidades crecientes. Encuentran, como en el estudio anterior, que las amplitudes están aumentadas significativamente en los pacientes con FM. Utilizan una tecnología (análisis independiente de los dipolos) que les permite analizar las intensidades de los componentes N1, N2 y P2 de modo separado. La diferencia mayor de amplitud se refleja en este estudio en el potencial P2 y N1, no observando ninguna diferencia en el componente N2. En el análisis de los dipolos el componente más perceptual (exógeno) del dolor se atribuye al N1 y el

más cognitivo al componente endógeno que correspondería principalmente al P2. La topografía del N1 se genera en el córtex somatosensorial primario y secundario (167). De este modo, los resultados son compatibles con la posibilidad de que la hiperalgesia en la FM ocurra por una alteración en el proceso nociceptivo en ambos estadios, el sensorio-perceptual y el cognitivo. Una observación interesante de este trabajo es que la respuesta se extendía al hemisferio ipsilateral, en contraste con estudios previos donde aparece solo contralateral a la mano estimulada. Este hecho está indicando una activación nociceptiva más amplia, que incluye regiones fuera del área cortical correspondiente a la mano donde se realiza el estímulo mediante láser.

6.4 DEPENDENCIA DE INTENSIDAD DEL PEA N1P2 COMO INDICADOR DE LA ACTIVIDAD SEROTONINÉRGICA A NIVEL CENTRAL

Las investigaciones concernientes a las bases fisiológicas y aspectos neuroquímicos que influyen en la dependencia de la intensidad del estímulo (DIE) han llevado a relacionar la misma con el sistema serotoninérgico central. Aunque se admite que los sistemas de transmisión serotoninérgica en el ámbito del SNC tienen un papel fundamental en procesos psiquiátricos y en patología dolorosa, el progreso en este campo presenta la dificultad de que no existen índices fiables de su función en humanos. En la actualidad se estudian parámetros periféricos como indicadores de esta función aunque, como hemos señalado, la relación entre la serotonina a nivel del SNC y la periférica es incierta.

En la línea de investigación sobre la función serotoninérgica en el SNC, la evidencia actual es que la intensidad percibida del estímulo del componente N1/P2 es más pronunciada cuando la actividad serotoninérgica es baja y viceversa. Es decir, existe una relación

inversa entre ambos parámetros. Este hecho llevo al grupo de Hegerl (145;168) a formular la siguiente hipótesis:

El patrón de respuesta del córtex auditivo frente a estímulos de intensidad creciente está modulado por un sistema tónico de preactivación serotoninérgico: una alta dependencia de la intensidad (respuesta aumentadora = pendiente creciente) refleja un bajo tono de preactivación serotoninérgico y una baja dependencia de la intensidad (respuesta plana o reductora) refleja un alto tono de activación serotoninérgico.

Como hemos comentado la ausencia de indicadores fiables de la actividad de la serotonina en el SNC no permite una confirmación definitiva de esta hipótesis, aunque viene apoyada por una serie de resultados y argumentos muy sugerentes.

Las investigaciones que avalan esta hipótesis se centran en dos líneas argumentales:

A) Datos relativos a la influencia de la actividad serotoninérgica en el Sistema Nervioso Central

A.1.- *Efecto de los agonistas serotoninérgicos en la pendiente de la función $PEA = f(I)$*

Hegerl y cols. aplicaron, en el estudio de la respuesta a fármacos en distintos cuadros psiquiátricos, una estimulación auditiva en series sucesivas de estímulos con intensidad creciente, con el objeto de observar el fenómeno de dependencia de intensidad del estímulo (169). En sus trabajos sobre el empleo del carbonato de litio (agonista serotoninérgico), fármaco empleado en la profilaxis de las psicosis afectivas recurrentes, encontraron que, en los pacientes con una

pendiente aumentadora, la profilaxis con carbonato de litio era exitosa (y lograba por tanto un intervalo libre de síntomas de mayor duración), mientras que los que recurrían pese a la profilaxis, eran los que tenían una pendiente menor (170). Estos autores atribuyeron el éxito de la profilaxis a que la administración de litio compensaría en estos sujetos, mediante su acción agonista de la serotonina, esta actividad neuroquímica deficitaria (171). Así, se concluye que si una pendiente creciente de la función $PEA = f(I)$ caracteriza una baja actividad 5-HT, se puede esperar que los pacientes con pendientes crecientes respondan favorablemente a una medicación con agonistas serotoninérgicos. Esta hipótesis también se ha comprobado con la administración de fluvoxamina en pacientes depresivos (172), fenfluramina en niños autistas (173), zimelidina en estudios de dolor (163), en otros trabajos con litio (157) y en experimentación animal (174;174).

A.2.- La pendiente de la función $PEA = f(I)$ y las medidas indirectas de la función serotoninérgica

Se puede obtener una medida indirecta de la actividad serotoninérgica en el SNC estudiando la concentración en el LCR de su metabolito, el ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) (175) y el contenido en serotonina de las plaquetas, propuestas como modelo de las neuronas serotoninérgicas del sistema nervioso central (176;177). Se ha relacionado una baja concentración de 5-HIAA con una pendiente creciente de la función $PEA = f(I)$ en pacientes psiquiátricos (178) y también en pacientes con dolor crónico (150). El aumento de las cifras de serotonina sanguínea tras una dosis única de 150 mg de fluvoxamina (agonista 5-HT) y una semana de fototerapia se han correlacionado negativamente con la pendiente de la función $PEA = f(I)$ en pacientes depresivos, pero no en sujetos sanos (179).

A.3.- La pendiente de la función $PEA = f(I)$ y el ciclo vigilia-sueño

En adultos sanos se ha podido comprobar que durante las fases III y IV (sueño lento NREM) la pendiente de la función $PEA = f(I)$ era más acusada que durante la vigilia o las fases I y II (sueño superficial NREM), diferencia atribuible a la menor actividad serotoninérgica durante el sueño lento (156).

B) Datos relativos a la inervación serotoninérgica del córtex auditivo primario y el papel modulador de la serotonina

B.1.- *Alta inervación serotoninérgica del córtex auditivo primario*

En los córtices sensoriales primarios, y en especial el auditivo en el plano temporal superior (donde se ha descrito el generador principal del PEA N1P2), se han encontrado las mayores concentraciones y ritmos de síntesis de serotonina cortical. La inervación 5-HT de las áreas secundarias, tanto auditiva como visual, es mucho menor (180;181). La presencia de mayores o menores niveles de inervación serotoninérgica puede dar lugar a diferencias en la dependencia de intensidad del PEA N1P2, ya que a nivel experimental se ha visto que diferentes niveles de inervación serotoninérgica afectan a los PEA de larga latencia (182)

B.2.- *Proyecciones serotoninérgicas y tálamo-corticales en el córtex auditivo primario*

La capa IV de los córtices sensoriales primarios posee una densa inervación serotoninérgica (181;183) y también recibe la mayor parte de las aferencias sensoriales específicas procedentes del tálamo, el cual puede considerarse como una subestación en el análisis y transmisión de las señales sensoriales (184). La importancia de la cercanía entre la inervación serotoninérgica y las aferencias talámicas en los córtices sensoriales primarios estriba en que coloca a las proyecciones serotoninérgicas en posición de modular la actividad

neuronal en el estadio inicial del procesamiento de las señales sensoriales a nivel del córtex (185). Se ha propuesto que la capa IV, a través de sus proyecciones hacia las capas III y V de las neuronas piramidales (generadoras de potenciales evocados de campo lejano), es la estación inicial de todas las principales vías intracorticales, incluidas las que generan los potenciales de larga latencia (186). El conjunto de toda esta información sugiere que la inervación serotoninérgica de la capa IV puede regular inicialmente los niveles de dependencia de intensidad del PEA N1P2.

B.3.-La serotonina como modulador de la reactividad de las estructuras corticales

Las neuronas serotoninérgicas, sobre todo las del núcleo dorsal del rafe, se caracterizan por poseer un patrón de descarga muy regular, similar al de un marcapasos. Este patrón no se modifica durante la vigilia y la actividad en animales de experimentación sometidos a diferentes estímulos externos (ruidos) o internos (farmacológicos), pero sí varía a lo largo del ciclo vigilia-sueño-alerta (187). Por lo tanto, se ha propuesto que el sistema serotoninérgico puede poseer una función homeostática, en el sistema nervioso central de los mamíferos, que coordine la actividad de las estructuras diana, estableciendo un tono de preactivación en conjunción con el nivel general de alerta del organismo (188)

El razonamiento expuesto hasta ahora se resume en:

A) Datos relativos a la influencia e información sobre la actividad serotoninérgica en el Sistema Nervioso Central:

- Empleo de agonistas 5-HT.
- Medidas indirectas de la función 5-HT.
- Estados fisiológicos con variabilidad de la función.

Conclusión: una alta dependencia de intensidad (respuesta aumentadora) del PEA N1P2 se relaciona con una baja actividad serotoninérgica y viceversa.

B) Papel modulador de la serotonina:

- Inervación serotoninérgica del córtex auditivo primario.
- Proximidad de la capa IV del córtex primario de la inervación 5-HT y de las aferencias talámicas.
- Papel modulador de la serotonina sobre la actividad cortical.

Conclusión: la inervación serotoninérgica del córtex primario (capa IV) modula inicialmente el fenómeno de dependencia de intensidad del PEA N1P2.

Ambas conclusiones apoyan la hipótesis presentada al principio y la aplicación práctica fundamental es que la dependencia de intensidad del PEA N1P2 puede ser un indicador no invasivo de la actividad serotoninérgica central.

7.- SUEÑO Y FIBROMIALGIA

Aunque el dolor es la queja principal de los pacientes con FM, si se les interroga sobre el reposo nocturno se observa que del 70 al 90% de los pacientes refieren trastornos del sueño (1;24;189). Las quejas se organizan, sobre todo, alrededor de las consecuencias diurnas de un sueño vivido como no reparador, ligero e inestable y, más raramente, alrededor de los síntomas clásicos del insomnio (23;190).

Las investigaciones sobre los trastornos del sueño en la FM, inicialmente, se centraron en las alteraciones en la arquitectura del mismo, recogidas mediante polisomnografía. Existe acuerdo general en que la fragmentación del sueño y la disminución del sueño lento profundo son las dos modificaciones principales del mismo en pacientes con FM (191-193). En 1975 Moldofsky et al. encontraron que el 70% de los fibromiálgicos tenían intrusión de ondas alfa en el sueño delta o periodo de ondas lentas del sueño (SWS) (1). Después, varios estudios poligráficos han confirmado que el aumento de la potencia de la banda alfa durante el SWS en el paciente fibromiálgico originaría trastornos en la continuidad del mismo, manifestados como aumento del número y duración de las vigilias intrasueño (194-196). Sin embargo, no todos coinciden en la importancia de esta intrusión del ritmo alfa en la FM, dado que estas alteraciones no pueden considerarse específicas, ya que se encuentran también en el insomne crónico, así como, en otras afecciones responsables de algias crónicas (197;198). Un trabajo reciente sugiere que el patrón de actividad fásica de ritmo alfa sobre un patrón de ondas delta, se correlaciona con las manifestaciones álgicas y con una disminución del tiempo total de sueño en la FM (199). Rizzi et al. (200) valoran otro parámetro polisomnográfico, en la fase de movimientos oculares no rápidos (NREM), que puede originar fragmentación del sueño, el *cyclic alternating pattern CAP*, encontrándolo elevado en la población con FM estudiada (42 mujeres) frente a controles sanos (38), así como, relacionado con el número de TP y la duración de la enfermedad. El CAP expresa una condición de inestabilidad del nivel de vigilancia que se explica por una fatiga cerebral en la regulación de la macroestructura del sueño. MacFarlane et al. (201) previamente habían descrito en un grupo de FM alteraciones en una variante de este parámetro relacionándolo con el aumento de la actividad simpática.

Las interacciones entre dolor y sueño son complejas y han sido poco estudiadas. Modelos experimentales de privación selectiva del periodo de ondas lentas del sueño (SWS) y estimulación dolorosa durante el mismo, objetivaron una disminución del umbral de percepción de la nocicepción cutánea, de funciones cognitivas y de las bandas del EEG de baja frecuencia, así como un aumento de las de alta frecuencia, lo que demuestra una variación de la arquitectura del sueño en respuesta al dolor (196;202).

Affleck et al. (203) recogieron datos sobre la valoración subjetiva de calidad del sueño, intensidad del dolor y atención al proceso doloroso en cincuenta pacientes con FM, durante un mes, mediante un pequeño ordenador manual. Encontraron que los pacientes con menos calidad del sueño aumentaban significativamente sus puntuaciones de dolor. Asimismo, se constató la relación entre el sueño y la atención al dolor. Concluyeron que un sueño no restaurador exacerba el dolor.

8. ASPECTOS PSICOPATOLÓGICOS EN LA FIBROMIALGIA

La publicación del primer trabajo que estudió la relación entre los factores psicológicos y la FM tuvo lugar hace ya dos décadas (204). En todo este tiempo el debate sobre la asociación entre FM y problemas psicológicos no ha cesado.

El interés de la psiquiatría y la psicología en el campo del dolor crónico en general se centra, sobre todo, en conocer los procesos de adaptación y el impacto psicosocial que la enfermedad produce en el individuo. Sin embargo, en la FM se ha cuestionado si la sintomatología psiquiátrica es causa de la enfermedad o una consecuencia de ella. Este hecho se podría explicar por la ausencia

de datos que apoyen la existencia de patología orgánica y por la aparente relevancia de factores psicológicos en el mantenimiento del síndrome. Desde los comienzos de la descripción de la FM se acuñó con términos como “reumatismo psicógeno”, describiéndose la existencia de una “personalidad fibrosítica” (205). Aún persiste la controversia sobre la naturaleza de la asociación entre FM y alteraciones psicológicas.

8.1 FIBROMIALGIA Y ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA

La cuestión a debate de si existía una patología específica psiquiátrica en la FM ha llevado a realizar múltiples estudios. La mayoría de ellos ha examinado la relación entre FM y enfermedad psiquiátrica y ha realizado el estudio con muestra de enfermos de centros terciarios y grupo control sano y/o pacientes con Artritis Reumatoidea (AR).

Los síntomas psiquiátricos más estudiados en la FM son la depresión y la ansiedad. Encontramos cuatro estudios que valoran, mediante una entrevista estructurada (DIS), pacientes con FM y AR (206-209). La DIS permite obtener diagnósticos, según criterios del DSM-III, para un amplio rango de trastornos psiquiátricos. Los resultados fueron contradictorios en cuanto a la prevalencia y/o severidad de enfermedad psiquiátrica. Hudson (208) obtuvo un porcentaje superior de diagnóstico de trastorno afectivo mayor en la FM respecto a los controles (AR), que adquiere significación estadística para la FM sólo si engloba los antecedentes previos de los dos grupos. Adicionalmente examina a familiares de ambos grupos, observando diferencias significativas en el diagnóstico de depresión mayor en el grupo de familiares de FM. Esta observación, junto con el hecho de que el 64% de los pacientes de FM tenía diagnósticos de haber padecido depresión mayor un año antes del diagnóstico de FM, le lleva a

concluir que la FM puede constituir una forma de trastorno afectivo mayor donde destacan determinados síntomas somáticos. Estos autores realizan un trabajo posterior con nueva muestra de FM (33), pero utilizando como grupo control el mismo que en el primer estudio, siendo los resultados bastante similares (210). Kirmayer et al. constatan en el grupo de FM, frente a uno de AR, un mayor número de síntomas distímicos, pero sin cumplir criterios diagnósticos de DSM-III (206). El estudio de Ahles et al. (211) es el único que metodológicamente fue realizado de un modo ciego, con una población de FM y dos grupos control uno con AR y otro con sujetos sanos. No encontraron diferencias en antecedentes psiquiátricos, en trastornos de somatización, depresión mayor o ansiedad. Sin embargo, aquellos sujetos con FM que sí padecían depresión presentaban mayor puntuación en la escala de somatización. Walker et al. (212) sí encontraron en el grupo de FM más del doble de trastornos de ansiedad, depresión y somatización que en el grupo de AR.

También se han realizado trabajos con grupo control de AR valorando perfiles psicológicos. Se buscaba un perfil neurótico de la personalidad, que se definiría por tener los rasgos de hipocondrías, histeria y depresión en rangos patológicos que haría a los sujetos más lábiles a padecer cuadros de mala adaptación al dolor o procesos funcionales de dolor crónico. Encontramos tres trabajos que utilizan el *Multiphasic Personality Inventory* (MMPI) (204;211;213) y uno que utiliza el *Basic Personality Inventory* (BPI) (88). Los resultados de los trabajos con el MMPI coinciden en establecer diferencias entre los rasgos de histeria, hipocondrías y psicoastenia entre FM y grupos control, puntualizando que, en ocasiones, estas diferencias se establecían en los rangos de la normalidad del rasgo estudiado. Scudds et al. (88) comparando una muestra de tres grupos (FM, AR, sanos) hallaron significativamente elevada la hipocondrías. Es conveniente destacar que el uso del MMPI ha sido cuestionado en

poblaciones reumáticas, puesto que algunos de sus ítems reflejan patología orgánica más que psiquiátrica y puede llevar a confusión (214). Hay que señalar que, aunque la elección del BPI se produce por el criticismo hacia el MMPI, por lo anteriormente referido, la escala de hipocondría también se debe cuestionar, puesto que ítems que la constituyen, son equiparables a los síntomas de la FM. A la vista de estos trabajos no hay diferencias ni en todos los rasgos, ni respecto a todos los grupos control, lo cual debería limitar las conclusiones sobre si la FM constituye una forma dentro del espectro de trastornos afectivos.

Los rasgos de hipocondriasis y el aumento en los porcentajes de ansiedad y depresión en estos pacientes también han llevado a relacionar esta enfermedad con un proceso de somatización. Se ha sugerido que los cuadros de dolor crónico generalizado son variantes de procesos de somatización, así como, que los procesos de somatización se relacionan con nuevos casos de dolor crónico generalizado (215;216). Un reciente metaanálisis demuestra que cuatro síndromes funcionales: colon irritable, dispepsia no ulcerosa, FM y síndrome de fatiga crónica, se asocian con más frecuencia (aunque no dependen de ella) a sintomatología ansiosa y depresiva, que la observada en sujetos normales o en pacientes con enfermedades similares de conocida patología orgánica (217).

Como vemos, los resultados sobre el origen de los trastornos psicológicos y/o psiquiátricos no son concluyentes. Uno de los problemas que observamos es que la metodología de ellos es distinta; respecto a la muestra, no pueden ser equivalentes personas con FM de centros primarios, terciarios o la práctica privada y compararlos con población general, o no valorar sistemáticamente el tiempo de evolución del proceso o los tratamientos previos. Aunque en nuestra exposición mencionamos los parámetros principales de valoración,

muchos tienen múltiples instrumentos de valoración psicométricos que ayudan a la obtención de los resultados finales.

Otro trabajo que da idea de la variación entre los estudios que buscan la relación entre enfermedad psiquiátrica y FM es el realizado por Aaron et al. (218). Estos autores compararon pacientes con FM atendidos en un centro terciario con un grupo de controles sanos y con otro grupo de sujetos extraídos de la población general que, aunque padecían dolores musculares no habían acudido en los 10 años anteriores a ningún médico y en los que se cumplían criterios de FM, denominándolos grupo de FM-no pacientes. Los instrumentos utilizados fueron una escala de severidad de la fatiga, una escala de depresión (CES-D: Epidemiological Studies Depression Scale), una escala de ansiedad (TAI: Trait Anxiety Inventory) y una DIS modificada (versión autoadministrada computerizada). Los resultados revelaron una elevada incidencia de historia vital de diagnósticos psiquiátricos entre los pacientes con FM ($p=0,002$) respecto a los otros dos grupos. Del mismo modo, la respuesta en las medidas de ansiedad y depresión mostró diferencias significativas entre el grupo de FM y los otros dos grupos: FM-no pacientes y sanos (aunque los no-pacientes presentaron mayores niveles de ansiedad que los sanos). Sin embargo, es interesante observar que, si el estudio estadístico se controla por el umbral doloroso y la escala de fatiga, las diferencias en trastornos psiquiátricos entre ambos grupos de FM (pacientes y no-pacientes) se eliminan. Los autores concluyeron que los trastornos psiquiátricos en FM están asociados con el grupo que busca cuidados médicos, pero que los síntomas psicológicos sí se correspondían con la severidad de la sintomatología. Esta afirmación tampoco encuentra un consenso absoluto entre los investigadores.

Wolfe (219) describió que el número de puntos dolorosos era un buen *predictor* del distrés psicológico en estos pacientes. Otros autores discrepan de esta afirmación, al encontrar que los pacientes, con

depresión o sin ella, no diferían al comparar las variables de número de puntos dolorosos y la sensibilidad de estos a la presión digital (220). El trabajo se realizó con una muestra de 81 pacientes con FM, remitidos de un centro de tratamiento multidisciplinar de dolor, de los cuales el 48% tenían diagnóstico de trastorno depresivo, según los criterios del DSM-IV. Sugieren que los síntomas depresivos podrían deberse a una respuesta psicofisiológica anormal a estresores cotidianos, es decir, a problemas en los procesos de regulación del estrés. Dos variables que discriminaron a los pacientes depresivos en este estudio fueron el nivel económico y el de actividad física de los sujetos, aspectos en los que sería interesante profundizar. Los porcentajes de depresión en este estudio se encuentran en el rango de prevalencia de otras condiciones médicas que entrañan dolor crónico (221).

También se han realizado estudios poblacionales para valorar la diferencia de depresión y ansiedad entre pacientes con FM y grupos con dolor crónico sin criterios de la misma, siendo los resultados contradictorios. En el trabajo de White et al. (222) se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos en depresión y ansiedad, mientras que en el trabajo de Birnie et al. (223), de características semejantes en la estructura, estas diferencias no aparecían, aunque hay que señalar que los criterios diagnósticos utilizados en este trabajo fueron los de Yunnus (23).

En resumen, en todo el trabajo de investigación realizado en esta área encontramos que el razonamiento sobre la influencia de los trastornos psiquiátricos se desarrolla en un continuo en la literatura. En un extremo tendríamos aquellos que opinan que la FM es una forma de trastorno afectivo, donde determinados síntomas somáticos son más destacados. En el otro extremo estarían los autores que concluyen que dichos trastornos pueden explicarse en el mismo contexto que en el resto de las patologías con dolor crónico, en las

que el trastorno afectivo es secundario al dolor e incapacidad mantenida (7;224;225;225;226;226-228).

A la vista de las revisiones, no se pueden extraer resultados concluyentes. Aunque se ha comprobado una mayor prevalencia de sintomatología psiquiátrica en FM respecto a los controles sanos, también existe una asociación reconocida de la misma con el dolor crónico en la que la FM podría enmarcarse.

8.2 ESTRÉS, RASGOS DE LA PERSONALIDAD Y FIBROMIALGIA

8.2.1 Estrés

Otra variable psicológica estudiada en la FM es la percepción del estrés. El estrés se ha conceptualizado como estímulo, como respuesta y como proceso transaccional. La definición más común de estrés adoptada por los psicólogos en el pasado, ha sido que se trata de un estímulo cuya manifestación dependerá de la valoración primaria que el sujeto hace del mismo y en la que influyen directamente su personalidad y su carácter. Dicha respuesta se considerara como irrelevante, benigna o amenazante, y será esta última valoración la que originaría una respuesta de estrés en el individuo. Desde esta postura se han propuesto taxonomías de estímulos estresantes que hacen referencia a situaciones que se consideran capaces de provocar estrés. Una segunda tendencia en psicología define el estrés en términos de respuesta, lo que hace referencia al concepto de ansiedad y engloba los cambios fisiológicos cognitivos como motores de un organismo o individuo expuesto a una situación amenazante. La tendencia psicología actual considera al estrés como un proceso transaccional. Tal y como defiende Lazarus y Folkman el estrés psicológico es “una relación particular entre el individuo y su entorno, que es evaluado por éste como amenazante o

desbordante de sus recursos y que pone en peligro su bienestar”; ahí entra el concepto de individualidad al vivir determinadas situaciones (229).

En FM la mayoría de los trabajos valoran el estrés como estímulo. Ahles y cols (211) encontraron que el grupo de FM puntuó más alto que los controles sanos en una escala de estrés por acontecimientos vitales. Dailey et al. (230) comparan 28 pacientes afectos de FM con un grupo control constituido por 28 pacientes de Artritis Reumatoide, obteniendo diferencias en la mayor percepción de estrés cotidiano producido por pequeños disgustos. Este resultado coincide con el de Uveges et al. (231) en cuanto al mayor número de estresores diarios referido por un grupo de FM comparado con otro de AR, así como a su percepción de mayor gravedad de los mismos. Hazlett y Haynes (232) y Aaron et al. (233) coinciden en demostrar la correlación, en un grupo de FM, entre el haber padecido un acontecimiento que origine estrés con el aumento de la sintomatología de la enfermedad. No resultan sorprendentes estos hallazgos en una enfermedad como la FM: el curso impredecible del dolor, su presencia continuada y persistente, la falta de un tratamiento curativo específico, el escaso reconocimiento a nivel socio-familiar como enfermedad y las limitaciones físicas y psicosociales, son fuentes potenciales de situaciones estresantes, a las que el sujeto tiene que hacer frente para adaptarse a su enfermedad.

Aquí entraría el concepto de afrontamiento como modulador en los procesos de adaptación al dolor crónico. Este concepto, siguiendo con la valoración psicológica del estrés, surge de una valoración secundaria de la situación por parte del individuo y hace referencia al conjunto de recursos físicos, psicológicos y sociales de los que dispone el individuo para hacer frente a las demandas adaptativas del medio.

En el concepto que hemos comentado de estrés como proceso, la relación del individuo con su entorno va a depender tanto de sus características temperamentales como de los comportamientos aprendidos. Así, un área que ofrece la posibilidad de una mayor comprensión de la relación entre los factores psicológicos y la FM es el estudio de las variables perceptuales y cognitivas del individuo que juegan un papel relevante en la adaptación a acontecimientos vitales y que entra en el estudio de la personalidad.

8.2.2 Rasgos de la personalidad

El deseo de comprender y clasificar mejor el comportamiento humano ha llevado al desarrollo de distintos modelos teóricos de personalidad basados en una red de dimensiones de la misma (234). Los modelos más importantes son los de Eysenck, Zuckerman y Cloninger (235-237).

El modelo de Cloninger es el más reciente y es el que hemos aplicado en esta Tesis por lo que se describe a continuación.

Cloninger propuso un modelo biosocial de la personalidad basado en un patrón de respuesta de adaptación frente a la novedad, el peligro o el castigo y la recompensa. Mediante el desarrollo de un auto cuestionario denominado el “Cuestionario tridimensional de la personalidad” (TPQ), se pudo cuantificar las variaciones individuales de comportamiento atendiendo a cada una de las tres dimensiones hipotetizadas de la personalidad: búsqueda de novedades (*novelty seeking*, NS), evitación de daño (*harm avoidance*, HA) y dependencia de gratificación (*reward dependence*, RD).

- La dimensión **NS** (búsqueda de novedades) se conceptúa como una disposición hacia la *activación o iniciación de conductas* como, por ejemplo, frecuente actividad exploratoria frente a las novedades, toma de decisiones impulsiva, extravagancia ante la

posibilidad de gratificación, genio rápido y evitación activa de la frustración.

- La dimensión **HA** (evitación de daño) se ve como una inclinación hacia la *inhibición o cese de conductas*, como por ejemplo, presencia de preocupaciones pesimistas en anticipación a problemas futuros, conductas de evitación pasivas por miedo ante la incertidumbre o timidez frente a los desconocidos, ansiedad y fatigabilidad rápida.

- La dimensión **RD** (dependencia de gratificación) se entiende como una disposición hacia el *mantenimiento o continuación de conductas ya en marcha*, y se manifiesta como sentimentalismo, afinidad social, y dependencia de la aprobación de los otros.

El cuadro 3 describe las diferentes subescalas mencionadas más arriba, en las que se muestra cada rasgo de la personalidad estudiado enfrentado a su opuesto:

Cuadro 3. Escalas del TPQ

<p>Subescalas de “Novelty Seeking” (NS, <i>búsqueda de novedades</i>)</p> <p>NSa Explorador (vs. rígido)</p> <p>NSb Desordenado (vs. disciplinado)</p> <p>NSc Excitable / Inconstante (vs. estoico / leal)</p> <p>NSd Impulsivo (vs. reflexivo)</p> <p>NSe Dramático / Hablador (vs. lacónico / oyente)</p> <p>NSf Extravagante (vs. comedido)</p> <p>Escalas compuestas de NS:</p> <p>NS1 Excitabilidad exploratoria (vs. rigidez estóica): NSa + NSc</p> <p>NS2 Impulsividad (vs. reflexión): NSd</p> <p>NS3 Extravagancia (vs. reserva): NSb + NSe + NSf</p> <p>Total NS: NS1 + NS2 + NS3</p> <p>Escalas de “Harm Avoidance” (HA, <i>evitación de daño</i>)</p> <p>HA1 Preocupación anticipatoria y pesimismo (vs. Optimismo, desinhibido)</p> <p>HA2 Tensión ante la incertidumbre o el peligro físico (vs. confianza)</p> <p>HA3 Timidez con los desconocidos (vs. gregarismo)</p> <p>HA4 Fatigabilidad y astenia (vs. vigor)</p> <p>Total HA: HA1 + HA2 + HA3 + HA4</p> <p>Escalas de “Reward Dependence” (RD, <i>dependencia de gratificación</i>)</p> <p>RD1 Sensibilidad social (vs. insensibilidad)</p> <p>RD2 Persistencia (vs. irresolución)</p> <p>Total RD: RD1 + RD2</p>
--

Las dimensiones NS, HA y RD son medidas de temperamento. Expresan las diferencias individuales existentes en torno al aprendizaje asociativo como respuesta frente a las novedades, el peligro o el castigo, y la recompensa. Estas diferencias se han observado en la primera infancia y son moderadamente predictivas de la conducta durante la adolescencia y la edad adulta (238).

El concepto de temperamento se refiere a las respuestas de tipo automático que se producen ante la percepción de estímulos y que, presumiblemente, reflejan tendencias heredables en el procesamiento de la información por el sistema de memoria perceptual. Los factores temperamentales pueden modificarse por cambios subjetivos en el significado que le damos a los estímulos ante los que reaccionamos. Estos cambios están determinados por nuestro autoconcepto de identidad, que es lo que se conoce como *carácter*. El carácter tiene que ver, por tanto, con la respuesta ante estímulos de tipo conceptual (información consciente representada como palabras, imágenes o símbolos con un significado específico) (239). Del ajuste del temperamento y el carácter surge el comportamiento humano ante estímulos, lo que llamamos la personalidad del sujeto.

Las puntuaciones en las distintas escalas de TPQ pueden expresar el predominio de unos rasgos de personalidad u otros al ser comparados con una población normativa (240). Estas dimensiones de la personalidad muestran un buen grado de acuerdo con los datos proporcionados por la entrevista personal y por informadores próximos al sujeto estudiado (241)

Según propone Cloninger, estas dimensiones (NS, HA y RD) son heredables, genéticamente independientes entre sí y mediadas biológicamente por los neurotransmisores dopamina, serotonina y norepinefrina, respectivamente (237).

La relación positiva entre la actividad serotoninérgica y la dimensión HA, con la que se relaciona, ha sido comprobada en estudios utilizando población sana (242) y pacientes deprimidos (243). En un reciente trabajo también ha observado la asociación de pacientes con FM y puntuaciones elevadas en HA (130).

Las dimensiones de la personalidad han sido estudiadas también en relación con el fenómeno DIE. Petrie et al. (146) encontraron una correlación entre el patrón aumentador y bajas puntuaciones en la escala de extroversión, utilizando el Maudsley Personality Inventory. Varios autores han encontrado puntuaciones elevadas en los trazados de la personalidad que recogen las características de ausencia de inhibición, impulsividad y búsqueda de novedades, genéricamente llamados “orientados a la acción” (conceptos relacionados entre si y que pueden considerarse equivalentes en las distintas escalas) y el patrón aumentador en los potenciales evocados (151;152;244). Este patrón orientado a la acción corresponde en el TPQ a la dimensión búsqueda de novedades, habiéndose descrito una correlación positiva entre la misma y el anteriormente mencionado patrón aumentador en sujetos sanos (244). Sin embargo, la posible relación entre un patrón aumentador y trazados de la personalidad no está definida, especialmente si consideramos que las correlaciones descritas en los trabajos mencionados, aunque estadísticamente significativas, son generalmente modestas y que los estudios referidos no son estrictamente comparables en los métodos aplicados.

OBJETIVOS

En la Introducción se ha descrito la complejidad para el estudio de una patología sindrómica como la FM, cuya etiología es todavía mal conocida. Las líneas de investigación actuales convergen en hallazgos que implican al Sistema Nervioso Central y, más concretamente, a los sistemas de neuromodulación nociceptiva, como origen de esta enfermedad.

Por otra parte, los trastornos psicológicos que se presentan asociados a esta patología, añaden confusión y complejidad a su estudio, siendo actualmente motivo de debate.

La ausencia de pruebas complementarias que apoyen el diagnóstico implica, en muchos casos, problemas de valoración en el ámbito médico-legal.

En base a las afirmaciones previas, los **Objetivos** que se plantean son:

- Tipificar la alteración de la neuromodulación mediante la utilización de una técnica neurofisiológica: dependencia del estímulo en Potenciales Evocados Auditivos.
- Determinar el patrón bioquímico de la serotonina plaquetar.
- Valorar la importancia de trastornos depresivos y del sueño en la evolución del proceso y su relación con la gravedad.
- Evaluar la posible utilidad, en esta patología, de instrumentos que valoran las dimensiones de la personalidad desde su substrato biológico (TPQ).
- Relacionar los hallazgos neurobiológicos de modulación central de los estímulos con los trastornos psicopatológicos y la clínica de la FM.

- Establecer la posibilidad de aportar elementos diagnósticos que ayuden a establecer criterios más objetivos de valoración de la FM tanto en el aspecto clínico como médico-legal.

Nuestra hipótesis de trabajo se centró en los siguientes aspectos:

1. Si en la FM existe una alteración del sistema de amortiguación de las señales de tipo sensorial que llegan al encéfalo, se podrá objetivar por la presencia de un patrón aumentador en el fenómeno de dependencia de la intensidad del estímulo (DIE) y por el patrón bioquímico correspondiente.
2. Si existen cambios en el modelo biosocial de la personalidad de Cloninger, se podrá valorar su correlación con los déficits de neurotransmisores postulados en la FM.
3. Los PEA, los cambios de la personalidad, los parámetros clínicos y biológicos recogidos, podrán tener una correlación con la gravedad del proceso.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. PROTOCOLO DE LA INVESTIGACIÓN

Se planteó un trabajo prospectivo en pacientes diagnosticados de FM según los criterios de la ACR y se compararon los resultados con una población control.

La participación de los pacientes en el estudio fue voluntaria e informada. A todos los participantes se les proporcionó una explicación por escrito de los objetivos de la investigación y de las condiciones en que se debían de realizar las diferentes pruebas, así como teléfonos de contacto donde poder aclarar cualquier tipo de duda. Los participantes debían manifestar por escrito su conformidad con lo presentado en estas instrucciones (245). La investigación se realizó en el Hospital Universitario “La Fe” de Valencia en la Sección de Potenciales Evocados del Servicio de Neurofisiología Clínica y en la Unidad del Dolor. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del hospital.

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES Y CONTROLES

Los pacientes procedían de la Asociación Valenciana de afectados de FM (AVAFI) y de los Servicios de Reumatología del Hospital La Fe y del Hospital Valencia al Mar. A los pacientes de los centros hospitalarios fue su Reumatólogo quien les informó de la existencia del estudio. Con la Asociación de FM se conectó mediante una entrevista directa con la presidenta de la misma, explicándole el objetivo del estudio y su metodología, con la finalidad de que, en una reunión de la Asociación, lo presentase a los asociados y que aquellos dispuestos a participar lo comunicasen a la presidenta; con ello se generó una lista que nos fue proporcionada.

Después de un primer contacto telefónico con aquellos interesados en participar, se concertaba una cita en la Unidad del Dolor de La Fe. Se ponía en su conocimiento la metodología del estudio de modo más explícito y se les informaba de la necesidad de prescindir durante los tres días previos a la realización de los estudios neurofisiológicos y analíticos de la medicación que recibían, puesto que al actuar sobre el Sistema Nervioso Central podría alterar el resultado de las pruebas. Se les permitía en el periodo de lavado previo a la realización de las pruebas, la toma de Paracetamol. Se confirmaba que cumplían los criterios de FM y que no padeciesen enfermedad reumatológica inflamatoria o trastorno psiquiátrico establecido.

Se realizó el estudio en 31 pacientes. En todos ellos se llevó a cabo una valoración clínica del proceso de FM, con el objeto de comprobar que se cumplían los criterios diagnósticos de la ACR. Se realizó un estudio de laboratorio de la serotonina plaquetar, un estudio de potenciales evocados y una valoración psicopatológica.

La población de controles sanos procede, mayoritariamente, de una Asociación de amas de casa y de conocidos del ámbito del grupo de trabajo. La edad y sexo se seleccionó para obtener un grupo pareado, en estas características, con el grupo de FM. Se comprobó en este grupo control, mediante entrevista personal, la inexistencia de antecedentes psiquiátricos y la ausencia de la sintomatología propia de la enfermedad a estudio. Las pruebas realizadas y la metodología empleada fue la misma que para el grupo de pacientes, excepto en el apartado de valoración clínica, en el que a los controles sólo se les realizó la exploración mediante el algómetro de seis PT; de este modo su negatividad descartaba la existencia de los criterios de diagnóstico de FM de la ACR. En todos los casos se recogieron los datos de edad, sexo, antecedentes personales y tipo de trabajo. A todos los participantes, muestra y control, se les informó del compromiso de confidencialidad con respecto a los datos obtenidos.

3. DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA EMPLEADA

3.1 VALORACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME

Los pacientes fueron valorados en la Unidad del Dolor, tras comprobar los criterios de inclusión:

- Diagnóstico de FM según criterios de la ACR.
- Ausencia de patología que interfiera en los resultados.
- Obtención del consentimiento firmado del paciente.

Se recogieron los datos siguiendo un cuestionario establecido. Cuadro 4.

El **nivel académico** lo clasificamos en:

- Analfabeto.
- Estudios primarios, bachiller o equivalente.
- Estudios universitarios.

Respecto a la **situación laboral** se clasificó:

- Activo laboralmente en un trabajo que requiriese fuerza física o el mantenimiento de bipedestación muy prolongada.
- Activo laboralmente en un trabajo sedentario.
- Situación de invalidez o incapacidad laboral transitoria (en cuyo caso agregamos la información del tipo de trabajo).
- Jubilado.

- Ama de casa.
- En paro.

En el **modo de inicio** se valoraba si el comienzo de los síntomas se había producido de un modo espontáneo o si el paciente lo relacionaba directamente con un accidente, traumatismo o periodo de estrés emocional importante.

Se clasificaron los **tratamientos** según grupos terapéuticos:

1. Ninguno
2. Analgésicos menores o AINES (Antinflamatorios no esteróideos)
3. Opioides menores + AINES
4. Opioides mayores
5. Ansiolíticos, Antidepresivos o SRSI (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).
6. Analgésicos menores + Ansiolíticos, Antidepresivos o SRSI.
7. Analgésicos opioides + Ansiolíticos, Antidepresivos o SRSI.

Cuadro 4. Hoja de recogida de datos

NOMBRE, APELLIDOS

TLF:

FECHA ACTUAL: FECHA NACIMIENTO:

NIVEL ACADEMICO: SITUACION LABORAL:

ANTECEDENTES PERSONALES:

MODO DE INICIO: TIEMPO DE EVOLUCION:

REGIÓN DE DOLOR:

**Tiene relación con la menstruación: si, no // estados
anímicos: si, no // periodos estacionales: si, no**

¿Fuma? si, no ¿Cuántos cigarrillos al día?

¿Toma café o té? si, no ¿Cuánto al día?

TRATAMIENTOS PRESCRITOS CON ANTERIORIDAD:

Motivo de los cambios:

TRATAMIENTO ACTUAL:

SATISFACCION CON EL TTO: excelente, buena, regular, mala.

¿REALIZA ALGÚN TIPO DE EJERCICIO AERÓBICO? si, no.
Grado de satisfacción con el mismo: excelente, bueno regular, malo.

EVA ESTADO GENERAL: EVA DE FATIGA:

EVA DESPERTAR: EVA DOLOR:

PUNTOS SENSIBLES:

OCCIPUCIO	D:	I:	DELTOIDES	D:	I:
CERVICAL	D:	I:	TRAPECIO	D:	I:
SUPRAESPINO	D:	I:	2ª COSTILLA	D:	I:
EPICÓNDILO	D:	I:	GLUTEO	D:	I:
TROCÁNTER	D:	I:	RODILLA	D:	I:

Con el objeto de valorar la **satisfacción personal con el tratamiento** se les pedía que la clasificasen en: excelente, buena, regular o mala. Esta misma valoración la utilizamos para ver la satisfacción con la realización de ejercicio aeróbico en aquellos pacientes que de modo habitual practicaban alguno.

La **Escala Visual Analógica (EVA)** se utilizó para valorar distintos síntomas. Esta escala, utilizada desde los años veinte del pasado siglo, valora de modo muy sencillo la sintomatología subjetiva difícil de medir.

La EVA consiste en una línea de 10 centímetros con dos extremos según el síntoma explorado (ej: para el dolor sería desde “nada de dolor” hasta “el dolor más intenso imaginable”), en la que el sujeto ha de marcar el lugar en el que se situaría su estado clínico; posteriormente se mide para ver la puntuación dada. Se ha comprobado positivamente la correlación de este instrumento con otras escalas más complejas altamente validadas (246).

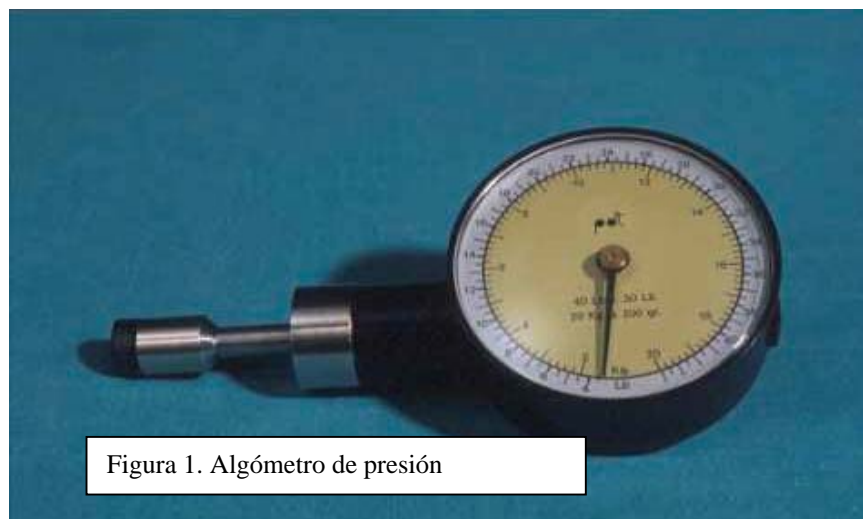
Valoramos mediante la EVA:

- Fatiga: valorando en el punto de partida si la sensación de cansancio, que sentía en un esfuerzo, la consideraba proporcional a la intensidad del mismo (0) y, en el extremo opuesto, si se sentía siempre fatigado, independientemente de la actividad que realizase (10).
- Sueño: considerando como “normal” levantarse con la sensación de que el descanso ha sido reparador del cansancio acumulado (0) y en el lado opuesto la sensación de levantarse tan cansado como se acostó (10).
- Estado general: explicando el concepto de “estar bien”, como la sensación de bienestar global físico y psíquico (0) y en el otro extremo la sensación de *discomfort* por la afectación que sobre ese “estar bien” supone la enfermedad que padece (10).

- Dolor: un extremo era no tener nada de dolor (0) y el opuesto padecer el dolor más intenso imaginable (10).

La valoración de los 18 puntos que el Colegio Americano de Reumatología considera como diagnóstico, desde 1990, fue llevada a cabo mediante un algómetro de presión (247).

El algómetro consiste en un aparato que mide la presión que realizamos sobre una superficie de 1 cm. Ejerce una presión en una escala de 1 a 10 Kgr/cm, estando calibrado de 200 en 200 gramos. Al paciente se le enseñaba el aparato y su funcionamiento, indicándole que, con una cadencia lenta, se le iba a explorar sobre determinados puntos y que en el momento que sintiese dolor, debía comunicarlo y el explorador interrumpiría la presión inmediatamente. El sistema está validado para la exploración clínica de los puntos sensibles y se considera normal la presencia de dolor a partir de ≥ 4 Kg. Se considera diagnóstico, si la tolerancia es inferior a 4 Kg. en 11 de los 18 puntos establecidos.



Al finalizar la evaluación se realizaba, si era necesaria, una pauta de retirada de los fármacos que interfiriesen en la realización de las

pruebas, permitiendo que tomase paracetamol. Finalmente se citaba al paciente para llevarlas a cabo en un plazo de siete a diez días.

3.2 NIVELES HEMÁTICOS DE SEROTONINA

El paciente acudía a las 8,30 de la mañana al laboratorio. Como condición previa, el sujeto explorado debía haber descansado en condiciones normales la noche anterior y tenía que acudir en ayunas desde las 12 de la noche y sin haber fumado desde una hora antes. El objeto de estas limitaciones era evitar la presencia de triptófano (aminoácido precursor de la serotonina, presente en numerosos alimentos) para poder obtener los niveles plaquetares de serotonina y los PEA en condiciones neuroquímicas basales. La indicación respecto al tabaco también pretendía evitar la presencia de sustancias extrañas al metabolismo basal del cerebro.

Muestras: Se recogen 7 mililitros de sangre en un tubo siliconizado que contiene EDTA (15% p/v); a continuación se mezcla y se coloca en hielo para su transporte al laboratorio. Se centrifuga a 100 g durante 20 minutos a 4° centígrados (C) para obtener plasma rico en plaquetas (PRP) y se efectúa su recuento en un citómetro de flujo Systemx SF3000 de Roche Diagnostics; los resultados se expresarán en nanogramos/10⁸ plaquetas.

El plasma pobre en plaquetas (PPP) se obtiene centrifugando a 6.000 gramos durante 20 minutos a 4° C; los resultados se expresarán en nanogramos/mililitro.

Las muestras RPP y PPP se almacenan a -20°C.

El Método está basado en la técnica desarrollada por Picard (248) y se utiliza un equipo comercial “Kit HPLC serotonina chromsystems n°-cat3000”. A las muestras de PPP y PRP diluidas en 1/10 de suero

fisiológico, se les añade estándar interno (N-metilserotonina) y reactivo precipitante. Se centrifuga y el sobrenadante se utiliza para el análisis. Se ha empleado un cromatógrafo HPLC Hitachi constituido por una bomba (Intelligent pump 1-6200^a), un muestreador (Intelligent autosampler AS-4000^a) y un integrador (Chromato integrador D-2500). El detector electroquímico es el Chromsystems n° cat4100 y la columna analítica utilizada es de fase inversa (125 por 4mm) (Chromsystems n°cat4100).

Las condiciones de trabajo han sido las siguientes: volumen de inyección 20 microlitros, elución isocrática con flujo de 0,8 mililitros/minuto y potencial en el detector de 450mV. Las especificaciones del método son las siguientes: linealidad y límite de detección 1-1000 nanogramos/mililitro, precisión intraensayo 3%, precisión interensayo 4%, recuperación >85%.

La técnica se normalizó con muestras de 41 individuos sanos (21 mujeres y 20 hombres), no encontrando diferencias significativas entre sexos. Los valores normales obtenidos son: para el PRP $48 \pm 19 \text{ ng}/10^8$ plaquetas y para el PPP $6 \pm 4 \text{ ng/ml}$. Estos resultados son semejantes a los obtenidos por Picard y Kema (248;249).

3.3- METODOLOGÍA PARA LA OBTENCIÓN DE POTENCIALES EVOCADOS

Tras la extracción, el paciente acudía al Servicio de Neurofisiología y se procedía a la realización de los PEA. Los registros se obtenían con el sujeto explorado sentado cómodamente en una silla, en una habitación casi a oscuras. Este momento del estudio comprendía tres partes:

1. Realización de una audiometría previa al estudio de PE para comprobar si el nivel de audición del sujeto explorado era correcto.
2. Estimulación auditiva en cinco series de intensidad creciente (60, 70, 80, 90 y 105 dB) para obtener el PEA N1P2.
3. Al sujeto explorado se le indicaba que iba a escuchar una serie de sonidos procedentes de los auriculares y que no debía hacer nada en particular más que estar relajado durante la prueba, que se repetiría varias veces.

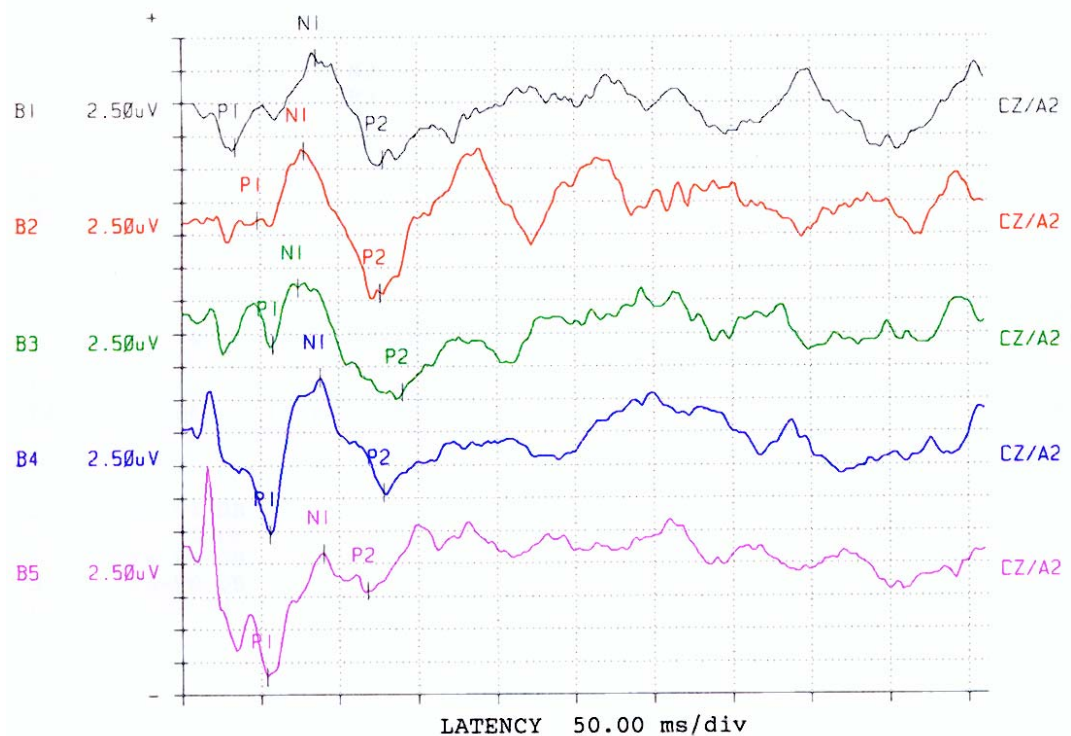
Se recogieron los PEA de cada serie en dos canales, correspondiendo el primero de ellos a la derivación Cz-A2 (vértex con referencia al lóbulo de la oreja derecha) y el segundo a Cz-A1 (oreja izquierda). La interamplitud del PEA N1P2 (medida en μV) fue el parámetro estudiado. El complejo N1P2 fue registrado de manera global, ya que nuestro equipo no dispone de un programa de análisis del origen de los dipolos.

El cuadro 5 resume las condiciones técnicas del registro y en la siguiente página se muestra un ejemplo gráfico del mismo.

Cuadro 5: Condiciones técnicas del registro del PEA N1P2

Equipo: Bio-logic Systems Corp. EP Program 4.0 (1990)
Montaje: Cz con referencia a A1 y A2
Condiciones de estimulación: Estimulación en cuatro series a 60, 70, 80 y 90 dB
SPL: binaural simultánea con un tono alternante (rarefacción-condensación) de 1000 Hz (30 mseg de duración, 10 mseg de ascenso y caída)
Intervalo entre series consecutivas: ≤ 20 seg
Frecuencia de estimulación: 0'7 estímulos/seg
Nº de estímulos promediados: 80 para cada intensidad
Banda pasante: HFF = 75 Hz, LFF = 3 Hz

Ejemplo de registro.



3.4 CUMPLIMENTACIÓN DE LOS CUESTIONARIOS

Los tests se entregaban en soporte de papel, en la cita de la exploración clínica del paciente, explicando el modo de cumplimentarlos antes de las pruebas exploratorias de ese día, con el ánimo de que no estuviese cansado en el momento de recibir la explicación. Se les indicaba que debían hacerlo durante los días siguientes, proporcionándoles el teléfono del investigador principal, por si les originaba alguna duda. Los tests se recogían a la siguiente semana, cuando los pacientes acudían al hospital para la realización de la analítica y los PEA.

3.4.1 Inventario de depresión de Beck (BDI)

El Inventario de depresión de Beck (BDI) es un instrumento de 21 ítems que evalúa un amplio espectro de síntomas depresivos (250) (Anexo 4). Aunque se diseñó con la idea de que no estuviese ligado a ninguna teoría en particular, el BDI se caracteriza por cubrir más síntomas cognitivos que otros instrumentos de valoración. Cada ítem está compuesto por cuatro alternativas, ordenadas de menor a mayor gravedad (de 0 a 3 puntos) y la tarea del sujeto es elegir aquella frase que se aproxime más a cómo se ha sentido en la última semana. El rango de puntuación de BDI es de 0-63 y los puntos de corte utilizados son: ausencia de depresión de 0-9, depresión leve 10-15, depresión moderada 16-19, depresión moderada-severa 20-29 y depresión severa 30-63 (251). Es importante señalar que el BDI, como la mayoría de los instrumentos de valoración de síntomas, simplemente ofrece una aproximación cuantitativa, nunca diagnóstica, de los síntomas depresivos.

3.4.2 Cuestionario Tridimensional de la Personalidad (TPQ)

El Cuestionario Tridimensional de la Personalidad (TPQ) es un cuestionario tipo auto-test constituido por cien aseveraciones, con relación a las cuales la persona que contesta debe señalar si está de acuerdo (V) o no (F) con lo que expresan por “verdadero” y “falso”, con sus opiniones y sentimientos (Anexo 5). Cuantifica las variaciones individuales de comportamiento atendiendo a cada una de las dimensiones de la personalidad hipotizadas por Cloninger: Búsqueda de Novedades (*novelty seeking*, NS), Evitación de Daño (*harm avoidance*, HA) y Dependencia de Gratificación (*reward dependence* RD).

3.4.3 Subescala del sueño del MMPI

El test del sueño comprende diez ítems del MMPI, que hacen referencia a las etapas del sueño y sus alteraciones (253).

En el cuadro 6 se identifican los ítems valorados.

Cuadro 6. Subescala del sueño del MMPI.

Area de valoración	Items
Inicio	<p>(1) Casi todas las noches me voy a dormir sin pensamientos o ideas que me causen molestia.</p> <p>(2) Algunas veces me excito tanto que me cuesta dormirme.</p>
Mantenimiento	<p>(1) Me despierto fácilmente con el ruido.</p> <p>(2) Mi sueño es sobresaltado e intranquilo.</p>
Resultados	<p>(1) Me despierto fresco y descansado casi todas las mañanas.</p>
Sonambulismo	<p>(1) Me han dicho que camino cuando estoy dormido/a.</p>
Pesadillas	<p>(1) Tengo pesadillas alguna que otra noche.</p>
Patrón de inversión en el sueño	<p>(1) Puedo dormir de día pero no de noche.</p>
Trastornos del ciclo del sueño	<p>(1) He tenido periodos durante los cuales perdí el sueño a causa de las preocupaciones.</p> <p>(2) He tenido periodos en que me sentía tan lleno de energía, que por días el dormir no me parecía necesario.</p>

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos fueron procesados mediante el programa SPSS V8. Se estimaron las medias y las medidas de dispersión para ambos grupos y, para corregir la dispersión de los valores y controlar la estabilidad de las medias, se utilizó la media geométrica.

La significación estadística de las diferencias fue estimada mediante tests paramétricos, dada la normalidad de las poblaciones; como medida de asociación se utilizó la regresión lineal y la regresión múltiple ajustada para las variables continuas del estudio. La linealidad de las determinaciones vinculadas al tiempo de evolución se estimó mediante el test de Levene.

RESULTADOS

1. EMPAREJAMIENTO

Se han evaluado 31 pacientes afectados de FM y 29 controles en los que se comprobó la ausencia de la enfermedad a estudio. Con el objetivo de comprobar el emparejamiento de la muestra en las variables edad y sexo se expone en la tabla 1 el análisis descriptivo de dichas características.

Tabla 1. Edad y sexo de la muestra.

Grupo	Nº de casos	Sexo	Media de edad	Desviación Estandar	Rango	Media Geométrica
Paciente	31	29M/2H	45.84	8.87	29-66	44.99
Control	29	27M/2H	46.03	8.31	28-65	44.30

2. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA MUESTRA

La tabla 2 recoge el **nivel de estudio** de la muestra, habiendo realizado la clasificación en analfabeto, estudios primarios, bachiller o haber finalizado estudios universitarios. Observamos diferencias en los grupos de Estudios Primarios y Universitarios, a expensas de un mayor nivel académico en el grupo control.

Tabla 2 Nivel de estudios.

Grupo	Nº de casos	Analfabeto		E. Primarios		<i>Bachiller</i>		Universitarios	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Pacientes	31	0	0%	18	58.06%	6	19.35%	7	22.58%
Controles	29	0	0%	9	31.03%	8	27.58%	18	41.37%

La tabla 8 muestra las **características laborales** de la muestra. Establecimos, en la recogida de datos, la división de los sujetos que estaban en activo laboralmente en dos grupos en función de si el tipo de trabajo que realizaban era manual o no. El resto de los grupos son amas de casa y sujetos que estaban en situación de Incapacidad Laboral, bien fuera transitoria (ILT) o permanente (ILP). No hemos encontrado en nuestra muestra sujetos que estuviesen en paro.

De los 7 pacientes con incapacidad laboral, el trabajo que estaban realizando previamente a dicha situación era trabajo no manual en 4 y manual en los 3 restantes.

Tabla 3. Ocupación laboral.

Grupo	Nº de casos	Trabajo no Manual		Trab. Manual		Ama de casa		ILT		ILP	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Pacientes	31	10	32.25%	3	9.67%	11	35.48%	4	12.9%	3	9.67%
Controles	29	16	55.17%	3	10.34%	10	34.48%	0	0%	0	0%

En la tabla 4 se expone el **tiempo de evolución** de la enfermedad, expresado en meses, en los 31 pacientes de nuestra muestra. Observamos que el rango es elevado, 234 meses, con un tiempo mínimo de evolución de 6 meses y uno máximo de 240, lo cual nos llevó a establecer grupos por intervalos de evolución como se recoge en la tabla 5. La representación se observa en el histograma de la gráfica 1.

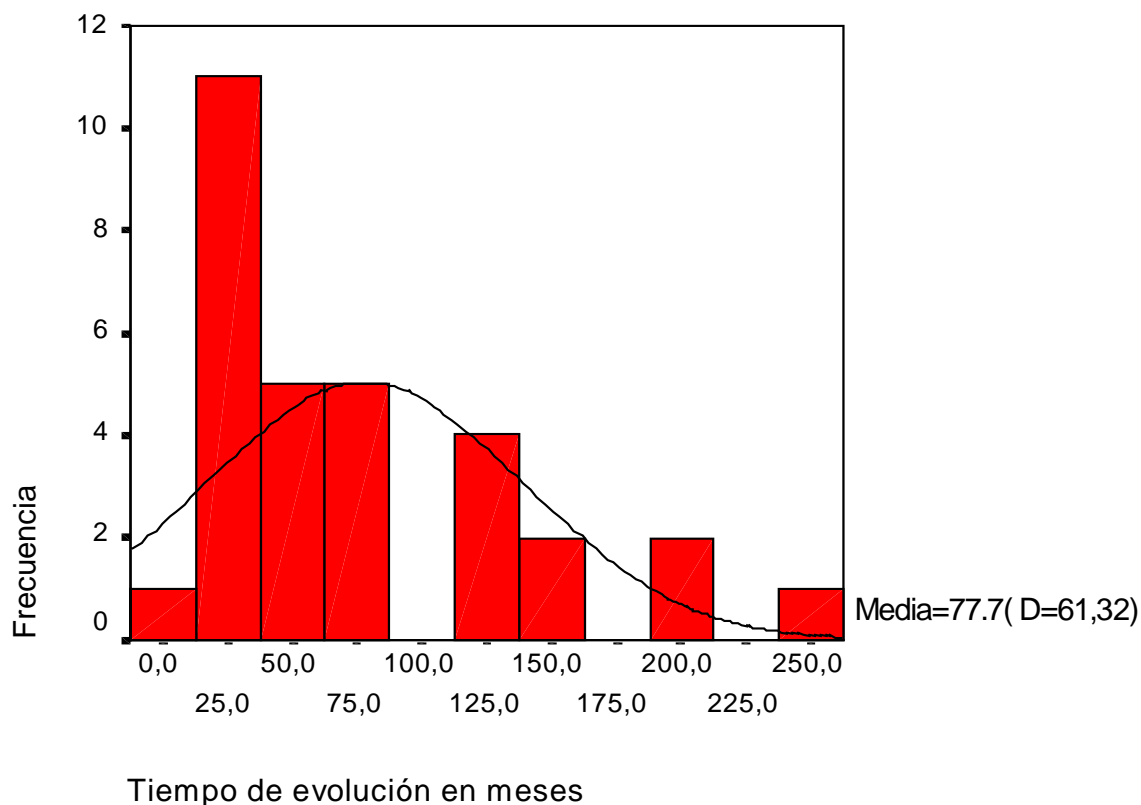
Tabla 4. Tiempo de evolución de la enfermedad.

Grupo	Número	Media	Mediana	Moda	Desviación estándar	Rango	Mínimo	Máximo
Pacientes	31	77.74	60.00	24	61.32	234	6	240

Tabla 5. Intervalos de evolución

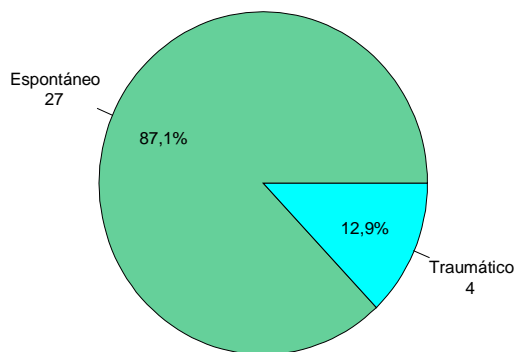
Intervalos de evolución	Pacientes	Porcentaje
<2 años	8	25.8
2-4 años	6	19.4
4-6 años	6	19.4
6-8años	5	16.1
>8 años	6	19.4

Gráfico 1. Tiempo de evolución en meses.



El **modo de inicio** de la enfermedad fue referido como *espontáneo* por 27 pacientes (87,1%), mientras que cuatro lo relacionaban con un evento *traumático* (12,9%), como queda representado en la gráfica 2.

Gráfica 2. Modo de inicio de la Enfermedad



3. ANALISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO

3.1 RESULTADOS DE LA EXPLORACIÓN CON EL ALGÓMETRO

Como ya indicamos la exploración de los TP en el grupo de pacientes se realizó en los 18 puntos que recoge la ACR y en los deltoides, como puntos control. En el grupo control, la medición se realizó de modo sistemático en los seis puntos superiores de los indicados para el diagnóstico y también en el deltoides, como puntos control. Así, ante un resultado de tolerancia superior a cuatro se eliminaba la posibilidad de cumplir criterio diagnóstico de FM y nos ofrecía una evaluación de la diferencia entre ambos grupos respecto al umbral doloroso a la presión.

3.1.1 Exploración del deltoides.

En la tabla 6 se exponen los resultados obtenidos de la exploración del deltoides derecho (D) e izquierdo (I), en ambos grupos de la muestra. Esta exploración se realizó para valorar el umbral doloroso en una zona no diagnóstica, con el objetivo de observar si su alteración se extendía más allá de los puntos recogidos por la ACR y tenía o no la misma intensidad. Se obtuvo la media, desviación estándar, rango y media geométrica, observando unas diferencias entre ambos grupos, que deben considerarse muy estables porque, a pesar de eliminar los valores extremos al utilizar la media geométrica, permanecen las diferencias.

Tabla 6. Valoración mediante algómetro del deltoides.

Grupo		Deltoides D	Deltoides I
Paciente	Media	3.50	3.50
	Desv. Estándar	0.95	0.96
	Rango	2-7	1.5-7
	Media Geométrica	3.41	3.38
Control	Media	7.67	7.72
	Desv. Estándar	1.37	1.30
	Rango	5.5-10	5.8-10
	Media Geométrica	7.55	7.62
	Significación	p<0001	p<0001

3.1.2 Exploración de los puntos diagnósticos de la Fibromialgia

La tabla 7 recoge los resultados de la valoración, mediante algómetro, de los ocho puntos superiores incluidos en los dieciocho que la ACR establece como diagnósticos de FM. Fueron recogidos en controles y pacientes. La exploración se realizó en ambos hemisferios, derecho (D) e izquierdo (I). El umbral doloroso en dichos puntos de una fuerza superior a 4kgr/cm² descarta el diagnóstico de FM en el grupo control. Los puntos explorados fueron: Occipucio (Ocp), Cervical (Crv), Trapecio (Trp) y Supraespinoso (Spr).

Observamos unas medias semejantes dentro de cada grupo sin diferencias entre ambos hemicuerpos. Sí hay una diferencia significativa entre ambos grupos, lo que los define como paciente o control.

La Tabla 8 contiene los valores del resto de los puntos diagnósticos establecidos por la ACR. Fueron explorados en el grupo de los pacientes, con el objetivo de observar si existían diferencias respecto a los puntos según su ubicuidad. Los puntos son: Costilla (Cs), Epicondilo (Ep), Glúteo (Glt), Trocánter (Trc), y Rodilla (Rd). Observamos que existe una mayor tolerancia en los puntos por debajo de la cintura.

Tabla 7. Resultados de la exploración mediante algómetro.

Grupo		Ocp. D	Ocp. I	Crv. D	Crv. I	Trp. D	Trp. I	Spr. D	Spr. I
Paciente	Media	2.46	2.38	2.10	2.04	2.89	2.87	2.50	2.87
	Desv.Estandar	0.76	0.6	0.67	0.55	0.85	0.83	0.74	0.69
	Rango	0.5-3.8	1-3.5	0-3	1-3	0.5-4.5	1-4.3	0.5-3.8	1-5
	Media Geometrica	2.31	2.30	0	1.96	2.64	2.72	2.32	2.78
Control	Media	5.64	5.56	5.01	5.05	6.71	6.82	6.46	6.38
	Desv.Estandar	0.98	0.98	0.82	0.85	1.29	1.52	1.27	1.38
	Rango	3.9-7.7	4-7.9	4-6.5	3.7-6.7	4.5-10	4.7-10	4.5-9	4.7-9.5
	Media Geometrica	5.56	5.48	4.94	4.98	6.59	6.67	6.34	6.2
	Significación	p<0001	p<0001	p<0001	p<0001	p<0001	p<0001	p<0001	p<0001

Tabla 8. Resultados de la exploración mediante algómetro.

Grupo		Cs. D	Cs. I	Ep. D	Ep. I	Glt. D	Glt. I	Trc. D	Trc. I	Rd. D	Rd. I
Paciente	Media	2.21	2.29	2.82	3.05	3.31	3.28	3.24	3.30	2.90	3.1
	Desv. Estándar	0.74	0.76	0.87	0.84	0.70	0.71	0.80	0.59	0.76	0.63
	Rango	0.5-3.5	0.5-3.3	1.5-4.2	1-5	2-4.9	1.3-4.7	1.8-5	2-4.8	1.7-5	2-5
	Media Geométrica	2.05	2.13	2.68	2.92	3.24	3.1	3.14	3.25	2.80	3.04

3.2 ESCALAS ANALÓGICAS VISUALES (EVA)

Mediante este instrumento valoramos cuatro variables clínicas: dolor, fatiga, estado general y despertar, en el total de la muestra de pacientes (n=31).

La tabla 9 recoge los resultados de dicho instrumento de medida que, aunque subjetivo en la interpretación, es ampliamente utilizado en la literatura medica y la práctica clínica. Es interesante observar los amplios rangos en cada una de las variables.

Tabla 9. Valores de la Escala Analógica Visual en estado general, fatiga, despertar y dolor.

EVA	Media	Desviación Estándar	Rango	Media Geométrica
Estado general	6.86	1.9	3.5-10	6.59
Fatiga	7.05	1.63	2.7-10	6.83
Despertar	7.95	2.44	0-10	
Dolor	6.02	1.77	2-10	5.74

3.3 OTRAS VARIABLES.

Recogemos en este epígrafe los resultado de las variables recogidas en la valoración de los pacientes mediante entrevista estructurada referido al ejercicio aeróbico e influencia de factores externos como clima, menstruación y estados de ánimo.

De nuestra muestra, 18 pacientes (58,06%) refirieron haber realizado algún tipo de ejercicio aeróbico de modo regular valorándose la satisfacción con el mismo como excelente en 3 (16,6%), buena en 12 (66.6%) y mala en 3 (16,6%).

La sensación de que la sintomatología empeoraba por factores como el tiempo, la menstruación y los estados de ánimo decaídos resultó positiva en una proporción del 67,7%, 51,6% y 61,2% respectivamente.

3.4 RESULTADOS DEL TEST DE SEROTONINA

Los resultados de los niveles plaquetares de serotonina se recogen en la tabla 10. El nivel de serotonina plaquetar es una medida periférica de serotonina. Nuestra muestra, en esta prueba, es pequeña y el rango de valores muy amplio tanto en controles como en pacientes, no pudiendo observar diferencias de comportamiento entre ambos grupos.

Tabla 10. Resultados de los niveles plaquetares de serotonina. NS: no significativo.

Grupo	Nº de casos	Media	Desviación Estándar	Rango	Media Geométrica	Significación
Paciente	22	68,30	28.22	23.6-151.8	63.24	NS
Control	24	65.89	24.07	23.8-132.5	61.53	

3.5 RESULTADOS DE LA VALORACIÓN PSICOLÓGICA

3.5.1 Cuestionario para la depresión de Beck (BDI)

Se muestran, en la Tabla 11, los resultados de la puntuación global en ambos grupos de sujetos de nuestra muestra al aplicar el Cuestionario para la depresión de Beck (BDI). Dicho instrumento explora la sintomatología depresiva. La repercusión que tienen los estados de ánimo sobre la expresividad de la clínica es una discusión abierta en esta patología. Observamos, en la puntuación global, una diferencia con significación estadística: la media en los sujetos con FM es de 12,61, lo que correspondería, según los puntos de corte que establece este instrumento, a una depresión leve, con una desviación estándar de 5,26, que implicaría mayor gravedad en un sector de los pacientes. Para observar mejor el resultado de la aplicación de esta prueba, cuyo rango de puntuación es amplio, valoramos los resultados en función de los puntos de corte establecidos en la misma, con el objeto de clasificar la gravedad de la alteración estudiada. Así, el rango de puntuación del BDI es de 0 a 63, con los siguientes puntos de corte: ausencia de depresión de 0-9, depresión ligera 10-15, depresión moderada 16-23, depresión grave 24-63 (251). La tabla 12 y la gráfica 3 muestran nuestros resultados en función de estos puntos de corte. Esto nos permite observar la ausencia de puntuaciones del grado considerado como alteración severa, estando la mayoría de las pacientes con FM afectos de un grado de depresión leve.

Con el objeto de valorar la influencia de la cronicidad del proceso en el estado de ánimo, analizamos los resultados del BDI en función de los intervalos de evolución del proceso. Los resultados se muestran en la tabla 13, donde se observa como, a mayor tiempo transcurrido desde el diagnóstico a la realización de la valoración, las pacientes tienen unas puntuaciones más elevadas, lo que equivale a una mayor

afectación de los síntomas depresivos. El análisis de la tendencia observada de un crecimiento lineal de las medias asociadas al tiempo de evolución, se corroboró con la aplicación del tests de linealidad de Levene, que muestra un grado de significación con una $p < 0.001$ (gráfica 4). Esto indicaría que la depresión, en nuestro grupo de pacientes, tiene relación con la cronicidad del proceso.

Tabla 11. Resultados del BDI Comparación entre el grupo FM y control.

Grupo	Número de casos	Media	Desviación Estándar	Media Geométrica	Significación
Paciente	28	12.61	5.26	11.56	p<0,001
Control	29	3.41	4.07	0	

Tabla 12. Resultados del BDI en función de los puntos de corte. Comparación entre el grupo FM y Control.

	Fibromialgia	Controles
Normal 0-9	8	26
Depresión Leve 10-15	12	3
Depresión Moderada 15-19	5	0
Depresión Moderada-severa 20-29	3	0
Depresión severa 30-63	0	0

Gráfico 3: Resultados del BDI en función de los puntos de corte. Comparación entre el grupo FM y Control.

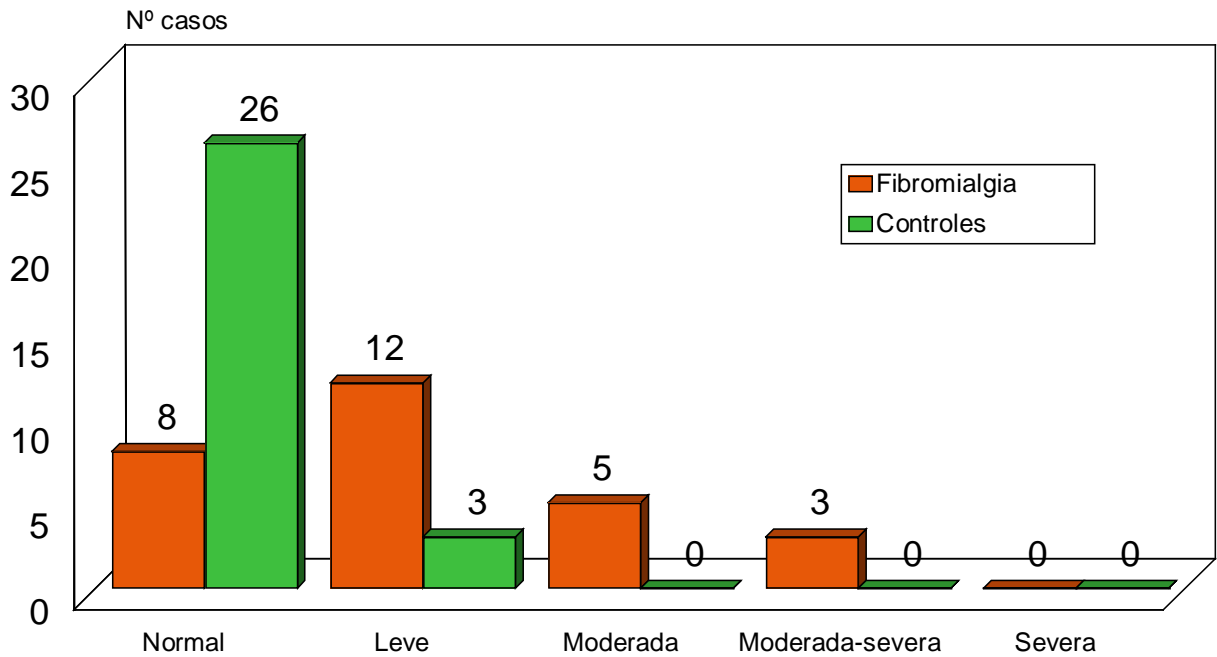


Gráfico 4. Resultados del BDI en función del tiempo de evolución. Test de linealidad de Levenne; $p < 0.001$

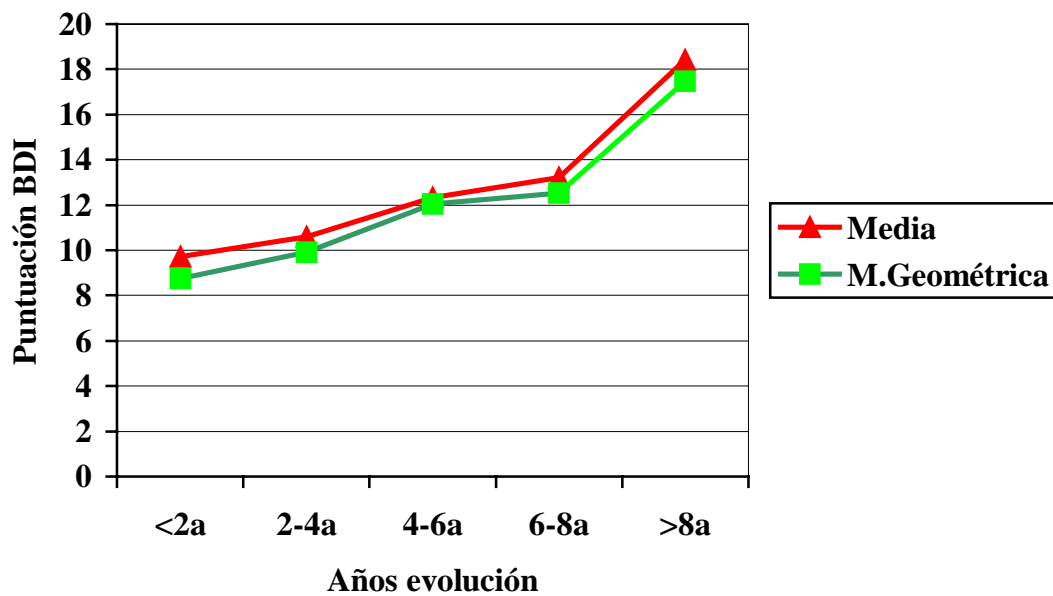


Tabla 13. Resultados del BDI en función del tiempo de evolución en el grupo FM.

Intervalos de evolución	Número de casos	Media	Desviación Estándar.	Media Geométrica
<2 años	7	9.71	4.68	8.75
2-4 años	5	10.60	4.83	9,91
4-6 años	6	12,33	2,88	12,04
6-8 años	5	13,20	4,66	12,54
>8 años	5	18,40	6,02	17,47

3.5.2 Resultados del test TPQ.

La Tabla 14 nos muestra los resultados obtenidos mediante la exploración de la personalidad con el test TPQ. Contiene las escalas de TPQ, que fueron descritas en el Cuadro 3 y en el texto acompañante. La utilización del test tridimensional de la personalidad de Cloninger ofrece la posibilidad de estudiar dimensiones de temperamento, descritas como heredables y relacionadas con neurotransmisores.

La dimensión evitación de daño (HA) es la única del modelo tridimensional de la personalidad (NS, HA, RD) que muestra valores significativamente diferentes entre ambos grupos, siendo estos mucho mayores en el grupo FM que en el control ($p < 0,0001$). Fatigabilidad *vs* vigor es el rasgo más diferenciador ($p < 0,001$), seguido de la subescala preocupación anticipatoria y pesimismo *vs*. optimismo desinhibido (< 0.05). Las dimensiones NS y RD, no muestran diferencias en ninguna de sus subescalas. Es interesante recordar que la escala en la que encontramos las diferencias es la relacionada con el neurotransmisor serotonina.

Tabla 14. Subescalas de TPQ (rasgos de la personalidad); comparación entre el grupo FM y control. NS: no significativo.

Subescalas TPQ		Fibromialgia	Control	Significación
Explorador	NSa	2.74 ± 1.37	3.37 ± 1.39	NS
Desordenado	NSb	2.58 ± 1.48	2.19 ± 1.21	NS
Excitable	NSc	2.77 ± 1.41	2.78 ± 0.85	NS
Impulsivo	NSd	2.13 ± 1.82	1.70 ± 1.54	NS
Dramático	NSe	2.13 ± 1.82	1.70 ± 1.54	NS
Extravagante	NSf	2.65 ± 1.02	2.85 ± 0.60	NS
Excitabilidad exploratoria	NS1	5.52 ± 2.41	6.15 ± 1.77	NS
Impulsividad	NS2	2.13 ± 1.82	1.74 ± 1.58	NS
Extravagancia	NS3	6.16 ± 2.50	5.81 ± 1.82	NS
Búsqueda de novedades	NS	13.81 ± 4.90	13.67 ± 3.87	NS
Preocupación anticipatoria	HA1	4.35 ± 2.42	3.07 ± 1.94	p < 0.05
Tensión ante la incertidumbre	HA2	5.90 ± 1.25	5.33 ± 1.75	NS
Timidez con los desconocidos	HA3	3.55 ± 1.57	3.07 ± 1.75	NS
Fatigabilidad	HA4	6.94 ± 1.71	3.41 ± 1.47	P<0.0001
Evitación de daño	HA	20.74 ± 4.90	14.89 ± 5.52	P<0.0001
Sensibilidad social	RD1	13.87 ± 3.10	13.0 ± 2.99	NS
Persistencia	RD2	7.94 ± 1.86	7.37 ± 1.80	NS
Dependencia de gratificación	RD	21.77 ± 3.55	20.04 ± 5.10	NS

3.5.3 Escala del sueño.

La escala del sueño, cuyos resultados se exponen en la tabla 15, contiene la valoración de las diferentes etapas del sueño en ambos grupos, pacientes de FM y controles sanos. Comprende diez ítems del MMPI, que hacen relación a las etapas del sueño y sus alteraciones (253). El contenido de los ítems valorados se identifican en el cuadro 6. Dado que el sueño es una de las principales quejas en esta patología, es preciso contar con instrumentos para su valoración.

Los resultados nos muestran diferencias entre ambos grupos, con carácter estadísticamente significativo en las etapas de inicio, mantenimiento, despertar, pesadillas y con problemas de inversión en el patrón del sueño. No se alcanzan estos valores con los problemas referidos al sonambulismo y al ciclo, con unos valores de “p” respectivamente 0.088 y 0.055, aunque cabe suponer que muestras más amplias podrían aclarar estos valores. La valoración de la puntuación global del test ofrece una t-Student de 6.243 ($p < 0.001$)

Tabla 15. Escala del sueño del MMPI. Comparación entre el grupo Fibromialgia y control.

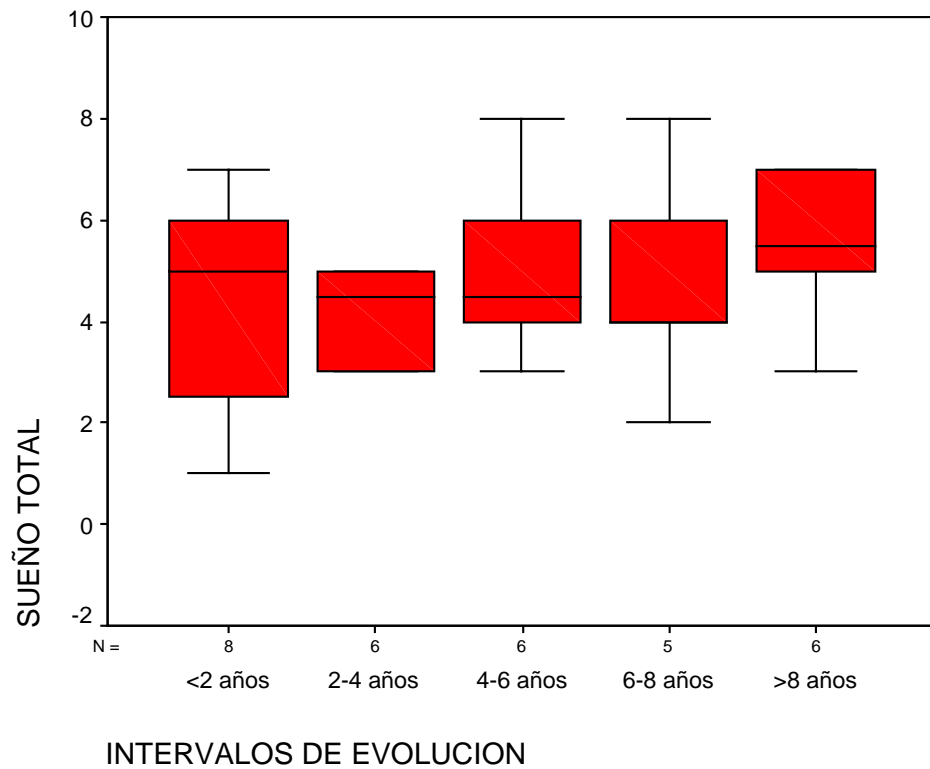
Escalas de sueño	Paciente	Control	Significación
Inicio	0.97± 0.87	0.41±0.68	p=0.009
Mantenimiento	1.42±0.76	0.48±0.51	p<0.001
Despertar	0.87±0.34	0.24±0.44	p<0.001
Sonambulismo	0.09±0.30	0±0	P=0.88
Pesadillas	0.45±0.51	0.14±0.35	p=0.07
Inversión.	0.16±0.37	0±0	P=0.024
Ciclo	0.84±0.58	0.52±0.69	p=0.055

En la tabla 16 observamos la valoración del test del sueño en función del tiempo de evolución de la enfermedad, según los cortes que establecimos.

Intervalos de evolución	Número de casos	Media	Desviación Estándar.
<2 años	8	4.38	2.26
2-4 años	6	4.33	2.94
4-6 años	6	5.00	1.79
6-8 años	5	4.80	2.28
>8 años	6	5.50	1.52

Observamos que no existen marcadas diferencias entre los distintos grupos aunque, como se observa en el gráfico 5, la evolución es hacia una mayor concentración de puntuaciones elevadas en este test cuando la enfermedad lleva más años de evolución.

Gráfico 5 Diagrama de cajas. Resultados del test del sueño en función de la evolución del proceso.



3.6. Resultados de los Potenciales Evocados

En la Introducción se propusieron dos medidas como expresión del fenómeno dependencia de la intensidad del estímulo: la amplitud media del PEA y la pendiente de la función $PEA = f(I)$.

La tabla 17 recoge la amplitud media del PEA N1P2 para cada una de las cinco intensidades de estimulación y las diferencias que existen entre ambos grupos. Se ha estudiado la derivación Cz-A2 en ambos grupos. Se puede observar que las amplitudes medias del grupo de FM son siempre mayores que las del grupo control y que, en el caso de la estimulación de mayor rango, es cuando se observa la máxima diferencia, estadísticamente significativa con una $p=0.003$ (gráfico 6). Es interesante observar como el incremento de la amplitud del complejo N1P2 dentro de cada grupo al ir utilizando intensidades crecientes de estimulación, es semejante en las tres primeras intensidades. La tendencia diferenciadora se inicia en la intensidad 90 dB, en donde el grupo control presenta un bloqueo de la respuesta, que es más manifiesto al aplicar la intensidad de 105dB, mientras que en el grupo de pacientes con FM se sigue aumentando la amplitud. Esta tendencia se refleja también en la pendiente de la curva de ambos grupos (gráfica 7), con una diferencia estadística de una $p=0.027$.

Tabla 17. Amplitud media del PEA N1P2 (μV) para cada una de las cinco intensidades de estimulación. NS: no significativo

Intensidades	Fibromialgia	Control	<i>t</i> Student
60 dB	8.92 \pm 2.52	7.75 \pm 2.64	NS
70 dB	9.72 \pm 3.73	8.73 \pm 3.08	NS
80 dB	10.42 \pm 3.64	9.23 \pm 3.1	NS
90 dB	11.37 \pm 4.40	9.82 \pm 3.29	NS
105dB	11.55 \pm 5.36	7.82 \pm 3.47	P=0.003

Gráfico 6. Gráfico de las amplitudes medias del PEA en controles y pacientes

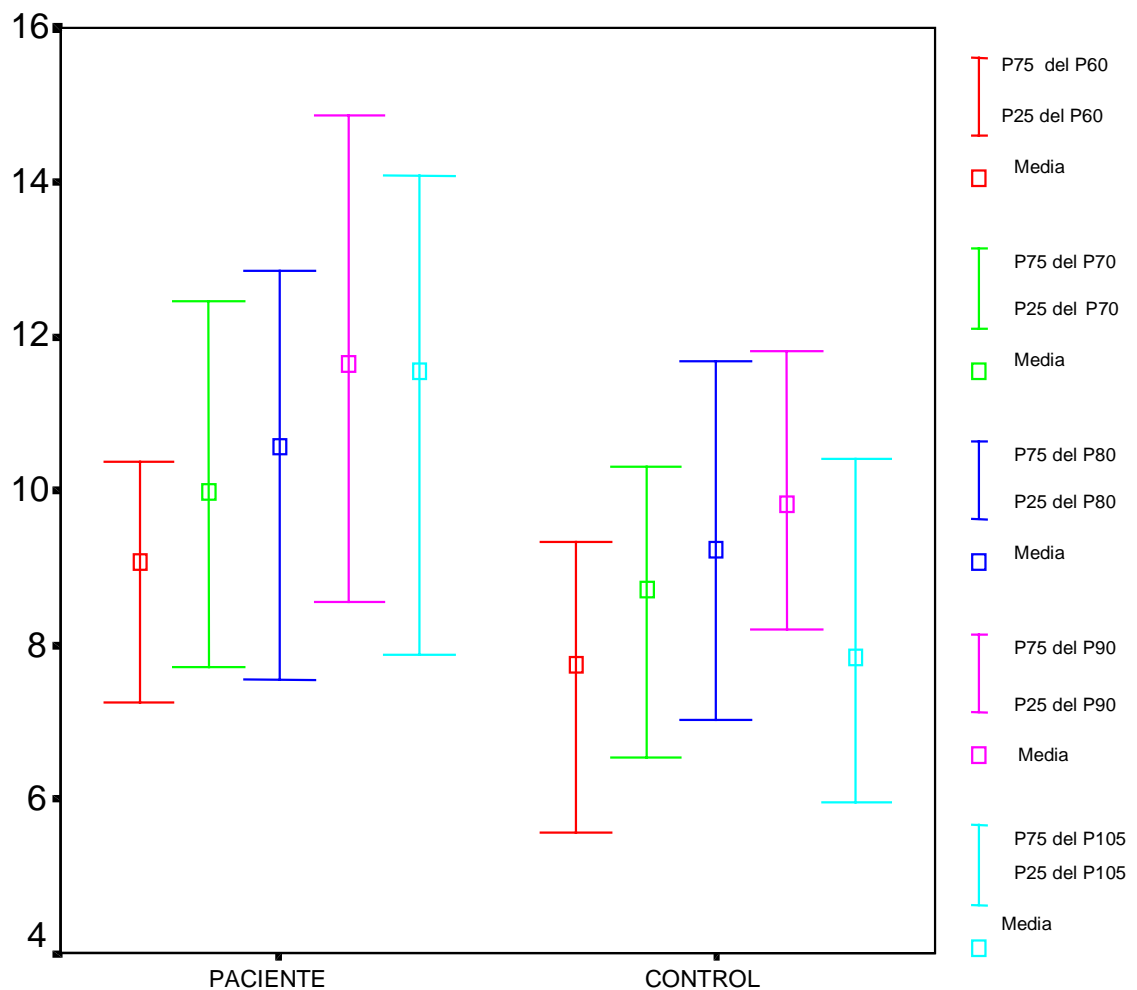
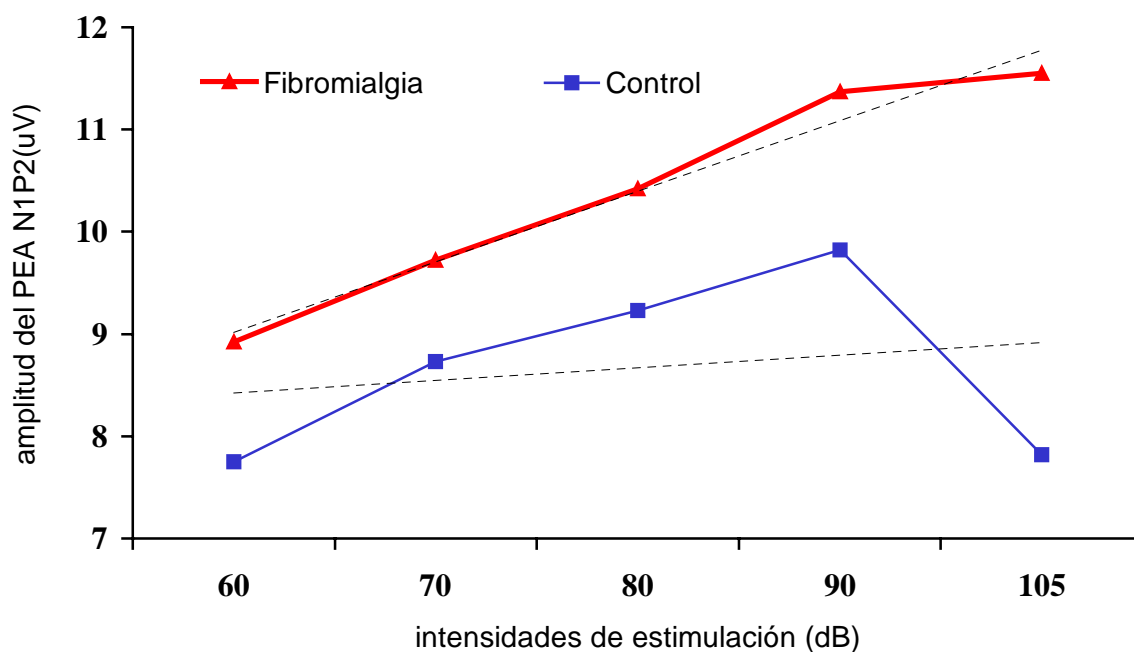


Gráfico 7: Pendiente de la función del PEA en controles y pacientes.



4 CORRELACIONES ENTRE LAS VARIABLES

Dado que el objetivo es relacionar un déficit de regulación de los estímulos en el ámbito del sistema nervioso central con una posible alteración en la serotonina, hemos estudiado la posible **correlación entre la amplitud del potencial auditivo a 105 (P105)**, en el cual observamos que se establecía diferencia entre ambos grupos a estudio, **con los valores del TPQ en la escala de evitación del daño (THA)**, dato que, como explicamos, se relaciona con el neurotransmisor serotonina. Observamos que el valor de la **correlación simple** entre el P105 y la THA es de 0,1350, siendo la correlación respecto a la constante estimada de $-0,35$ para la P105 y de $-0,84$ para la THA. Desde la perspectiva de una correlación y de identidad de signos

exploramos el comportamiento de ambas variables respecto a los criterios de clasificación cualitativa de los sujetos, ser paciente o control. El análisis de **regresión logística**, aplicado a nuestra muestra permite comprobar que las variables en la ecuación aportan un valor predictivo de $-0,27$ para la THA y de $-0,16$ para el P105, con una significación en ambos casos de $p < 0,001$. La Odd Ratio estimada para la asociación entre ambas variables fue de $6,234$ (IC 95% = $1,954-19,89$). La r^2 de Cox es de $0,313$ y su valor predictivo de $0,5594$ (χ^2 de $21,009$, para dos grados de libertad, y con una $p < 0,0001$). En términos de correlación, permite afirmar que la constante predictiva de ambas pruebas respecto de ser paciente alcanza el 36% en la P105 y el 85% en la HA. El valor predictivo independiente de cada prueba es de $R_{P105} = -0.1621$ y $R_{HA} = -0.2752$. La mejoría introducida por ambas pruebas combinadas sugiere la combinación de ambas.

La **correlación entre los valores del BDI con los valores del TPQ en la escala de evitación del daño y con la escala del sueño del MMPI** sí resultó significativa con una $p < 0,001$ en ambas y un coeficiente de correlación “r” de Pearson de $0,57$ y $0,55$, respectivamente.

La correlación entre los valores del test del sueño y la puntuación del umbral doloroso, mediante algómetro, resultó significativa en el grupo total, controles y pacientes con una $p < 0,001$ y un coeficiente de correlación “r” de Pearson de $-0,641$. Cuando el estudio se efectúa de forma separada en controles y pacientes no se demuestra dicha correlación.

DISCUSIÓN

Los resultados en la prueba de **Potenciales Evocados** nos muestran la existencia de una mayor dependencia de la intensidad del estímulo de los potenciales evocados en el grupo de pacientes con FM que en el grupo control. Hemos podido constatar la diferencia entre ambos grupos a estudio tanto en la media de las amplitudes como en la pendiente. La medida de las amplitudes en el grupo de pacientes con FM son siempre mayores que en el grupo control, adquiriendo una significación estadística en la estimulación de mayor intensidad, lo cual confirma la presencia de un patrón aumentador en estos sujetos. La medida de la pendiente demuestra la capacidad de amortiguar los estímulos en el SNC en el grupo control, mientras que en el grupo de estudio de FM no se produce este descenso. Estas desigualdades expresan que **existe una diferencia entre ambos grupos en la capacidad de regulación de los estímulos auditivos a nivel cortical**. El hecho de que el grupo de pacientes con FM se comporte como dependiente de la intensidad del estímulo, o aumentador, refleja una disfunción del sistema inhibitorio cortical. El fenómeno de Dependencia de la intensidad del estímulo estudia una respuesta cortical probablemente regulada por las monoaminas, en especial la serotonina. La serotonina puede actuar como depresor o facilitador de la actividad neuronal cortical, según factores dependientes del estado de vigilia-sueño-alerta o el tipo de receptor 5-HT implicado. Esta doble función ha llevado a concluir que la serotonina posee un papel modulador de la actividad cortical mediante el ajuste y control de aquellos factores que influyen en los niveles de excitabilidad neuronal, con el fin de estabilizar la actividad neuronal individual en un nivel dado (187).

En la medida de lo conocido sólo dos trabajos han estudiado el fenómeno de Dependencia de la intensidad del estímulo en esta patología. Estos estudios trabajan con potenciales somato-sensoriales mediante emisión de láser CO² en el dorso de la mano, con recogida

en vertex. En ambos estudios los resultados muestran una dependencia del estímulo constatado en el grupo FM por el aumento de las amplitudes (91;165). Cabe señalar que en el trabajo de Gibson et al. (91) se aplican exclusivamente dos estímulos de intensidad creciente, utilizando la intensidad del umbral doloroso a la emisión de láser y 1,5 sobre dicho umbral; dichas intensidades son distintas en los grupos estudio y control puesto que el umbral doloroso está disminuido en el grupo de pacientes con FM. Así, pese a que las intensidades a estímulo son inferiores en el grupo de pacientes con FM (12.5 y 18.5w) que en el grupo control (18.7w-28w), los resultados demuestran una respuesta superior en el grupo de pacientes con FM; la medición de la amplitud de la curva en ambas intensidades, permite observar una diferencia entre ambos grupos con una $p=0.007$. Como en este estudio sólo se trabaja con dos estímulos, no se ha realizado la pendiente de la función de los potenciales. La diferencia hallada en este trabajo no muestra una gran significación, lo que podría ser debido al hecho de haber trabajado con una muestra muy reducida, 10 pacientes y 10 controles y a que se aplicaron sólo dos intensidades crecientes; como ya se ha comentado, las diferencias mayores entre aumentadores y reductores se observan con altas intensidades de estimulación.

Lorenz et al. (165) aplican intensidades fijas para ambos grupos de 10, 15 y 20 w y utilizan en su metodología el análisis de los dipolos eléctricos, lo que les permite separar el complejo N1P2 en sus dos componentes, endógeno y exógeno, cuya superposición constituye el complejo N1P2. Miden la media de las amplitudes para los tres estímulos, encontrando diferencias significativas en el aumento de las amplitudes entre ambos grupos, tanto en N1($p<0.01$), dipolo tangencial que recogería el componente más perceptual del dolor o subcomponente exógeno, como en P2 ($p<0.05$), dipolo radial que corresponde al componente endógeno o cognitivo del dolor. Estos resultados son compatibles con la posibilidad de que la hiperalgesia

en la FM ocurra por una alteración en el proceso nociceptivo en ambos estadios, el sensorio-perceptual y el cognitivo. La topografía del potencial N1 (167) se genera en el cortex somatosensorial primario y secundario, áreas SI y SII, siendo interesante observar que, en este estudio, en el grupo de FM la respuesta se extiende al hemisferio ipsilateral, en contraste al grupo control donde sólo puede ser recogida en el hemisferio de la mano estimulada, donde se realiza el estímulo mediante láser, indicando este hallazgo una mayor activación nociceptiva que incluye regiones fuera del área cortical de la mano estimulada. Las investigaciones parecen indicar que las áreas SI y SII, principalmente, codifican la dimensión más perceptual o exógena del dolor (141).

En la migraña, patología que como la FM no tiene una etiopatogenia clara pero se relaciona con déficit de inervación serotoninérgica en el SNC, se han realizado dos estudios neurofisiológicos utilizando potenciales evocados auditivos (PEA) con la metodología descrita por Hegerl et al. (153) y que son concluyentes en demostrar DIE en patología migrañosa (161;166). El primer estudio incluye 35 pacientes con migraña (25 con aura y 10 sin aura) y 25 controles, a los que estimula con intensidades de 40, 50, 60 y 70 dB, utilizando la técnica de análisis de los dipolos, miden la amplitud en cada uno de los dipolos, la amplitud del complejo N1P2 y la pendiente de la curva de las amplitudes. Los resultados muestran, por una parte, una mayor estabilidad y dependencia de la intensidad del estímulo en el dipolo tangencial, en la medición del pico de amplitud del complejo. Esto correspondería a la misma medición que la realizada en nuestro estudio. Los resultados muestran un aumento de la amplitud en todos los grupos con diferencias significativas entre ellos. El cambio de amplitud de 40-70 dB es de 0.23 ± 1.39 para los controles y 1.77 ± 1.39 y 2.09 ± 1.85 en el grupo de migrañosos sin y con aura, respectivamente, mostrando diferencias en estos grupos respecto al control con una significación de $p=0.013$ y 0.008 respectivamente.

Las mayores diferencias se observan en las intensidades más altas siendo la pendiente de la curva también capaz de mostrar las diferencias en ambos grupos de migrañosos respecto al control, $p = 0.003$ y 0.0002 .

El mismo grupo de investigadores realiza un trabajo posterior con una muestra de 30 sujetos sanos, 26 pacientes con migraña y 26 con cefaleas postraumáticas, aplicando intensidades de 70, 80, 90 y 100 dB. El objetivo se centró en demostrar no sólo la relación inversa entre inervación serotoninérgica en el SNC y patología migrañosa mediante la DIE, sino en ampliar la hipótesis de trabajo entre la relación del fenómeno DIE y los trazados de personalidad (166). Los resultados confirmaron su estudio previo respecto a la DIE en pacientes migrañosos, demostrado por la pendiente de la curva de las amplitudes, con una $p=0.042$ y 0.026 respecto a controles y cefaleas postraumáticas. Así, se puede considerar, según los estudios referidos por Hegerl (145;162), que la pendiente de la curva está inversamente relacionada con la inervación serotoninérgica lo que les lleva a concluir que los hallazgos están a favor de una baja actividad serotoninérgica en el SNC en la migraña. Respecto a los trazados de la personalidad, realizan la valoración con el test de Zuckerman y encuentran diferencias significativas valoradas con una $p<0.05$ en la dimensión de neuroticismo-ansiedad elevada y una disminución en la dimensión búsqueda de novedades en pacientes migrañosos respecto a controles y cefaleas postraumáticas.

Nuestro trabajo, con una muestra superior a los estudios previos realizados en FM, y una metodología más específica para el estudio de DIE, encuentra una clara respuesta aumentadora en este grupo de pacientes respecto al grupo control. En comparación con los trabajos de Wang et al. realizados en migraña, en nuestro grupo control sí llega a observarse el descenso de la pendiente, lo que probablemente pueda ser atribuido a que utilizamos mayor intensidad en el último

estímulo. La diferencia de amplitud de la estimulación de 60 dB a 110 dB es de 2.60 en los pacientes y sólo de 0.07 en los controles. Los pacientes muestran un crecimiento de la amplitud del complejo N1P2, desde el inicio de la estimulación a 60 dB, lo que sugiere la existencia de un tono de preactivación más bajo en esta población o, lo que es igual, según la hipótesis de Hegerl, una menor actividad serotoninérgica a nivel central. La atenuación progresiva en el grupo control de las amplitudes se inicia en la estimulación de 90dB y se ve claramente en la de 110dB. Como podemos ver en la tabla 22 al estimular a 110dB este grupo reduce la amplitud igualándola casi a la inicial a 60dB; esto refleja la progresiva puesta en marcha del sistema inhibitor, que alcanzaría su máximo nivel de actividad al ser sometido a las mayores intensidades de estimulación. Así, se observa que la información procesada se caracteriza por una deficiente habituación en el grupo de pacientes con FM que si presenta el grupo control.

Los datos neurofisiológicos sugieren, por tanto, la existencia de una deficiente capacidad de regulación cortical en relación con una bajo nivel de preactivación, lo que correspondería a una baja actividad serotoninérgica en el SNC según lo descrito en la literatura.

Por otra parte, desde un punto de vista mucho más general, se puede afirmar que los resultados obtenidos ofrecen una objetiva evidencia de que los pacientes con FM tienen aumentado el procesamiento de estímulos, lo cual apoya la línea de investigación principal en la etiopatogenia de la FM que **parte de la existencia de un trastorno en la integración del estímulo doloroso a nivel del sistema nervioso central (SNC)** (98;106;135;137;254)

Los estudios realizados en FM, con el objetivo de demostrar cambios en la función de los mecanismos nociceptivos, pueden ser divididos en dos grandes grupos: **a)** los que exploran un aumento de la excitabilidad de los circuitos neuronales espinales y/o supraespinales y **b)** los que investigan una disminución en las vías descendentes inhibitorias.

En el primer mecanismo se englobarían todos los trabajos que con diferente metodología y en distintas fases del proceso han demostrado una sensibilización del sistema nervioso central. Así, encontramos trabajos que demuestran que en la FM se produce un efecto de sumación temporal o resonancia (wind-up) (255-258). La sumación temporal se ha observado en procesos de dolor crónico, especialmente de origen neuropático. Este fenómeno produce un efecto de resonancia del estímulo nociceptivo en la sinapsis del asta dorsal al mediar la sensibilización responsable de la alodinia y la hiperalgesia, pudiendo ser el inicio de una sensibilización central (259). Otros verifican mecanismos de amplificación de la sensación dolorosa en estos pacientes (91;135;165;258;260-265) o destacan la sensibilización periférica de las aferencias como el mecanismo principal (266)

En relación con el segundo mecanismo, las vías descendentes inhibitorias del dolor constituyen un sistema “defensivo” que controla de un modo tónico la entrada de estímulos dolorosos al SNC (134).

El grado de actividad de los tractos descendentes depende de la entrada de estímulos nociceptivos periféricos y de la influencia del córtex y del hipotálamo. Algunos autores postulan que estos fenómenos neurofisiológicos pueden ser valorados clínicamente mediante pruebas de contrairritación, como el denominado control inhibitorio difuso de un estímulo nocivo (DNIC) (93-95;133;267;268).

Todo lo expuesto nos resume el conocimiento actual de la fisiopatología de las vías nociceptivas en la FM. Tanto por los trabajos experimentales, como por lo expuesto en la introducción sobre las alteraciones analíticas de los neurotransmisores, se puede afirmar que **existe evidencia de una alteración en la función del sistema nociceptivo en la FM, especialmente en el SNC.**

No observamos diferencias en la comparación entre controles y pacientes en los niveles de serotonina plaquetar. Como vemos en la tabla 10 tanto los valores como la dispersión de los mismos es semejante entre ambos grupos. Russell et al. (124), con metodología semejante a la utilizada por nosotros, encuentran diferencias entre pacientes y controles tanto en el registro de serotonina en plasma rico en plaquetas como en la densidad de receptores plaquetares con elevada afinidad para la recaptación de la serotonina. Un trabajo posterior cuantifica otro receptor de semejantes características sin hallar diferencias entre controles y pacientes con FM (125). Como referíamos en la introducción la relación entre la serotonina a nivel del SNC y el periférico es incierta y su extrapolación sigue siendo empírica.

Así mismo hemos comentado en la introducción que recientemente se ha encontrado que el transportador de la serotonina está modulado por un polimorfismo genético, mostrando que las variantes homocigotas para el alelo largo se asocian con una actividad transcritora tres veces mayor. Lesch et al. (269) han descrito una asociación entre este polimorfismo y los trazados de ansiedad. Dicha asociación consiste en que los individuos homocigotos para el alelo corto presentan mayor puntuación en rasgos de neuroticismo y en trazados de ansiedad. Una de las valoraciones en este trabajo fue realizada mediante el test de Cloninger, resultando que sólo el rasgo Evitación de Daño (*harm avoidance*, HA) presentó una asociación

significativa con el polimorfismo que indica menor actividad serotoninérgica ($p=0.023$).

Dos grupos de trabajo comprueban la asociación genética entre el polimorfismo funcional en el gen transportador de la serotonina y la FM (129;130). En este hallazgo subyace la hipótesis de que las alteraciones de la serotonina se encuentren en la patofisiología de la FM y puede dar una explicación genética a la misma. Adicionalmente, Cohen et al. plantean la hipótesis de que en la FM con polimorfismo de alelo corto existirían alteraciones de la personalidad. Estos autores utilizan el test de Cloninger, el TPQ, y encuentran una asociación entre dicho genotipo y la dimensión de evitación de daño ($p=0.013$). Este hallazgo es coincidente con los resultados de Lesch et al. (269) en cuanto a la existencia de una relación entre el alelo corto del polimorfismo y trazados de ansiedad en los estudios de personalidad.

La Tabla 14 nos muestra los resultados obtenidos mediante el test TPQ de la exploración de la personalidad en nuestro trabajo. La dimensión evitación de daño (HA) es la única del modelo tridimensional de la personalidad (NS, HA, RD) que muestra valores significativamente diferentes entre ambos grupos, siendo estos mucho mayores en el grupo FM que en el control ($p<0,0001$). Fatigabilidad *vs* vigor es el rasgo más diferenciador ($p<0,001$), seguido de la subescala preocupación anticipatoria y pesimismo *vs*. optimismo desinhibido (<0.05). Las dimensiones NS y RD no muestran diferencias en ninguna de sus subescalas.

Nuestros datos muestran que el valor de la **correlación simple** entre el P105 y la HA era de 0,1350, siendo la correlación respecto a la constante estimada de $-0,35$ para la P105 y de $-0,84$ para la THA. El análisis de **regresión logística** aplicado, muestra que las variables en la ecuación aportan un valor predictivo de $-0,27$ para la THA y de $-0,16$ para el P105, con una significación en ambos casos de $p<0,001$. No obstante y dado que el objetivo de nuestro análisis era estimar las

variaciones cualitativas, la Odds Ratio estimada para la asociación entre ambas variables fue de 6,234 (IC 95%= 1,954-19,89).

La r^2 de Cox es de 0,313 y su valor predictivo de 0,5594 (χ^2 de 21,009, para dos grados de libertad y con una $p < 0.0001$). La amplitud del intervalo de confianza viene condicionada, sin duda, por la reducida muestra utilizada no obstante la elevada fuerza de la asociación (OR 6,234) y, sobre todo, el intervalo inferior (1,95) nos inducen a considerar la estabilidad de esta asociación, pese a la amplitud del intervalo.

Estos resultados muestran, en terminos estadísticos, una asociación muy consistente, entre la condición de ser paciente y los resultados del P105 y los valores del THA, que alcanzan una OR de 6,234. En términos de correlación la constante predictiva de ambas pruebas respecto de ser paciente alcanza el 36% en la P105 y el 85% en la HA. La mejoría introducida al utilizar ambas pruebas, sugiere la combinación de ambas para la clasificación de los pacientes.

Unos valores elevados en la dimensión HA del modelo biosocial de la personalidad de Cloninger supone un patrón de respuesta alterado frente a las vivencias de peligro. Una inclinación hacia la *inhibición o cese de conductas*, como por ejemplo, presencia de preocupaciones pesimistas en anticipación a problemas futuros, conductas de evitación pasivas como miedo ante la incertidumbre o timidez frente a los desconocidos, ansiedad y fatigabilidad rápida, supone que una personalidad con unos rasgos tendentes a las definiciones de estrés. La HA es la dimensión que se describe mediada por el neurotransmisor serotonina.

Nuestros hallazgos en la dimensión de la personalidad de HA, concordante con el estudio de Cohen et al., confirman que al

menos un subgrupo de los enfermos con FM podría estar más predispuesto a una mala adaptación al estrés.

El trabajo de Wang et al. (166) no encuentra asociación entre las variables de personalidad y la DIE. Sin embargo en el grupo de migraña, que tiene un comportamiento aumentador en la DIE, se observan resultados del test de Zuckerman con diferencias respecto a los otros dos grupos. Dichas diferencias presentan significación estadística con una $p < 0.05$ en la dimensión de neuroticismo-ansiedad elevada y una disminución en la búsqueda de sensaciones respecto a controles y cefaleas postraumáticas.

Katon et al. (270) publican, en un trabajo de revisión, que sintomatología orgánica sin identificar y trazados de la personalidad con elevadas puntuaciones en escalas de neuroticismo y evitación de daño se relacionan pobre habilidad para afrontar situaciones de estrés.

no se puede ser ajeno al hecho de que la FM presenta unas características que pueden conducir a vivencias estresantes.

El hecho de que esta enfermedad, a pesar de haber sido reconocida institucionalmente hace décadas, siga siendo cuestionada como entidad clínica orgánica, supone que el paciente, no siempre ajeno a este hecho, perciba que se duda de la legitimidad de su rol de enfermo. Esto, junto al curso impredecible del dolor y la falta de tratamiento curativo específico supone una fuente de vivencias estresantes. Esta situación puede conducir a una percepción de desamparo y Seligman afirma que el sentimiento de desamparo conduce a depresión. Si esa sensación de desamparo adquiere el peso que le da el tiempo, es decir, el futuro no va a mejorar o controlar la

situación, conduce a la desesperanza, un sentimiento más de depresión (229).

En el origen de los trastornos psicológicos y/o psiquiátricos los estudios en FM no ofrecen resultados concluyentes. Aunque estudios transversales han demostrado un aumento de trastornos psiquiátricos en pacientes afectos de FM (209;210), no existe consenso a la hora de explicar el papel que tienen en el proceso sindrómico de la misma. Así, se habla de posibles asociaciones de dichos trastornos con la FM:

la FM como síntoma de la depresión. No siempre los pacientes con FM presentan clínica psiquiátrica y no se puede olvidar que ambas patologías presentan síntomas comunes cognitivos, motores y fisiológicos que dan lugar a una confusión criterial en su valoración.

depresión y FM comparten alteraciones en neurotransmisores que hablan de un desarrollo común etiopatogénico

la depresión está originada por el dolor crónico. La relación de dolor crónico y trastornos ansioso-depresivos está demostrada en ambos sentidos en distintas patologías articulares; el dolor predice mayor incidencia de depresión y la depresión se asocia con el inicio de nuevos episodios de dolor articular de más de un mes de evolución (227).

De un modo intuitivo, consideramos que en una patología como la FM, en la que parece demostrado que la serotonina tiene un papel en su desarrollo o mantenimiento y que presenta un dolor crónico, no es raro que se encuentren sintomatología ansioso-depresiva.

Nos resulta interesante el trabajo realizado por Aaron et al. (218) quienes comparan pacientes con FM con un grupo de sujetos a los que realizan el diagnóstico de FM y los catalogan como FM-no pacientes, extraídos de una población con dolores musculares, que

no habían consultado médicamente por sus problemas y un grupo de controles sanos. Los resultados revelaron una elevada incidencia de historia vital de diagnósticos psiquiátricos entre los pacientes con FM ($p=0,002$) respecto a los otros dos grupos. Sin embargo, se observa que si el estudio estadístico se controla por el umbral doloroso y la escala de fatiga las diferencias en trastorno psiquiátricos entre ambos grupos de FM (pacientes y no-pacientes) se eliminan. Los autores concluyen que los trastornos psiquiátricos no están intrínsecamente relacionados con la FM, sino asociados con el grupo que tiene más clínica y solicita cuidados asistenciales. Wolfe et al. (219) objetivan que el número de puntos dolorosos es un buen predictor de los trastornos psicológicos que presentan estos pacientes. Sin embargo, esta relación de dolor con trastornos psiquiátricos, con la que coincidimos en nuestros resultados, no tiene consenso entre todos los investigadores. Okifuji et al. (220) encontraron que pacientes con depresión y sin ella no difieren en la comparación de las variables número de puntos dolorosos y sensibilidad de estos a la presión digital. Este autor explica los síntomas depresivos como un trastorno reactivo, que valora la capacidad de adaptación a la disfunción que sobre sus vidas realiza la enfermedad. Los porcentajes de depresión en este estudio (220) se encuentran en el mismo rango de prevalencia que los divulgados en otras condiciones médicas que entrañan dolor crónico (221).

En estos trabajos (218;220), se establece discrepancia en cuanto a si el dolor influye en la intensidad de la clínica depresiva; sin embargo, pese a esta discrepancia, ambos concluyen en la necesidad de realizar técnicas de afrontamiento de la enfermedad, lo que conduciría a evitar la disfunción que sobre sus vidas realiza la FM y a un mayor control de la misma de un modo autónomo. Un trabajo reciente valora el complejo sintomático de la FM desde otra perspectiva. Estudia la influencia que el dolor, la depresión y los trastornos del sueño ejercen en la intensidad de la fatiga, otro de los

síntomas claves de esta patología, encontrando en un estudio transversal de 105 pacientes que son la sintomatología depresiva y los trastornos del sueño los que mejor explican la fatiga en esta población (272). Así, se observa cómo en el halo sintomático que define la FM, se establecen múltiples relaciones. Las alteraciones del sueño y la depresión acompañarían al dolor y a la fatiga empeorando más la calidad de vida de los pacientes.

En nuestro estudio observamos una consistente relación entre depresión, dolor y trastornos del sueño. Cabe destacar que la puntuación media de BDI en nuestra muestra fue de 12,61 que correspondería, según los puntos de corte que establece este instrumento, a una depresión ligera (10-15). Solo el 1.7% de nuestra muestra tenía una puntuación del BDI de grado moderado-severa y ninguno de grado severo. Del mismo modo, constatamos un crecimiento lineal de la puntuación del BDI asociado al tiempo de evolución de la enfermedad. Esta tendencia se corroboró estadísticamente con la aplicación del tests de linealidad de Levene, que muestra un grado de significación con una $p < 0.001$. Esto indicaría que la depresión, en nuestro grupo de pacientes, tiene relación con la cronicidad del proceso. En nuestro estudio constatamos una correlación significativa con una $p < 0.001$ entre los valores del BDI y la escala de evitación del daño del TPK con un coeficiente de correlación “r” de Pearson de 0.57.

La correlación entre los valores del BDI con los valores del TPQ en la escala de evitación de daño y con la escala del sueño del MMPI resultó significativa, con una $p < 0,001$ en ambas y un coeficiente de correlación “r” de Pearson de 0,57 y 0,55 respectivamente.

La serotonina esta reconocida como un mediador químico en la modulación de la percepción dolorosa y del sueño profundo. Aunque el dolor es la queja principal de los pacientes con FM, si se les

interroga sobre el reposo nocturno, del 70 al 90% de ellos refieren trastornos del sueño (1;24;189), de ahí la importancia de valorar esta variable, así como de conocer la interacción que realiza en el curso de la enfermedad.

Las interacciones entre dolor y sueño son complejas y difíciles de estimar. Modelos experimentales, mediante estimulación dolorosa y privación selectiva del periodo de sueño lento profundo (SWS) en sujetos sanos, han objetivado una interacción entre dolor y arquitectura del sueño (196;202).

Las investigaciones en la FM respecto al sueño, inicialmente se centraron en las alteraciones en la arquitectura del mismo, recogidas mediante polisomnografía (1). A la vista de los diferentes trabajos, la fragmentación del sueño y la disminución del sueño lento profundo (SWS), por intrusión de ondas alfa en el mismo, son las dos modificaciones principales constatadas mediante esta técnica en la FM (191;192;195;273). Esto originaría aumento del número y duración de las viglias intrasueño (199). En trabajos experimentales de privación selectiva de ondas SWS en sujetos sanos, se observó, como, a nivel subjetivo, referían una dificultad en el mantenimiento del sueño que repercutía en un despertar alterado (194;274;274). Mediante un instrumento sencillo como es la subescala del sueño del MMPI en nuestra muestra hemos objetivado que las etapas más dañadas fueron el mantenimiento y el despertar ($p < 0.001$), lo que equivale a la expresión clínica de los hallazgos encontrados con polisomnografía.

Encontramos dos trabajos que como nosotros han valorado, de modo subjetivo, la calidad del sueño en esta patología (203;275). Estos autores (203) en una muestra de 50 pacientes diagnosticadas de FM, recogen la valoración subjetiva de la calidad del sueño, la intensidad del dolor y la atención al proceso doloroso. El tiempo de observación fue de un mes y se realizó mediante un pequeño ordenador manual,

un “entrevistador electrónico”, del que disponían en su propio domicilio. Las preguntas sobre la calidad de sueño se contestaban diariamente media hora antes de levantarse. Se encontró que los pacientes con menos calidad del sueño aumentaban sus puntuaciones de dolor y asimismo la relación entre una mala calidad del sueño y el aumento de la atención que el paciente presta a su proceso doloroso, independientemente de la intensidad del dolor. Agargun et al. (275) examinan en 30 pacientes con FM la asociación entre umbral doloroso y calidad del sueño. Su instrumento de valoración fue el Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI), un test de 19 items que valora del sueño su cualidad, eficiencia, duración, presencia de trastornos y disfunción diurna que origina, así como el uso de medicamentos específicos para el mismo. Encuentran una asociación entre umbral doloroso y cualidad, eficiencia y trastornos del sueño. Nuestros resultados, igual que en los trabajos referidos, demuestran una alteración en los pacientes con FM en la calidad subjetiva del sueño. Los resultados de nuestro estudio muestran diferencias en las puntuaciones medias del test del sueño entre ambos grupos, con carácter estadísticamente significativo en las etapas de inicio, mantenimiento, despertar, pesadillas y problemas de inversión en el patrón del sueño, con una t-Student global de 6.243 ($p < 0.001$). En nuestro trabajo las alteraciones del sueño se manifiestan desde el inicio de la enfermedad, no estableciéndose un empeoramiento importante en los casos más evolucionados. Por otra parte, hay que considerar que, puesto que sintomatología depresiva o exclusivamente dolor de cualquier etiología puede alterar el proceso del sueño, este empeoramiento en el tiempo debe de ser evaluado en un contexto amplio de etiologías. Respecto a la relación entre umbral doloroso y alteraciones del sueño nuestros resultados no demuestran una relación significativa en el grupo de FM. Podría atribuirse a que tanto las alteraciones del sueño como el umbral en nuestro grupo a estudio se muestran muy uniformes, con muy poca desviación

estándar, por lo que es difícil encontrar en el estudio transversal relación entre ellos; todos tienen un umbral para el dolor disminuido en semejante rango y las alteraciones del sueño también presentes con un patrón estable en el grupo de FM. Si se demuestra que las alteraciones del sueño tienen relación con el umbral doloroso con una $p < 0.001$ al valorar el grupo total a estudio.

Parece comprobada la hipótesis de que un sueño no reparador acompaña a esta patología, pudiendo contribuir a un aumento de la percepción dolorosa, así como, a dificultar la utilización de estrategias cognitivas.

Como síntesis se podría afirmar que en la valoración de los pacientes con FM, desde el inicio de su proceso, se debería realizar la exploración clínica apoyada en test psicológicos y neurofisiológicos. Esto ayudaría a caracterizar con más precisión a estos pacientes, pudiendo contribuir a su clasificación en subgrupos. En el ámbito asistencial permitiría un enfoque psicosocial más individualizado y específico. En el aspecto de valoración del daño corporal, la incorporación de protocolos con instrumentos objetivos facilitaría la resolución de la problemática médico legal en esta patología.

CONCLUSIONES

1. Existen diferencias entre el grupo de pacientes con FM y el grupo control en la capacidad de regulación de los estímulos auditivos a nivel cortical. Estas diferencias se han interpretado, como una **deficiente capacidad de regulación cortical de los estímulos auditivos en la FM** en relación con un bajo nivel de preactivación del sistema inhibitor, lo que correspondería a una **baja actividad serotoninérgica central**.
2. No se han encontrado diferencias en los niveles de serotonina plaquetar entre ambos grupos.
3. Se ha comprobado que la **sintomatología depresiva acompaña a la evolución** de la enfermedad y podría estar en relación con una mala adaptación a la misma. No se puede afirmar, en base a este estudio, que la FM sea una enfermedad psiquiátrica.
4. Las alteraciones del sueño se manifiestan desde el inicio de la enfermedad y pueden contribuir al agravamiento de la misma. Estas son fácilmente valorables mediante el cuestionario del sueño del MMPI.
5. La presencia de unos valores elevados en la dimensión evitación de daño, en nuestro grupo de pacientes con FM, demuestra que al menos un subgrupo de estos pacientes estaría más **predispuesto a una mala adaptación al estrés**.
6. La **correlación existente entre valores elevados de la amplitud del potencial y la dimensión evitación de daño del TPQ** en el grupo de pacientes con FM es muy consistente, con alto valor predictivo de ser paciente. Este hallazgo sugiere la conveniencia de la utilización conjunta de **ambas**

pruebas como instrumentos de valoración de pacientes con FM.

7. La caracterización de los pacientes con pruebas complementarias objetivas y reproducibles, potenciales evocados auditivos y test psicológicos, podría suponer una ayuda útil en la resolución de los problemas médico-legales que se plantean en la FM. En el ámbito asistencial, podría permitir un enfoque terapéutico psicosocial más individualizado y específico.
8. El diagnóstico de la FM es clínico. Se necesitan más estudios para determinar si los instrumentos de valoración referidos pueden contribuir a perfilar mejor el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975; 37(4):341-351.
- (2) Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis* 1977; 28(1):928-931.
- (3) Hench PK. Nonarticular rheumatism. Twenty second rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum* 1976; 19(suppl):1081-1089.
- (4) Solomon DH, Liang MH. Fibromyalgia: scourge of humankind or bane of a rheumatologist's existence? [editorial; comment]. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9):1553-1555.
- (5) Wolfe F. The fibromyalgia problem [editorial]. *J Rheumatol* 1997; 24(7):1247-1249.
- (6) Asbring P, Narvanen AL. Ideal versus reality: Physicians perspectives on patients with chronic fatigue syndrome (CFS) and fibromyalgia. *Soc Sci Med* 2004; Augst;57(4):711-720.
- (7) Ramos Garcia J. Fibromialgia ¿La histeria en el capitalismo de ficción? *Revista de la Asociacion Española de Neuropsiquiatria* 2004; 89:115-128.
- (8) Hadler NM. Fibromyalgia: La Maladie est Morte. Vive le Malade! [editorial] [see comments]. *J Rheumatol* 1997; 24(7):1250-1251.
- (9) Duro JC. Fibromyalgia and disability [letter; comment]. *J Rheumatol* 1997; 24(1):229-1.
- (10) Russell IJ. Is fibromyalgia a distinct clinical entity? The clinical investigator's evidence. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 1999; 13(3):445-454.
- (11) Carette S. Fibromyalgia 20 years later: what have we really accomplished? [editorial] [see comments]. *J Rheumatol* 1995; 22(4):590-594.
- (12) Gordon DA. Fibromyalgia--out of control? [editorial]. *J Rheumatol* 1997; 24(7):1247.

- (13) Littlejohn GO. Fibromyalgia syndrome and disability: the neurogenic model. *Med J Aust* 1998; %20;168(8):398-401.
- (14) Croft P, Schollum J, Silman A. Population study of tender point counts and pain as evidence of fibromyalgia [see comments]. *BMJ* 1994; 309(6956):696-699.
- (15) White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. Comparing self-reported function and work disability in 100 community cases of fibromyalgia syndrome versus controls in London, Ontario: the London Fibromyalgia Epidemiology Study. *Arthritis Rheum* 1999; 42(1):76-83.
- (16) Fitzcharles MA, Boulos P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of reerrals. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(2):263-267.
- (17) Sarro Alvarez S. Rheumatic fibromialgya: psychiatric features. *Actas Esp Psiquiatr* 2002; 30(6):392-396.
- (18) Carette S. Chronic pain syndromes. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:497-501.
- (19) Bennett RM. Fibrositis: misnomer for a common rheumatic disorder. *West J Med* 1981; 134:405-413.
- (20) Wolfe F, Cathey MA. Prevalence of primary and secondary fibrositis. *J Rheumatol* 1983; 10(6):965-968.
- (21) Simms RW, Goldenberg DL, Felson DT, Mason JH. Tenderness in 75 anatomic sites. Distinguishing fibromyalgia patients from controls. *Arthritis Rheum* 1988; 31(2):182-187.
- (22) Tunks E, Crook J, Norman G, Kalaher S. Tender points in fibromyalgia. *Pain* 1988; 34(1):11-19.
- (23) Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981; 11(1):151-171.
- (24) 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 [see comments]. *Arthritis Rheum* 1990; 33(2):160-172.
- (25) Jacobsson L, Lindgarde F, Manthorpe R. The commonest rheumatic complaints of over six weeks' duration in a twelve-

- month period in a defined Swedish population. Prevalences and relationships. *Scand J Rheumatol* 1989; 18(6):353-360.
- (26) White KP, Harth M. Classification, Epidemiology, and Natural History of Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5:320-329.
- (27) Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States [see comments]. *Arthritis Rheum* 1998; 41(5):778-799.
- (28) Wolfe F. The epidemiology of fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain* 1993; 1:137-148.
- (29) Prescott E, Kjoller M, Jacobsen S, Bulow PM, Danneskiold-Samsøe B, Kamper-Jørgensen F. Fibromyalgia in the adult Danish population: I. A prevalence study [see comments]. *Scand J Rheumatol* 1993; 22(5):233-237.
- (30) Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1):19-28.
- (31) White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: direct health care costs of fibromyalgia syndrome in London, Canada. *J Rheumatol* 1999; 26(4):885-889.
- (32) Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. 2001.
- (33) Epstein SA, Henke CJ. The nature of USA rheumatology practice. *Arthritis Rheum* 1981; 20:1278-1281.
- (34) Marder WD, Meenan RF, Felson DT. The present and future adequacy of rheumatology manpower. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1204-1217.
- (35) Campbell SM, Clark S, Tindall EA, Forehand ME, Bennett RM. Clinical characteristics of fibrositis. I. A "blinded," controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum* 1983; 26(7):817-824.
- (36) Calabozo M, Llamazares Gonzalez AI, Muñoz-Gallo MT, Alonso-Ruiz A. Síndrome de fibromialgia, tan frecuente como desconocido. *Med Clin (Barc)* 1990; 94:173-175.

- (37) Reilly PA, Littlejohn GO. Peripheral arthralgic presentation of fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19(2):281-283.
- (38) White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. Fibromyalgia in rheumatology practice: a survey of Canadian rheumatologists. *J Rheumatol* 1995; 22(4):722-726.
- (39) White KP, Harth M. The fibromyalgia problem [letter; comment]. *J Rheumatol* 1998; 25(5):1022-1023.
- (40) Wolfe F. The fibromyalgia syndrome: a consensus report on fibromyalgia and disability [see comments]. *J Rheumatol* 1996; 23(3):534-539.
- (41) Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL et al. Health status and disease severity in fibromyalgia: results of a six-center longitudinal study [see comments]. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9):1571-1579.
- (42) Kennedy M, Felson DT. A prospective long-term study of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1996; 39:682-685.
- (43) Granges G, Zilko P, Littlejohn GO. Fibromyalgia Syndrome: assessment of the severity of the condition two years after diagnosis. *J Rheumatol* 1994; 21:523-529.
- (44) Felson DT, Goldenberg D. The natural history of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986; 29:1522-1526.
- (45) White KP, Nielson W, Harth M. Does the label "fibromyalgia" alter health status and function? A prospective, within-group comparison. *Arthritis Rheum* 2000; 48((Supl 9)):S212.
- (46) Cronan TA, Serber ER, Walen HR, Jaffe M. The influence of age on fibromyalgia. *J Aging Health* 2004; 14(3):370-384.
- (47) Hernandez Cueto C. Valoración médica del daño corporal. Guía práctica para la exploración y evaluación de lesionados. Barcelona: 1996.
- (48) Criado del Rio M. Valoración médico-legal del daño a la persona. Madrid: 2001.
- (49) Gisbert Calabuig JA. Medicina legal y toxicología. 6 ed. Barcelona.: 2004.
- (50) Csillag C. Fibromyalgia: The Copenhagen declaration. *Magnes Res* 1992; 340:663-664.

- (51) Wolfe F, Aarflot T, Bruusgaard D, Henriksson KG, Littlejohn G, Moldofsky H et al. Fibromyalgia and disability. Report of the Moss International Working Group on medico-legal aspects of chronic widespread musculoskeletal pain complaints and fibromyalgia [see comments]. *Scand J Rheumatol* 1995; 24(2):112-118.
- (52) Simms RW, Felson DT, Goldenberg DL. Development of preliminary criteria for response to treatment in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1991; 18(10):1558-1563.
- (53) Goldenberg DL, Mossey CJ, Schmid CH. A model to assess severity and impact of fibromyalgia. *J Rheumatol* 1995; 22(12):2313-2318.
- (54) Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991; 18(5):728-733.
- (55) Henriksson KG, Liedberg G. Factors of importance for work disability in women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002; 27:1271-1276.
- (56) El TSJC confirma la primera sentencia de invalidez absoluta por Fibromialgia. *Diario Medico* 2004 Oct 7.
- (57) Para considerar la Fibromialgia incapacitante debe existir prueba de la limitación laboral. *Diario Medico* 2003 Oct 21.
- (58) El TSJC reconoce la Fibromialgia como causa de incapacidad absoluta. *Diario Medico* 2003 Oct 15.
- (59) Otra sentencia califica la fibromialgia como causa de incapacidad permanente total. *Diario Medico* 2004 Apr 26.
- (60) Otra sentencia declara que la Fibromialgia es incapacidad absoluta. *Diario Medico* 2004 Jan 9.
- (61) El Gobierno descarta por el momento incluir la Fibromialgia como enfermedad profesional. *Diario Medico* 2003 Dec 23.
- (62) Waylonis GW, Ronan PG, Gordon C. A profile of fibromyalgia in occupational environments. *Am J Phys Med Rehabil* 1994; 73(2):112-115.
- (63) Henriksson C, Liedberg G. Factors of importance for work disability in women with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2000; 27(5):1271-1276.

- (64) Reisine S, Fifield J, Walsh SJ, Feinn R. Do employment and family work affect the health status of women with fibromyalgia? *J Rheumatol* 2003; 30(9):2045-2053.
- (65) Wolfe F, Potter J. Fibromyalgia and work disability: Is Fibromyalgia a disabling disorder? *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(2):369-391.
- (66) Wallace DJ, Hallegua DS. Quality-of-life, Legal- Financial, and Disability Issues in Fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports* 2001; 5:313-319.
- (67) Smythe HA, Gladman A, Dagenais P, Kraishi M, Blake R. Relation between fibrositic and control site tenderness; effects of dolorimeter scale length and footplate size. *J Rheumatol* 1992; 19(2):284-289.
- (68) Smythe H. Fibromyalgia: can one distinguish it from malingering? More work needed; more tools supplied [editorial]. *J Rheumatol* 2000; 27(11):2536-2540.
- (69) Rothschild BM. Fibromyalgia: can one distinguish it from simulation? *J Rheumatol* 2001; 28(12):2762-2763.
- (70) Khostanteen I, Tunks ER, Goldsmith CH, Ennis J. Fibromyalgia: can one distinguish it from simulation? An observer-blind controlled study. *J Rheumatol* 2000; 27(11):2671-2676.
- (71) White KP, Ostbye T, Harth M, Nielson W, Speechley M, Teasell R et al. Perspectives on Posttraumatic Fibromyalgia: A Random Survey of Canadian General Practitioners, Orthopedist, Physiatrist, and Rheumatologist. *J Rheumatol* 2000; 27(3):790-796.
- (72) Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury [see comments]. *Arthritis Rheum* 1997; 40(3):446-452.
- (73) Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32(1):38-50.
- (74) Goldenberg DL, Sandhu HS. Fibromyalgia and post-traumatic stress disorder: another piece in the biopsychosocial puzzle. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32(1):1-2.
- (75) Wolfe F. For example is not evidence: fibromyalgia and the law. *J Rheumatol* 2000; 27(5):1115-1116.

- (76) Romano TJ. Fibromyalgia and the law. *J Rheumatol* 2001; 28(3):674-678.
- (77) Ferrari R, Russell A. Fibromyalgia and the law. *J Rheumatol* 2001; 28(3):675-678.
- (78) Pellegrino MJ. Fibromyalgia and the law. *J Rheumatol* 2001; 28(3):676-677.
- (79) Capen K. The courts, expert witnesses and fibromyalgia. *CMAJ* 1995; 153(2):206-208.
- (80) Mailis A, Furlong W, Taylor A. Chronic pain in a family of 6 in the context of litigation. *J Rheumatol* 2000; 27(5):1315-1317.
- (81) Awad EA. Interstitial myofibrositis: hypothesis of the mechanism. *Arch Phys Med Rehabil* 1973; 54(10):449-453.
- (82) Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K, Masi AT. Pathologic changes in muscle in primary fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1986; 81(3A):38-42.
- (83) Simms RW. Fibromyalgia is not a muscle disorder. *Am J Med Sci* 1998; 315(6):346-350.
- (84) Elert JE, Rantapaa-Dahlqvist SB, Henriksson-Larsen K, Lorentzon R, Gerdle BU. Muscle performance, electromyography and fibre type composition in fibromyalgia and work-related myalgia. *Scand J Rheumatol* 1992; 21(1):28-34.
- (85) Maquet D, Croisier JL, Renard C, Crielaard JM. Muscle performance in patients with fibromyalgia. *Joint Bone Spine* 2004; May;69(3):293-299.
- (86) Crofford LJ. Neuroendocrine abnormalities in fibromyalgia and related disorders. *Am J Med Sci* 1998; 315(6):359-366.
- (87) Adler GK, Manfredsdottir VF, Creskoff KW. Neuroendocrine abnormalities in Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2002; Aug;6(4):289-298.
- (88) Scudds RA, Rollman GB, Harth M, McCain GA. Pain perception and personality measures as discriminators in the classification of fibrositis. *J Rheumatol* 1987; 14(3):563-569.
- (89) Bradley A, Graciela S Alarcon, Alexander RW. Abnormal central procesing of dolorimetrer stimuli in patients and community residents with fibromyalgia:one year reability. *Arthritis and Rheumatism* 1995; S9:318.

- (90) Bendtsen L, Norregaard J, Jensen R, Olesen J. Evidence of qualitatively altered nociception in patients with fibromyalgia [see comments]. *Arthritis Rheum* 1997; 40(1):98-102.
- (91) Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM, Helme RD, Granges G. Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO₂ laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 1994; 58(2):185-193.
- (92) Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Sensory dysfunction in fibromyalgia patients with implications for pathogenic mechanisms. *Pain* 1996; 68(2-3):375-383.
- (93) McDermid AJ, Rollman GB, McCain GA. Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification. *Pain* 1996; 66(2-3):133-144.
- (94) Lautenbacher S, Rollman GB, McCain GA. Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain* 1994; 59(1):45-53.
- (95) Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain* 1997; 13(3):189-196.
- (96) Malmberg AB YTL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptorblocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992; 257:1276-1279.
- (97) Herpfer I, Lieb K. Sustancia P and sustancia p receptor antagonist in the pathogenesis and treatment of affective disorders. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4(2):56-63.
- (98) Russell IJ. Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals. *Am J Med Sci* 1998; 315(6):377-384.
- (99) Hoheisel U, Mense S, Ratkei M. Effects of spinal cord perfusion with sustancia P on the excitability of rat dorsal horn neurons processing input from deep tissues. *J Musculoskeletal Pain* 1996; 3(3):23-43.
- (100) Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37(11):1593-1601.
- (101) Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988; 32(1):21-26.

- (102) Liu Z, Welin M, Bragee B, Nyberg F. A high-recovery extraction procedure for quantitative analysis of substance P and opioid peptides in human cerebrospinal fluid. *Peptides* 2000; 21(6):853-860.
- (103) Bradley A, Alberts KR, Alarcon GS, Alexander MT. Abnormal brain regional cerebral blood flow(rCBF) and cerebro spinal fluid (CSF) levels of substance P in patients and non patients with Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996; 39(Suppl 19):S212.
- (104) Aanonsen LA, Lei S, Wilcox GL. Excitatori amino acids receptors and nociceptive neurotransmission in rat spinal cord. *Pain* 1990; 41:309-321.
- (105) Pillemer SR, Bradley LA, Crofford LJ, Moldofsky H, Chrousos GP. The neuroscience and endocrinology of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997; 40(11):1928-1939.
- (106) Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia [see comments]. *Mayo Clin Proc* 1999; 74(4):385-398.
- (107) Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, Michalek JE. Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. *Pain* 2000; 87(2):201-211.
- (108) Woodley SJ KJJ. Substancia P and NMDA receptors mediate a slow nociceptive venral root potential in neonatal rat spinal cord. *Brain Res* 1991; 559:17-21.
- (109) Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ. The N-Metil-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summación of second pain in man. *Pain* 1994; 59:165-174.
- (110) Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1999; 26(7):1564-1569.
- (111) Vaeroy H, Nyberg F, Terenius L. No evidence for endorphin deficiency in fibromyalgia following investigation of cerebrospinal fluid (CSF) dynorphin A and Met-enkephalin-Arg6-Phe7. *Pain* 1991; 46(2):139-143.
- (112) Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol* 1988; 15(12):1804-1806.

- (113) Laughlin TM, Vanderah T, Lashbrook JM, Nichols ML, Ossipov MH, Porreca F et al. Spinally administered dynorphin A produces long-lasting allodynia: involvement of NMDA but not opioid receptors. *Pain* 1997; 72:253-260.
- (114) Laughlin TM, Larson AA, Wilcox GL. Mechanisms of induction of persistent nociception by dynorphin. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299(1):6-11.
- (115) Juhl JH. Fibromyalgia and the serotonin pathway. *Altern Med Rev* 1998; 3(5):367-375.
- (116) Moldofsky H, Warsh JJ. Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in non-articular rheumatism *Pain* 1978; 5(1):65-71.
- (117) Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Wall K. Serum amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol Suppl* 1989; 19:158-63:158-163.
- (118) Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol* 1992; 19(1):90-94.
- (119) Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis [see comments]. *Arthritis Rheum* 1992; 35(5):550-556.
- (120) Hrycaj P, Stratz T, Muller W. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome [letter; comment]. *J Rheumatol* 1993; 20(11):1986-1988.
- (121) Samborski W, Stratz T, Schochat T, Mennet P, Muller W. [Biochemical changes in fibromyalgia]. *Z Rheumatol* 1996; 55(3):168-173.
- (122) Schwarz MJ, Offenbacher M, Neumeister A, Ewert T, Willeit M, Praschak-Rieder N et al. Evidence for an altered tryptophan metabolism in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 2002; 11(3):434-442.
- (123) Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997; 24(3):555-559.
- (124) Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with

- fibromyalgia/fibrositis syndrome [see comments]. *J Rheumatol* 1992; 19(1):104-109.
- (125) Maes M, Verkerk R, Delmeire L, Van Gastel A, van Hunsel F, Scharpe S. Serotonergic markers and lowered plasma branched-chain-amino acid concentrations in fibromyalgia [In Process Citation]. *Psychiatry Res* 2000; 97(1):11-20.
- (126) Klein R, Bansch M, Berg PA. Clinical relevance of antibodies against serotonin and gangliosides in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1992; 17(6):593-598.
- (127) Klein R, Berg PA. High incidence of antibodies to 5-hydroxytryptamine, gangliosides and phospholipids in patients with chronic fatigue and fibromyalgia syndrome and their relatives: evidence for a clinical entity of both disorders. *Eur J Med Res* 1995; 1(1):21-26.
- (128) Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996; 66:2621-2624.
- (129) Offenbacher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Kruger M, Schoeps P et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999; 42(11):2482-2488.
- (130) Cohen H, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum* 2002; 46:85-86.
- (131) Chambliss M. are serotonin uptake useful in chronic pain syndromes such fibromyalgia or diabetic neuropathy? *Arch Intern Med* 1998; 7(5):470-471.
- (132) Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain [see comments]. *J Gen Intern Med* 1997; 12(6):384-389.
- (133) Reinert A, Treede R, Bromm B. The pain inhibiting pain effect: an electrophysiological study in humans. *Brain Res* 2000; 17(862(1-2)):103-110.
- (134) Mense S. Neurobiological concepts of fibromyalgia--the possible role of descending spinal tracts. *Scand J Rheumatol Suppl* 2002; 113:24-29.

- (135) Mountz JM, Bradley LA, Alarcon GS. Abnormal functional activity of the central nervous system in fibromyalgia syndrome. *Am J Med Sci* 1998; 315(6):385-396.
- (136) Larson AA, Kovacs KJ. Nociceptive Aspects of Fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports* 2001; 5:338-346.
- (137) Henriksson KG. Fibromyalgia from syndrome to disease. Overview of pathogenetic mechanisms. *J Rehabil Med* 2003; Mayo;(41 suppl):89-94.
- (138) Kriss A. Recording technique. In: Halliday Am, editor. *Evoked potentials in clinical testing*. Londres: 1993: 1-56.
- (139) Kimura J. Somatosensory and motor evoked potentials. In: Kimura J ed, editor. *Electrodiagnosis in diseases of muscle and nerve: principles and practice*. 1989: 375-426.
- (140) Qiang Wu, Garcia Larrea L, Mertens P, Beschet A, Sindou M, Mauguière F. Hyperalgesia wit reduced laser evoked potentials in neurophatic pain. *Pain* 1999; 80:209-214.
- (141) Bromm B, Lorenz J. Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; Oct;107(4):227-253.
- (142) Zaslansky R, Sprecher E, Katz Y, Rozenberg B, Hemli JA, Yarnitsky D. Pain-evoked potentials: what do they really measure? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 100:384-392.
- (143) Kanda M, Fujiwara N, Xu X, Shindo K, Nagamine T, Ikeda A et al. Pain-related cognitive components of somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation in man. *Electroenceph clin neurophysiol* 1996; 100:105-114.
- (144) Lorenz J, Beck H, Bromm B. DiderencialChanges of laser evoked potentials, late auditory evoked potentials and P300 under morphina in chronic pain patients. *Electroenceph clin neurophysiol* 1997; 104:514-521.
- (145) Hegerl U, Juckel G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry* 1993; 33:173-187.
- (146) Petrie A. Some psychological aspects of pain and the relief of suffering. *Ann NY Acad Sci* 1960; 86:13-27.

- (147) Carrillo de la Peña MT. ERP augmenting / reducing and sensation seeking: a critical review. *Int J Psychophysiol* 1992; 12:211-220.
- (148) Buchsbaum M, Silverman J. Stimul intensity control and the cortical evoked response. *Psychosom Med* 1968; 30:12-22.
- (149) Soskis DA, Shagaas C. Evoked potentials tests of augmenting/reducing. 1974; 11: 175-190. *Psychophysiology* 1974; 11:175-190.
- (150) von Knorring L, Johansson G, Almay B. Aumenting/Reducing response in visual evoked potentials in patients with chronic pain syndromes. *Adv Biol Psychiat* 1980; 4:55-62.
- (151) Zuckerman M, Murtaugh T, Siegel J. Sensation seeking and cortical augmenting-reducing. *Psychophysiology* 1974; 11:535-542.
- (152) Lukas JH. Human aumenting reducing and sensation seeking. *Psychophysiology* 1982; 19:333-334.
- (153) Hegerl U, Prochno I, Ulrich G, Müller-Oerlinghausen B. Sensation seeking and auditory evoked potentials. *Biol Psych* 1989; 25:179-190.
- (154) Picton TW, Hillyard SA, Krause HL, Galambos R. Human auditory evoked potentials I: evaluation of components. 1974; 36: 179-190. *Electroenceph clin neurophysiol* 1974; 36:179-190.
- (155) Picton TW, Hillyard SA, Krause HL, Galambos R. Human auditory evoked potentials II: effects of attention. *Electroenceph clin neurophysiol* 1974; 36:191-200.
- (156) Buchsbaum M, Gillin JC, Pfefferbaum A. Effect of sleep stage and stimulus intensity on auditory average evoked responses. *Psychophysiology* 1975; 12:707-712.
- (157) Buchsbaum M, Pfefferbaum A. Individual differences in stimulus intensity response. *Psychophysiology* 1971; 8:600-611.
- (158) Ciges M. Respuesta cortical lenta. P300 y contingente de variación negativa. In: Ciges M, Artieda J, Sainz M, Stingl de Méndez, editors. *Potenciales Evocados*. Granada: Anel, 1992: 487-500.
- (159) Scherg M, von Cramon D. Dipole source potentials of the auditory cortex in normal subjects and on patients with temporal lobe lesions. *Adv Audiol* 1990; 6:165-193.

- (160) Gallinat J, Hegerl U. Dipole source analysis. Linking scalp potentials to their generating neuronal structures. *Pharmacopsychiat* 1994; 27:52-53.
- (161) Wei Wang BM, Timsit-Berthier M, Schoenen J. Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: An indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology* 1996; 46:1404-1409.
- (162) Hegerl U, Gallinat J, Juckel G. Event related potentials Do they reflect central serotonergic neurotransmission and do they predict clinical response to serotonin agonist? *J Affect Disord* 2001; 62:93-100.
- (163) von Knorring L. Effect of imipramida and zimelidina on the augmenting reducing response of visual evoked potentials in healthy volunteers. *Adv Biol Psychiat* 1982;(9):81-86.
- (164) Gibson SJ, LeVasseur SA, Helme RD. Cerebral event-related responses induced by CO₂ laser stimulation in subjects suffering from cervico-brachial syndrome. *Pain* 1991; 47:173-182.
- (165) Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 100(2):165-168.
- (166) Wei Wang Y-HWX-MFZ-MSJS. Auditory evoked potentials and multiple personality measures in migraine and post-traumatic headaches. *Pain* 1999; 79:235-242.
- (167) Kunde V, Treede R. Topography and middle-latency somatosensory evoked potentials following painful heat stimuli and non-painful electrical stimuli. *Electroenceph clin neurophysiol* 1993; 88:280-289.
- (168) Hegerl U, Juckel G. Auditory evoked dipole source activity: indicator of central serotonergic dysfunction in psychiatric patients? *Pharmacopsychiat* 1994; 27:75-78.
- (169) Hegerl U, Herrmann WM. Event-related potentials and the prediction of differential drug response in psychiatry. *Neuropsychobiology* 1990; 23(2):99-108.
- (170) Hegerl U, Ulrich G, Müller-Oerlinghausen B. Auditory evoked potentials and response to lithium prophylaxis. *Pharmacopsychiat* 1987; 20:213-216.

- (171) Hegerl U, Hermann WM, Ulrich G, Müller-Oerlinghausen B. Effects of lithium on auditory evoked potentials in healthy subjects. *Biol Psychiatry* 1990; 27(5):552-560.
- (172) Hegerl U, Juckel G, Mackert A, Rao ML, Stieglitz RD, Volz HP et al. Auditory evoked potentials and clinical response to antidepressive treatment with fluvoxamine. *Biol Psychiatry* 29, 602S. 1991.
- (173) Bruneau N, Barthelemy C, Roux S, Jouve J, Lelord G. Auditory evoked potential modifications according to clinical and biochemical responsiveness to fenfluramine treatment in children with autistic behavior. *Neuropsychobiology* 1989; 21:48-52.
- (174) Juckel G, Csépe V, Molnár M, Hegerl U, Karmos G. Intensity dependence of auditory potentials in behaving cats. *Electroenceph clin neurophysiol* 1996; 100:527-537.
- (175) Stanley M, Traskman-Bendz L, Dorovini-Zis K. Correlations between aminergic metabolites simultaneously obtained from samples of CSF and brain. *Life Sci* 1985; 37:1279-1286.
- (176) Da Prada M, Cesura AM, Launay JM, Richard JG. Platelets as a model for neurons? *Experientia* 1988; 44:115-126.
- (177) Murphy DL. Peripheral indices of central serotonin function in human. *Ann NY Acad Sci* 1990; 600:282-296.
- (178) von Knorring L, Perris C. Biochemistry of the augmenting/reducing response in visual evoked potentials. *Neuropsychobiology* 1981; 7:1-8.
- (179) Hegerl U, Juckel G, Rao ML, Müller-Oerlinghausen B. Blood serotonin and auditory evoked potentials under fluvoxamine challenge and phototherapy. In: Cassano GB AHe, editor. *Serotonin-related psychiatric syndromes: clinical and therapeutic links*. Londres: 1991: 573-577.
- (180) Azmitia EC, Ganon PJ. The primate serotonergic system: a review of human and animal studies and a report on macaca fascicularis. *Adv Neurology* 1986; 43:407-468.
- (181) Lewis DA, Campbell MJ, Foote SL, Morrison JH. The monoaminergic innervation of primate neocortex. *Human Neurobiol* 1986; 5:181-188.
- (182) Ehlers CL, Wall TL, Chaplin RI. Long latency event-related potentials in rats: effects of dopaminergic and serotonergic

- depletions. 1991; 38: 789-793. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 38:789-793.
- (183) Berger B, Trottier S, Verney C, Gaspar P, Alvarez C. Regional and laminar distribution of the dopamine and serotonin innervation in the macaque-cerebral cortex: a radioautographic study. *J Comp Neurol* 1988; 273:99-199.
- (184) Guyton AC. Anatomía macroscópica del sistema nervioso. I: Divisiones generales del encéfalo; cerebro; diencefalo. *En:* : 994: 15-30. In: Panamericana, editor. *Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica*. Madrid: 1994: 15-30.
- (185) Morrison JH, Foote SL, Molliver ME, Bloom FE, Lidov HGV. Noradrenergic and serotonergic fibers innervate complementary layers in monkey primary visual cortex: an immunohistochemical study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:2401-2405.
- (186) Barth DS, Di S. Three-dimensional analysis of auditory-evoked potentials in rat neocortex. *J Neurophysiol* 1990; 64:1527-1536.
- (187) Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 1992; 72:165-229.
- (188) Jacobs BL, Fornal CA, Wilkinson LO. Neurophysiological and neurochemical studies of brain serotonergic neurons in behaving animals. *Ann NY Acad Sci* 1990; 600:260-271.
- (189) Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol Suppl* 1989; 19:62-71:62-71.
- (190) Cote KA, Moldofsky H. Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997; 24(10):2014-2023.
- (191) Dauvilliers Y, Touchon J. Sleep in fibromyalgia: review of clinical and polysomnographic data. *Neurophysiol Clin* 2001; 31(1):18-33.
- (192) Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *Am J Med Sci* 1998; 315(6):367-376.
- (193) Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev* 2001; 5(5):385-396.
- (194) Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21(6):1113-1117.

- (195) Horne JA, Shackell BS. Alpha-like EEG activity in non-REM sleep and the fibromyalgia (fibrositis) syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79(4):271-276.
- (196) Drewes AM, Nielsen KD, Arendt-Nielsen L, Birket-Smith L, Hansen LM. The effect of cutaneous and deep pain on the electroencephalogram during sleep: an experimental study. *Sleep* 1997; 20:632-640.
- (197) Shaver JL, 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(3):247-257.
- (198) Carette S, Oakson G, Guimont C, Steriade M. Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1995; 38(9):1211-1217.
- (199) Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001; 44(1):222-230.
- (200) 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(6):1193-1199.
- (201) 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(3):200-204.
- (202) Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976; 38(1):35-44.
- (203) 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(2-3):363-368.
- (204) Payne TC, Leavitt F, Garron DC, Katz RS, Golden HE, Glickman PB et al. Fibrositis and psychologic disturbance. *Arthritis Rheum* 1982; 25(2):213-217.
- (205) Goldenberg DL. An overview of psychologic studies in fibromyalgia. *J Rheumatol Suppl* 1989; 19:12-4:12-14.
- (206) Kirmayer LJ, Robbins JM, Kapusta MA. Somatization and depression in fibromyalgia syndrome. *Am J Psychiatry* 1988; 145(8):950-954.

- (207) Ahles TA, Khan SA, Yunus MB, Spiegel DA, Masi AT. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnoses. *Am J Psychiatry* 1991; 148(12):1721-1726.
- (208) Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, Goldenberg DL, Pope HG, Jr. Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry* 1985; 142(4):441-446.
- (209) Walker EA, Keegan D, Gardner G, Sullivan M, Bernstein D, Katon WJ. Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: II. Sexual, physical, and emotional abuse and neglect. *Psychosom Med* 1997; 59(6):572-577.
- (210) Hudson JI, Goldenberg DL, Pope HG, Jr., Keck PE, Jr., Schlesinger L. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med* 1992; 92(4):363-367.
- (211) Ahles TA, Yunus MB, Riley SD, Bradley JM, Masi AT. Psychological factors associated with primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1984; 27(10):1101-1106.
- (212) Walker EA, Keegan D, Gardner G, Sullivan M, Katon WJ, Bernstein D. Psychosocial factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: I. Psychiatric diagnoses and functional disability. *Psychosom Med* 1997; 59(6):565-571.
- (213) Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM, Amos SP, Hoffman RG, Young DY et al. Psychological status in primary fibrositis and fibrositis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984; 11(4):500-506.
- (214) Rook JC, Pesch RN, Keeler EC. Chronic Pain and the questionable use of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory. *Arch Phys Med Rehabil* 1981; 62:373-375.
- (215) McBeth J, Macfarlane G, Silman A. The temporal relationships between features of somatisation and chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2000; 39(Supl(1)):82.
- (216) McBeth J, Macfarlane G, Benjamin J, Silman A. Features of Somatization predict the onset of Chronic Widespread Pain. Results of a large population-Based study. *Arthritis and Rheumatism* 2001; 4(April):940-946.
- (217) Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med* 2003; 65(4):528-533.

- (218) Aaron LA, Bradley LA, Alarcon GS, Alexander RW, Triana-Alexander M, Martin MY et al. Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than to illness [see comments]. *Arthritis Rheum* 1996; 39(3):436-445.
- (219) Wolfe F. The relation between tender points and fibromyalgia symptom variables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. *Ann Rheum Dis* 1997; 56(4):268-271.
- (220) Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *J Rheumatol* 2000; 27(1):212-219.
- (221) Eisendrath SJ. Psychiatric aspects of chronic pain. *Neurology* 1995; 45:26-34.
- (222) White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M. Chronic widespread musculoskeletal pain with or without fibromyalgia: psychological distress in a representative community adult sample. *J Rheumatol* 2002; 29(3):588-594.
- (223) Birnie DJ, Knipping AA, van Rijswijk MH, de Blecourt AC, de Voogd N. Psychological aspects of fibromyalgia compared with chronic and nonchronic pain. *J Rheumatol* 1991; 18(12):1845-1848.
- (224) Yunus MB. Psychological aspects of fibromyalgia syndrome: a component of the dysfunctional spectrum syndrome. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8(4):811-837.
- (225) Eich W, Hartmann M, Muller A, Fischer H. The role of psychosocial factors in fibromyalgia syndrome [In Process Citation]. *Scand J Rheumatol Suppl* 2000; 113:30-1:30-31.
- (226) Warren RN, Merskey H. Psychosocial Aspects of Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5:330-337.
- (227) McBeth J, Silman AJ. The role of psychiatric disorders in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3(2):157-164.
- (228) Sarro AS. [Rheumatic fibromyalgia: psychiatric features]. *Actas Esp Psiquiatr* 2002; 30(6):392-396.
- (229) Lazarus RS, Folkman S. Estrés y procesos cognitivos. Ediciones Martinez Roca SA ed. 1986.
- (230) Dailey PA, Bishop GD, Russell IJ, Fletcher EM. Psychological stress and the fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1990; 17(10):1380-1385.

- (231) 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(8):1279-1283.
- (232) Hazlett RL, Haynes SN. Fibromyalgia: a time-series analysis of the stressor-physical symptom association. *J Behav Med* 1992; 15(6):541-558.
- (233) Aaron LA, Bradley LA, Alarcon GS, Triana-Alexander M, Alexander RW, Martin MY et al. Perceived physical and emotional trauma as precipitating events in fibromyalgia. Associations with health care seeking and disability status but not pain severity [see comments]. *Arthritis Rheum* 1997; 40(3):453-460.
- (234) Gurrera RJ. Some biological and behavioral features associated with clinical personality types. *J Nerv Ment Dis* 1990; 178:556-566.
- (235) Eysenck HJ, Eysenck SBG, Barrett P. A revised version of the Psychoticism scale. *Pers Individ Diff* 1985; 6:21-29.
- (236) Zuckerman M, Buchsbaum MS, Murphy DL. Sensation seeking and its biological correlates. *Psychol Bul* 1980; 88:187-214.
- (237) Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:573-575.
- (238) Sigvardsson S, Bohman M, Cloninger CR. Structure and stability of childhood personality: prediction of later social adjustment. *J Child Psychol Psychiatry* 1987; 28:929-946.
- (239) Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:975-990.
- (240) Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM. The tridimensional personality questionnaire. U.S. normative data. *Psychol Rep* 1991; 69:1047-1057.
- (241) Costa PT Jr, McCrae RR. Normal personality assessment in clinical practice: the NEO personality inventory. *Psychol Assess* 1992; 4:5-13.
- (242) Hansenne M, Ansseau M. Harm avoidance and serotonin. *Biol Psychol* 1999; 51(1):77-81.

- (243) Hansenne M, Pichot W, Gonzalez Moreno A, Reggers J, Machurot P-Y, Ansseau M. Harm avoidance dimension of the tridimensional personality questionnaire (TPQ) and serotonin-1A activity in depressed patients. *Biol Psych* 1997; 42:959-961.
- (244) Juckel G, Schmidt L, Rommelspacher H, Hegerl U. The Tridimensional Personality Questionnaire and the intensity dependence of auditory evoked dipole source activity. *Biol Psych* 1995; 37:311-317.
- (245) BOE. Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Ley 41, nº 274 de 15 de Nov del 2002. 14-11-2002.
- (246) Bigatti SM, Cronan TA. A comparison of pain measures used with patients with fibromyalgia. *J Nurs Meas* 2002; 10(1):5-14.
- (247) Fischer AA. Documentation of myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil* 1998; 69:115-126.
- (248) M. Picard DOJG. Determination of serotonin in plasma by liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatography* 1985; 341:445-451.
- (249) Kema IP UEMJMAJ. Serotonin, catecholamines, histamine and their metabolites in urine, platelets and tumor tissue of patients with carcinoid tumors. *Clin Chem* 1994; 40:86-95.
- (250) Beck P. Rating scales for affective disorders: Their validity and consistency. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1981; 64(Suppl.295):1-101.
- (251) Vazquez C. Evaluación de trastornos depresivos y bipolares. In: CEPE SL, editor. *Evaluación en psicología clínica y de la salud*. Madrid: 1995: 163-201.
- (252) Beck P, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin Psychology* 1988; 8:77-100.
- (253) Clark MC, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D. Sleep disturbances, Depression, and lesion site in patients with Multiple Sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49:641-643.
- (254) Rau C, Russell IJ. Is fibromyalgia a distinct clinical syndrome?]. *Curr Rev Pain* 2000; 4(4):287-294.
- (255) Staud R, Vierck CJ, Cannon R, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second

- pain (win-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2001; 91:165-175.
- (256) Staud R, Cannon R, Mauderli AP, Roizenblatt S, Price DD, Vierck CJ. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003; 102:87-95.
- (257) Staud R, Robinson ME, Vierck CJ, Cannon R, Mauderli AP, Price DD. Ratings of experimental pain and pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003; 105:215-222.
- (258) Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A., Cohen H et al. Neurophysiologic Evidence for Central Aensitization in Patients with Fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 2003; 48(5):1420-1429.
- (259) Leza JC. Fibromialgia:un reto también para la neurociencia. *Revista de la Asociacion Española de Neuropsiquiatria* 2003; 36(12):1165-1175.
- (260) Gracely RH, Grant MA, Giesecke T. Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17(4):593-609.
- (261) Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995; 38(7):926-938.
- (262) Bradley LA, McKendree-Smith NL, Alberts KR, Alarcon GS, Mountz JM, Deutsch G. Use of Neuroimaging to Understand Abnormal Pain Sensitivity in Fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2(2):141-148.
- (263) Arroyo JF, Cohen ML. Abnormal responses to electrocutaneous stimulation in fibromyalgia [see comments]. *J Rheumatol* 1993; 20(11):1925-1931.
- (264) Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain* 2003; 105:403-413.
- (265) Geisser ME, Casey KL, Brucksch C, Ribbens C., Appleton BE, Crofford L. Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain* 2003; 102:243-250.

- (266) Granot M, Buskila D, Granovsky Y, Sprecher E, Neumann L, Yarnitsky D. Simultaneous recording of late and ultra-late pain evoked potentials in fibromyalgia. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(10):1881-1887.
- (267) Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain* 1997; 70(1):41-51.
- (268) Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Modulation of pressure pain thresholds during and following isometric contraction in patients with fibromyalgia and in healthy controls. *Pain* 1996; 64(3):415-423.
- (269) Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol S, Greenberg BD, Petri S et al. Association of Anxiety-Related Traits with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. *Science* 1996; 274(5292):1527-1531.
- (270) Katon W, Sullivan M, Walker E. Medical symptoms without identified pathology: relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits. *Ann Intern Med* 2001; 134(9 Pt 2):917-925.
- (271) Okifuji A, Turk DC. Stress and psychophysiological dysregulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2002; 27(2):129-141.
- (272) 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(3):271-279.
- (273) Korszun A. Sleep and Circadian Rhythm Disorders in Fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2(2):124-130.
- (274) Drewes AM, Nielsen KD, Taagholt SJ, Bjerrgard K, Svendsen L, Gade J. Sleep intensity in fibromyalgia: focus on the microstructure of the sleep proces. *Br J Rheumatol* 1995; 34:629-635.
- (275) 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(3):226-228.

ANEXOS

ANEXO 1

REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS

PRINCIPIOS TÉCNICOS

El diseño de los amplificadores posee algunas características funcionales que aseguran el objetivo de obtener una señal clara. Entre ellas se encuentra un sistema de rechazo de artefactos que recoge directamente los potenciales de interés para su análisis y desprecia los de interferencia, excluyéndolos de la promediación. El ruido también puede atenuarse seleccionando de manera previa el rango de frecuencias en el que se sabe debe aparecer el PE, con lo que no se analiza el resto de frecuencias. La utilización de filtros posibilita seleccionar este rango, denominado banda pasante, cuyo límite superior lo fija un filtro de alta frecuencia ("high frequency filter", HFF) o de paso bajo (ya que pasan las frecuencias por debajo de ese valor) y el inferior otro de baja frecuencia ("low frequency filter", LFF) o de paso alto, también denominado constante de tiempo. Existe un filtro específico, denominado "notch filter", para eliminar selectivamente las frecuencias que corresponden a la corriente alterna de uso doméstico, incluido el hospitalario (50 Hz en Europa). Otras dos características técnicas de los equipos de amplificación son la ganancia y la sensibilidad. La ganancia es la habilidad que posee un amplificador para agrandar el voltaje de la señal recogida (denominado "input") y la sensibilidad es la relación entre el voltaje recogido por el amplificador ("input") y el que sale de él ("output"). Esta característica permite modificar el tamaño de la señal recogida para una óptima visualización.

Tras su paso por el sistema de amplificación, la señal del PE es tratada mediante la promediación, el método más comúnmente utilizado para discriminar el PE del ruido de fondo. Se realiza durante un intervalo de tiempo tras el estímulo denominado ventana o tiempo de análisis. Un ordenador digital incorporado al equipo de PE muestrea y almacena de manera sistemática la respuesta que entra como "input" (analógica), convirtiéndola en una serie de números binarios (conversión analógico-digital). De esta manera se va sumando un número de respuestas individuales en la memoria del ordenador, cada una de las cuales aparece tras ser aplicado el estímulo físico que la genera (concepto de PE). Como la estimulación se hace de manera repetitiva y con características constantes, se va obteniendo un número dado de respuestas aceptadas, ya que no se procesa las

que hayan sido rechazadas de entrada por estar artefactadas por ruido. Las respuestas aceptadas se amplifican, se filtran y se digitalizan, de manera que lo semejante se suma a lo semejante y lo diferente (ruido) se cancela, apareciendo en la pantalla del equipo una onda que corresponde al PE promediado.

BIBLIOGRAFÍA ANEXO 1:

Kriss A. Recording technique. En: Halliday AM, de. Evoked potentials in clinical testing. Londres: Churchill Livingstone, 1993: 1-56

Peters JF, Squires K. Introducción a las técnicas del potencial evocado. En: Bogacz J de. Los potenciales evocados en el hombre. Buenos Aires: El Ateneo, 1985: 1-16

Nicolau MC, Burcet J, Rial RV. Potenciales evocados: fundamentos teóricos. Potenciales evocados visuales, auditivos y somatosensoriales. Aplicaciones clínicas. En: Nicolau MC, Burcet J, Rial RV eds. Manual de técnicas en electrofisiología clínica. Palma de Mallorca: Universitat de les Illes Balears, 1995: 215-235

ANEXO 2

REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS (PEA)

El **sonido** es un cambio de presión propagado a través de un medio elástico por el movimiento vibratorio de sus partículas constituyentes. La **audición** es el proceso por el cual este fenómeno físico se transforma en una señal bioeléctrica que recorre un camino hasta su integración en el córtex cerebral, permitiendo la percepción de ese fenómeno.

Las tres **características más importantes del sonido** son:

Frecuencia: cómo de rápido cambia la presión durante la emisión de un sonido. Se mide en ciclos (variaciones) por segundo, siendo la unidad el hercio o hertz (Hz).

Intensidad: cuánto cambia la presión para un sonido de una frecuencia dada. Se mide en decibelios (dB). La intensidad del sonido puede ser expresada de varias maneras:

- SPL "*sound pressure level*" (nivel de presión del sonido): mínima intensidad audible por el mejor oído humano a la frecuencia más óptima. Establecida en 20 micropascales (mPa)
- HL "*hearing level*" (nivel de audición): umbral normal para poder escuchar un sonido dado; depende de la frecuencia.
- nHL "*normal hearing level*" (nivel de audición normal): referencia para estímulos auditivos breves; depende de la frecuencia y de la duración.
- pSPL "*peak SPL*" (pico del SPL): valor máximo de la intensidad de estímulos auditivos de muy breve duración utilizados para promover la generación de PEA.

Localización: la audición biaural facilita reconocer la procedencia del sonido.

Los **estímulos auditivos** más empleados son:

1. *Click*: generado al aplicar al auricular un impulso eléctrico rectangular de unos 100 microsegundos (μseg). Según su polaridad, puede ser de *condensación* (la membrana del altavoz se desplaza hacia el tímpano y éste hacia el oído medio, con lo que la membrana basilar se desplaza hacia abajo, en dirección a la rampa timpánica) o de *rarefacción* (al revés). La polaridad puede afectar a la latencia y morfología de la onda, mientras que el auricular puede modificar el estímulo

eléctrico al transformarlo en auditivo. Los click se utilizan en los PEA de corta latencia.

2. *Tono puro*: permite obtener frecuencias concretas de estímulo auditivo aumentando el *período de ascenso* (tiempo que tarda en alcanzar la intensidad seleccionada) y la *duración*, aunque esta mayor selectividad ocurre a costa de una peor sincronización de impulsos nerviosos. Hay dos tipos de tonos, el "*pip*" (estímulo sinusoidal muy breve, filtrado) y el "*burst*" (de mayor duración). Se utilizan para los PEA de larga latencia.
3. *Enmascaramiento o ruido blanco*: aplicado sobre el oído contralateral asegura que las respuestas obtenidas proceden específicamente del oído explorado.

BIBLIOGRAFÍA ANEXO 2:

Picton TW. Auditory evoked potentials. *En*: Daly DD, Pedley TA eds. *Current practice of clinical electroencephalography*. Nueva York: Raven Press 1990: 625-678

Guyton AC. El sentido de la audición. *En*: Guyton AC, ed. *Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica*. Madrid: Panamericana 1994: 205-217

Sainz M. Principios generales de estimulación y registro en potenciales evocados auditivos. *En*: Ciges M, Artieda J, Sainz M, Stingl de Méndez eds. *Potenciales Evocados*. Granada: Anel 1992: 363-385

ANEXO 3

CÓRTEX AUDITIVO VÍA AUDITIVA

La **vía auditiva**, constituida por los axones del ganglio espiral de Corti (donde el sonido se transforma en señal bioeléctrica) y sus conexiones posteriores, se proyecta sobre el córtex cerebral fundamentalmente a nivel del *plano supratemporal de la circunvolución temporal superior de Heschl*, aunque el **córtex auditivo** se extiende también sobre el *borde lateral del lóbulo temporal*, gran parte del *córtex de la ínsula* y la porción más externa del *opérculo parietal*.

Existen dos **áreas auditivas**:

1. *Primaria*: excitada de forma directa por proyecciones desde el cuerpo geniculado medial. En esta zona se *discriminan patrones sonoros* (como una combinación o secuencia de tonos en un orden dado). Corresponde al área 41 de Brodmann y parte de las áreas 42 y 52.
2. *Secundaria* (o de *asociación*): excitada de forma secundaria por impulsos procedentes del córtex primario y de áreas asociativas talámicas (adyacentes al cuerpo geniculado medial). En esta zona se da un *significado* al sonido escuchado. Se encuentra en el área 22 de Brodmann.

Ambas áreas auditivas, además de conectadas entre sí, lo están a través del cuerpo calloso con sus homólogas del hemisferio contralateral. Otras *fibras de asociación* relacionan el córtex auditivo con los demás lóbulos cerebrales, en particular el frontal y el córtex profundo del surco temporal superior (lugar de convergencia de fibras de asociación de todas las áreas sensoriales). El núcleo pulvinar del tálamo, donde se integran las aferencias multisensoriales, también proyecta hacia áreas auditivas. El córtex temporal también está relacionado con las áreas del lenguaje.

Por último, existen vías retrógradas desde el córtex auditivo hasta la cóclea que son capaces de inhibir áreas específicas del órgano de Corti. Este fenómeno se puede experimentar, por ejemplo, al centrar la atención sobre un instrumento dado mientras se escucha a una orquesta interpretar un concierto.

La **vía auditiva**, por su parte, presenta algunas características especiales:

1. *Entrecruzamiento*: las señales que proceden de cada oído se transmiten hacia ambos lados del cerebro con un ligero predominio de la vía contralateral. Las

vías del oído derecho y del izquierdo se entrecruzan en, al menos, tres puntos (cuerpo trapezoide, entre los dos núcleos de los lemniscos laterales y entre los dos colículos inferiores).

2. Conexión con el *sistema activador reticular* del tronco de encéfalo, cuyas proyecciones tanto hacia arriba (córtex cerebral) como hacia abajo (médula) activan todo el sistema nervioso ante un sonido intenso, preparándolo para responder. También hay conexiones con el *vermis cerebeloso* que se activan de forma instantánea ante un sonido repentino.
3. *Representación espacial del sonido* en función de su frecuencia: este fenómeno ya ocurre a nivel de la membrana basilar en el oído interno.

BIBLIOGRAFÍA ANEXO 3:

Brodmann K, ed. *Vergleichende Lokalisationlehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: Barth 1909.

Williams PS, Warwick R. Neurología. *En*: Williams PS, Warwick R, eds. *Gray Anatomía*. Barcelona: Salvat 1986: 855-1344

Guyton AC. El sentido de la audición. *En*: Guyton AC, ed. *Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica*. Madrid: Panamericana 1994: 205-217

ANEXO 4

Inventario de la depresión de Beck

BDI

Nombre :

Fecha:

Este cuestionario consiste en 21 grupos de afirmaciones. Lea cuidadosamente cada grupo y marque con una (X) aquella afirmación que mejor describa su estado de ánimo durante la **pasada semana, incluyendo hoy. Antes de hacer su elección asegúrese de que ha leído todas las afirmaciones de cada grupo.**

1.-

No me siento triste. ()

A veces me siento triste. ()

Me siento triste todo el tiempo. ()

Me siento tan triste e infeliz que no lo puedo soportar. ()

2.-

No me siento desanimado por el futuro. ()

Me siento desanimado por el futuro. ()

Siento que no tengo ninguna expectativa de interés cuando miro hacia delante. ()

No tengo ninguna esperanza en el futuro y creo que las cosas no van a mejorar. ()

3.-

No me siento un fracasado. ()

Pienso que he fracasado más que el promedio de la gente. ()

Si miro hacia detrás todo lo que veo son fracasos. ()

Pienso que como persona soy un fracasado. ()

4.-

Obtengo placer de las cosas bellas y divertidas de la vida. ()

Ahora, ya no me divierto como antes. ()

Apenas obtengo satisfacción real de la vida. ()

Me encuentro insatisfecho y aburrido con cada cosa que hago. ()

5.-

No me siento particularmente culpable. ()

A veces me siento culpable. ()

Durante la mayor parte del tiempo me siento culpable. ()

Me siento culpable todo el tiempo. ()

6.-

No siento que pudiera estar siendo castigado. ()

Siento que pudiera estar siendo castigado. ()

Espero ser castigado por mis faltas y errores. ()

Siento que estoy siendo castigado. ()

7.-

No me siento decepcionado conmigo mismo. ()
 Me siento decepcionado conmigo mismo. ()
 Me siento enormemente disgustado conmigo mismo. ()
 Me odio a mi mismo. ()

8.-

No me siento peor que los demás. ()
 Soy crítico conmigo por mi debilidad y errores. ()
 Me culpo todo el tiempo por mis faltas. ()
 Me culpo a mi mismo por todo lo malo que sucede. ()

9.-

No tengo pensamientos suicidas. ()
 Tengo pensamientos suicidas pero no podría matarme. ()
 Yo podría matarme. ()
 Me mataría si tuviera una oportunidad. ()

10.-

No lloro más de lo normal. ()
 A veces lloro sin motivo. ()
 Ahora lloro todo el tiempo. ()
 Antes era capaz de llorar; sin embargo, ahora no puedo aunque quiera hacerlo. ()

11.-

No estoy más irritado ahora que lo que he estado antes. ()
 Me enfado o irrito ahora más fácilmente que antes. ()
 Me siento irritado todo el tiempo. ()
 No puedo irritarme ahora de ninguna forma por las cosas que antes solían irritarme. ()

12.-

No he perdido interés por la gente. ()
 Estoy menos interesado por la gente que antes. ()
 He perdido mucho de mi interés por la gente. ()
 He perdido todo mi interés por la gente.

13.-

Tomo mis decisiones sin problemas. ()
 Aplazo tomar decisiones más veces de lo habitual.
 Tengo mucha más dificultad para tomar decisiones que antes. ()
 No puedo tomar decisiones de ninguna manera, nunca más. ()

14.-

No me siento con peor aspecto que antes. ()
 Me preocupa que estoy envejeciendo o perdiendo atractivo. ()
 Siento que se han producido cambios en mi apariencia que hacen que no parezca atractivo/a. ()
 Creo que parezco feo/a. ()

15.-

Puedo trabajar ahora tanto como antes. ()
 Tengo que hacer un esfuerzo extra para poder comenzar a hacer algo. ()
 Tengo que presionarme mucho para hacer algo. ()
 No puedo hacer ningún trabajo, de ninguna manera. ()

16.-

Puedo dormir como siempre. ()
 No puedo dormir tan bien como solía. ()

A menudo me despierto 1-2 horas antes de lo habitual en mi y me cuesta volver a dormirme. ()
Me despierto varias horas antes de lo habitual en mi y ya no puedo volver a dormirme aunque continúe en la cama. ()

17.-

No me canso más de lo normal. ()
Me canso más fácilmente que antes. ()
Cualquier cosa que hago me fatiga. ()
Me canso tanto que no puedo hacer nada. ()

18.-

Mi apetito es igual que antes. ()
Mi apetito no es tan bueno como antes () o tengo mas apetito que antes. ()
Mi apetito es mucho peor que antes() o tengo mucha dificultad para controlar mis ganas de comer.()
No tengo apetito () o no puedo controlar mis ganas de comer()

19.-

No he perdido () ni ganado peso últimamente. ()
He perdido () o ganado () más de 2.5 Kg.
He perdido () o ganado () más de 5 Kg.
He perdido () o ganado () más de 7.5Kg.

Yo estoy tratando de perder peso haciendo dieta. Si.....No....

20.-

No estoy más preocupado por mi salud que antes. ()
Estoy preocupado por mi salud. ()
Me preocupa tanto mi salud que me resulta difícil concentrarme en cualquier cosa. ()
Estoy tan preocupado por mi salud que no puedo pensar en otra cosa. ()

21.-

No he notado ningún cambio reciente en mi interés por el sexo. ()
Estoy menos interesado por el sexo que antes. ()
He perdido mucho de mi interés por el sexo. ()
He perdido todo mi interés por el sexo. ()

ANEXO 5

TRIDIMENSIONAL PERSONALITY QUESTIONNAIRE (TPQ) *cuestionario tridimensional de la personalidad*

versión 4-5/87

TPQ (confidencial)

NOMBRE Y APELLIDOS:

FECHA:

INSTRUCCIONES

Lea cada pregunta que se le formula contestando V = verdad o F = falso según exprese o no sus actitudes, opiniones, intereses o sentimientos.

EJEMPLO:

He entendido cómo rellenar este cuestionario V F

(Si contestó V siga leyendo, si no pregunte a la persona encargada de ayudarle en cualquier duda que tenga)

Por favor conteste cada cuestión aunque no esté completamente seguro de la respuesta y recuerde que no hay respuestas acertadas o equivocadas, sino opiniones o sentimientos personales.

CUESTIONARIO:

1. Confío en que todo irá bien incluso en situaciones que preocuparían a la mayoría de las personas V F

2. A menudo me gusta intentar cosas nuevas por pura diversión o emoción, incluso si la mayoría de la gente las considera una pérdida de tiempo V F

3. Me gusta hablar abiertamente de mis experiencias y sentimientos con mis amigos, en vez de guardármelos para mí mismo V F

4. Cuando no pasa nada nuevo, suelo empezar a buscar algo que sea emocionante o excitante V F

5. Me suelo preocupar más que la mayoría de la gente por que algo malo pueda suceder en el futuro V F

6. No me importa hablar sobre mis problemas personales con personas a las que he tratado poco V F

7. Me gustaría estar con amigos íntimos la mayor parte del tiempo V F

8. Casi siempre me mantengo relajado y despreocupado aunque casi todos a mi alrededor estén inquietos V F

9. Suelo exigir muy buenas razones prácticas para aceptar cambiar de forma de hacer las cosas V F

10. A menudo tengo que parar de hacer lo que estoy haciendo porque empieza a preocuparme que "algo" pueda ir mal V F

11. Detesto cambiar mis modos de hacer las cosas, aun si mucha gente me dice que hay nuevas y mejores formas de hacerlas V F

12. A mis amigos les resulta difícil conocer mis sentimientos porque rara vez les cuento lo que pienso V F

13. Me gusta cuando la gente puede hacer cuanto quiere sin seguir reglas o normas estrictas V F

14. A menudo paro de hacer lo que estaba haciendo porque algo me preocupa, aun cuando mis amigos me digan que todo va a ir bien V F

- 15.No me molestaría estar solo todo el tiempo V F
- 16.Me gusta ser muy organizado y establecer normas para la gente siempre que puedo V F
- 17.Suelo hacer las cosas a mi manera (más bien que ceder a los deseos de otros) V F
- 18.Suelo estar tenso o preocupado cuando he de hacer algo nuevo con lo que no estoy familiarizado V F
- 19.En situaciones que no me son familiares suelo sentirme tenso o preocupado, aunque los demás piensen que no hay motivo para preocuparse V F
- 20.La gente piensa a menudo que soy demasiado independiente porque no hago lo que ellos quieren.V F.
- 21.Incluso cuando la mayoría de la gente piensa que no es importante, suelo insistir en que las cosas se hagan de manera ordenada, estricta V F
- 22.Suelo hacer las cosas según siento en el momento de hacerlas, sin pensar en cómo fueron hechas antes V F
- 23.Suelo sentirme tenso o preocupado en situaciones que no me son familiares, aunque otros piensen que no entrañan peligro alguno V F
- 24.Suelo saltarme normas o reglas cuando creo que puedo hacerlo impunemente V F
- 25.No me importa mucho si los demás simpatizan conmigo o con mi forma de hacer las cosas V F
- 26.Suelo mantenerme calmado y seguro en situaciones que la mayoría de la gente consideraría peligrosas físicamente V F
- 27.Creo que es más importante ser simpático y comprensivo con los demás que ser práctico y duro de sentimientos V F
- 28.Pierdo el control de mí mismo con más facilidad que la mayoría de la gente V F
- 29.Suelo tener confianza en poder hacer sin mayor problema cosas que la mayoría de la gente consideraría peligrosas, como conducir un coche a gran velocidad con el suelo mojado V F
- 30.A menudo reacciono de manera tan fuerte ante nuevas noticias que digo o hago cosas que lamento después V F
- 31.A la gente le resulta fácil venir a mí en busca de ayuda o comprensión V F
- 32.Soy mucho más reservado y me controlo más que la mayoría de la gente V F
- 33.Cuando tengo que conocer a un grupo de personas nuevas, soy más tímido que la mayoría de la gente V F
- 34.Me conmuevo mucho ante la desgracia ajena (niños minusválidos) V F
- 35.Casi nunca me excito tanto que llego a perder el control de mí mismo V F
- 36.Se me considera como alguien muy práctico, que no actúa movido por emociones V F
- 37.A menudo evito encuentros con personas desconocidas porque no confío en la gente que no conozco V F
- 38.Suelo huir de situaciones sociales en las que tendría que conocer a gente nueva, aunque me aseguren que son gente simpática V F
- 39.Generalmente me exijo más de lo que se exige a la mayoría de la gente, porque quiero hacer las cosas lo mejor posible V F
- 40.Me cuesta más que a la mayoría de la gente ilusionarme con nuevas ideas o actividades V F
- 41.A menudo me exijo hasta acabar exhausto, o intento hacer más de lo que realmente puedo V F
- 42.Probablemente, podría estar relajado y ocurrente en un grupo de extraños, incluso aunque supiera que no eran abiertos a la amistad V F
- 43.Me cuesta mantenerme interesado por algo durante mucho tiempo, ya que mi atención se dirige a cualquier otra cosa V F
- 44.Pienso que estaría confiado y relajado si me encontrara con extraños, incluso si supiera que ellos estaban enfadados conmigo V F

45. Creo que podría hacer más de lo que hago, pero no veo la finalidad de presionarme a mí mismo más de lo que es necesario para ir pasando V F
46. Me gusta pensar mucho las cosas antes de tomar una decisión V F
47. Preferiría casi siempre hacer cualquier cosa con un poco de riesgo, como por ejemplo conducir un coche rápidamente por una carretera sobre un acantilado y llena de curvas que estar sin hacer nada durante unas pocas horas V F
48. A menudo sigo mi instinto, presentimiento o intuición sin pensar en todos los detalles V F
49. Trato de trabajar lo menos posible, incluso aunque los demás esperen más de mí V F
50. A menudo me equivoco por haber seguido un presentimiento equivocado o una incorrecta primera impresión V F
51. Preferiría casi siempre hacer cualquier cosa arriesgada como por ejemplo saltar en paracaídas antes que estar sin hacer nada e inactivo durante unas pocas horas V F
52. Estoy tan satisfecho con lo que he conseguido hasta ahora que tengo pocos deseos de mejorar V F
53. No me interesa continuar trabajando en algo al menos que exista una buena probabilidad de sacar algo provechoso de hacerlo V F
54. Tengo menos energía y me canso más rápidamente que la mayoría de la gente V F
55. Generalmente pienso detalladamente todos los aspectos positivos y negativos antes de tomar una decisión V F
56. Casi siempre pienso en todas las circunstancias favorables o desfavorables detalladamente antes de tomar una decisión, incluso aunque alguien me urgiera una respuesta rápida V F
57. A menudo necesito la siesta o períodos de descanso extras porque me canso fácilmente V F
58. No cambio de opinión por contentar a otras personas V F
59. Tengo más energía y me canso menos que la mayoría de la gente V F
60. Generalmente soy capaz de conseguir que los demás me crean aunque exagere o no diga la verdad V F
61. Me molesta cuando los demás no me dan el apoyo que espero de ellos V F
62. Generalmente convenzo o divierto más que los demás gracias a mi carácter simpático y dicharachero V F
63. Generalmente puedo estar al loro todo el día sin necesidad de esforzarme V F
64. Me contraria o enfada más que a la mayoría de la gente perder a un buen amigo V F
65. No me gusta decir mentiras aunque sean piadosas V F
66. Ahorro más que la mayoría de mis familiares o conocidos V F
67. Incluso aunque tenga problemas con un amigo trato casi siempre de continuar la amistad como si no hubiera ocurrido nada V F
68. Me recupero más lentamente que la mayoría de la gente después de haber estado sometido a un esfuerzo, estrés o enfermedad de poca importancia V F
69. Necesito mucho descanso extra, ayuda, o que me animen los demás para recuperarme de una situación estresante o de una enfermedad poco importante V F
70. A menudo me gasto todo el dinero o me endeudo por utilizar demasiado crédito V F
71. Raras veces me enfada no recibir de la gente el reconocimiento que merezco V F
72. Debido a que gasto demasiado dinero sin ningún miramiento me cuesta mucho ahorrar V F
73. Cualquier variación en mis costumbres o forma de hacer las cosas me produce tensión, cansancio o preocupación V F
74. Si me encuentro fastidiado generalmente me encuentro mejor acompañado por amigos que estando solo V F
75. Generalmente me encuentro más seguro de mí mismo y con más energía que la mayoría de la gente que conozco aunque esté pasando una mala racha V F
76. Algunos piensan que soy demasiado agarrado o tacaño V F
77. A menudo soy muy inconstante V F

- 78.**Me resulta duro gastar dinero para divertirme aunque disponga de una cantidad suficiente para hacerlo V F
- 79.**Raras veces me enfado porque algo no funciona bien, cuando esto ocurre me pongo a pensar o hacer otra cosa V F
- 80.**Me recupero más fácilmente que la gente que conozco después de sufrir una pequeña enfermedad o padecer una situación estresante V F
- 81.**Odio tomar decisiones basado sólo en una primera impresión V F
- 82.**Pienso que tendré muy buena suerte en el futuro V F
- 83.**A menudo unas bellas o poética palabras me conmueven profundamente V F
- 84.**Si me humillan o me ponen en un grave aprieto soy capaz de superarlo rápidamente V F
- 85.**Prefiero lo malo conocido que lo bueno por conocer V F
- 86.**Prefiero guardar mis problemas para mí mismo V F
- 87.**Disfruto más ahorrando que gastando dinero en entretenimiento o diversiones V F
- 88.**Prefiero no aburrirme mucho, incluso con mis amigos V F
- 89.**Me siento muy confiado y seguro de mí mismo en casi todas las circunstancias y situaciones sociales V F
- 90.**Generalmente prefiero permanecer frío y distante de la gente V F
- 91.**Nunca me preocupo por cosas terribles que pudieran ocurrir en el futuro V F
- 92.**Soy más trabajador que la mayoría de la gente V F
- 93.**Durante una conversación prefiero mucho más escuchar que llevar la voz cantante V F
- 94.**Me gusta contentar a la gente todo lo que puedo V F
- 95.**No importa qué problema tenga, siempre pienso que se resolverá bien V F
- 96.**Prefiero estar en mi casa que viajar o explorar nuevos lugares V F
- 97.**Generalmente, soy mucho más constante que la mayoría de la gente que conozco V F
- 98.**Generalmente, tengo buena suerte para cualquier cosa que hago V F
- 99.**Me gusta poner mucha atención en los detalles de cualquier cosa que hago V F
- 100.**Me resulta fácil expresarme mientras hablo con cualquiera V F