

María Elena Asso Otaí

Comorbilidad de la hiperlaxitud
articular en pacientes
diagnosticados de trastorno de
angustia y fibromialgia

Director/es

García Campayo, Javier
Montón Franco, Carmen

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

COMORBILIDAD DE LA HIPERLAXITUD
ARTICULAR EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS
DE TRASTORNO DE ANGUSTIA Y FIBROMIALGIA

Autor

María Elena Asso Otal

Director/es

García Campayo, Javier
Montón Franco, Carmen

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

2010

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y
DERMATOLOGÍA

“COMORBILIDAD DE LA HIPERLAXITUD ARTICULAR EN
PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TRASTORNO DE
ANGUSTIA Y FIBROMIALGIA”

ELENA ASSO OTAL

D. JAVIER GARCÍA CAMPAYO, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

DÑA. CARMEN MONTÓN FRANCO, Profesora Asociada de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICAN:

Que las investigaciones que se exponen en la Memoria: **“COMORBILIDAD DE LA HIPERLAXITUD ARTICULAR EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TRASTORNO DE ANGUSTIA Y FIBROMIALGIA”** presentada por la Licenciada **DÑA. ELENA ASSO OTAL**, para aspirar al grado de Doctor en Medicina, han sido realizadas bajo nuestra dirección en todas las etapas, reflejando con toda fidelidad los resultados obtenidos.

Tras haber revisado esta Memoria, la encontramos conforme para ser presentada, defendida en acto público, y juzgada en su momento por el Tribunal que al efecto se designe.

Lo que firmo en Zaragoza a _____.

Fdo. Dr. D. Javier García Campayo

Dra. Dña. Carmen Montón Franco

**A Héctor,
Julia y
Pablo.**

*“La verdadera ignorancia no es la
ausencia de conocimientos, sino el hecho de rehusar adquirirlos”.*

(Karl Popper)

AGRADECIMIENTOS.

- Al Dr. Javier García-Campayo por su seguimiento y dirección de la tesis durante tantos años; gracias por haber hecho posible su realización, por haber resuelto todas las dudas y facilitarme los medios posibles para el desarrollo de la misma.
- Al Dr. Jordi Gago de Sant Pere de Riudebitlles (Barcelona), por su tiempo dedicado a instruirme en la exploración de la hiperlaxitud articular, aun siendo en fin de semana.
- Al Dr. Fernando Orozco del Centro de Salud de Valdefierro (Zaragoza) y al Dr. Salvador Lou del Centro de Salud de Utebo (Zaragoza) por su colaboración, a la hora de proporcionarme pacientes para adquirir el manejo correcto de la exploración; y a los mismos pacientes por su amabilidad para participar en mi estudio.
- A la Dra. Carmen Montón del Centro de Salud de Casablanca (Zaragoza) por su codirección y además, como los dos anteriores, por proporcionarme pacientes para adquirir la experiencia de una correcta exploración de Hiperlaxitud articular.
- A la Dra. Aida Pascual, que tantos momentos le he robado y el tiempo que ha dedicado, tanto como profesional en su ámbito laboral de psicóloga en ASAFA, como amiga que revisaba mis notas desinteresadamente.
- A Isabel, enfermera del Centro de Salud de Torrero, por su colaboración con el trato de los pacientes y prestándome su consulta para exploraciones, en momentos que era complicado tener un sitio habilitado.
- A Angela, Ascen y Cintia, administrativas del Centro de Salud de Torrero, que me han ayudado a buscar historiales y localizar a los pacientes para su seguimiento posterior.
- Al Dr. Caro, psiquiatra del Centro de Salud de Torrero, compañero de mi director, Javier García Campayo, que me aportaba pacientes para ser evaluados.
- A las personas de la Asociación de Aragón de fibromialgia (ASAFA) que exploré, por su entrega y buen humor, que a pesar de su patología tan invalidante, se prestaban a cualquier exploración y test que hiciese; aunque el lugar donde se explorase no reunía las mejores condiciones de comodidad.

- A la estadística, Eva María Andrés, por su labor y entrega en el tema tan farragoso para mí, y a la vez tan importante, para hallar los resultados del trabajo de campo realizado.
- A mi marido, que en todo momento me ha apoyado, no solo en la técnica con la informática, que me ha ayudado mucho; sino en levantar mi ánimo cuando me desanimaba.
- A mis hijos, que tanto tiempo y dedicación les he quitado.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	19
1.1.SÍNDROME DE HIPERLAXITUD ARTICULAR	
1.1.1. CONCEPTO	21
1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA	22
1.1.3. CLÍNICA / CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	24
1.1.4. TRATAMIENTO	30
1.2.TRASTORNO DE ANGUSTIA	42
1.2.1. CONCEPTO E INTRODUCCIÓN HISTORICA	42
1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA	44
1.2.3. CLÍNICA / CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	46
1.2.4. TRATAMIENTO	53
1.2.4.1. PSICOLÓGICO	53
1.2.4.2. FARMACOLÓGICO	59
1.2.4.3. COMBINADO	68
1.3.FIBROMIALGIA	69
1.3.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	69
1.3.2. CONCEPTO	71
1.3.3. PREVALENCIA	72

1.3.4. CLÍNICA	73
1.3.5. DIAGNÓSTICO	76
1.3.6. TRATAMIENTO	82
1.3.6.1. NO FARMACOLÓGICO	83
1.3.6.2. FARMACOLÓGICO	91
1.4.COMORBILIDAD HIPERLAXITUD ARTICULAR	99
1.4.1. CON TRASTORNO DE ANGUSTIA Y OTRAS PATOLOGIAS PSIQUIATRICAS	99
1.4.2. CON FIBROMIALGIA	101
1.4.3. CON OTROS	103
2. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS	107
2.1.JUSTIFICACIÓN	109
2.2.OBJETIVOS	111
2.3.HIPÓTESIS	112
3. MATERIAL Y MÉTODOS	113
3.1.DISEÑO	115
3.2.MUESTRA	116
3.3.TAMAÑO MUESTRAL	120
3.4.APAREAMIENTO DE LA MUESTRA	121

3.5. INSTRUMENTOS	121
3.5.1. ESTANDARIZACIÓN DE INVESTIGADORES	121
3.5.2. CRITERIOS DE BEIGHTON	122
3.5.3. PROTOCOLO DE ESTUDIO GENÉTICO DE LAXITUD Y ANSIEDAD DEL HOSPITAL DEL MAR	122
3.5.4. CRITERIOS DE BRIGHTON/GRAHAME	123
3.5.5. ENTREVISTA PSIQUIÁTRICA ESTANDARIZADA POLIVALENTE (EPEP)	124
3.5.6. ESCALA DE PÁNICO Y AGORAFOBIA DE BANDELOW (PAS)	125
3.5.7. ESCALA DE ANSIEDAD ESTADO-RASGO (STATE TRAIT ANXIETY INVENTORY, STAI)	126
3.5.8. ESCALA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN EL HOSPITAL (HADS)	127
3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	128
3.7. ASPECTOS ÉTICOS	130
4. RESULTADOS	131
4.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA MUESTRA	133
4.1.1. DISTRIBUCIÓN GRUPOS	133

4.1.2. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS EN CADA GRUPO	133
4.1.2.1. SEXO	133
4.1.2.2. EDAD	134
4.1.2.3. GRUPO ÉTNICO	134
4.1.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	135
4.1.3.1. INDIVIDUOS CON TRASTORNO DE PÁNICO	135
4.1.3.2. INDIVIDUOS CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO PSIQUIÁTRICO	135
4.1.3.3. INDIVIDUOS DIAGNOSTICADOS DE FIBROMIALGIA	136
4.1.3.4. INDIVIDUOS SANOS	137
4.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE HIPERLAXITUD ARTICULAR	137
4.2.1. CRITERIOS DE BEIGHTON	137
4.2.2. CRITERIOS DE BRIGHTON	141
4.2.3. CRITERIOS DEL HOSPITAL DEL MAR	143
4.3. CÁLCULO DE RIESGO DE HIPERLAXITUD EN CADA GRUPO DIAGNÓSTICO	147
4.3.1. RIESGO DE HIPERLAXITUD ARTICULAR EN INDIVIDUOS CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DE PÁNICO	147

4.3.2. RIESGO DE HIPERLAXITUD ARTICULAR EN INDIVIDUOS CON TRASTORNO DE PÁNICO FRENTE A CONTROLES PSIQUIÁTRICOS	147
4.3.3. RIESGO DE HIPERLAXITUD ARTICULAR EN INDIVIDUOS CON TRASTORNO DE PÁNICO FRENTE A CONTROLES CON FIBROMIALGIA	149
4.3.4. RIESGO DE HIPERLAXITUD ARTICULAR EN INDIVIDUOS CON TRASTORNO DE PÁNICO FRENTE A CONTROLES SANOS	150
4.4.DISTRIBUCIÓN DE LA HIPERLAXITUD ARTICULAR EN EL TRASTORNO DE PÁNICO EN RELACIÓN AL SEXO Y LA EDAD	152
4.4.1. DIFERENCIAS ENTRE INDIVIDUOS CON TRASTORNO DE PÁNICO Y CONTROLES SANOS	152
4.4.2. DIFERENCIAS ENTRE INDIVIDUOS CON TRASTORNO DE PÁNICO Y CONTROLES PSIQUIÁTRICOS	153
4.4.3. DIFERENCIAS ENTRE INDIVIDUOS CON TRASTORNO DE PÁNICO Y CONTROLES CON FIBROMIALGIA	154
4.5.CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DIFERENCIALES ENTRE INDIVIDUOS CON TRASTORNO DE PÁNICO CON Y SIN HIPERLAXITUD ARTICULAR	155

5. DISCUSIÓN	157
5.1.FORTALEZAS Y DEBILIDADES	161
5.1.1. FORTALEZAS	161
5.1.2. DEBILIDADES	162
5.2.EL PROBLEMA DEL DIAGNÓSTICO DE LA HIPERLAXITUD ARTICULAR	163
5.3.PREVALENCIA Y ASOCIACIÓN (ODSS-RATIO) DE LA HIPERLAXITUD ARTICULAR	166
5.3.1. EN POBLACIÓN GENERAL	166
5.3.2. EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TRASTORNO DE ANGUSTIA	167
5.3.3. EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE FIBROMIALGIA	169
5.3.4. OTROS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS	172
5.4.CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E HIPERLAXITUD ARTICULAR	173
5.5.ASOCIACIÓN ENTRE HIPERLAXITUD ARTICULAR Y TRASTORNO DE ANGUSTIA	176
5.6.CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE TRASTORNO DE ANGUSTIA EN PACIENTES CON Y SIN HIPERLAXITUD ARTICULAR	177
5.7.IMPLICACIONES CLÍNICAS	178

6. CONCLUSIONES	181
7. BIBLIOGRAFÍA	187
8. ANEXOS	225
I. CRITERIOS DE BEIGHTON	227
II. PROTOCOLO DE ESTUDIO GENÉTICO DE LAXITUD Y ANSIEDAD EN EL HOSPITAL DEL MAR	229
III. CRITERIOS DE BRIGHTON O DE GRAHAME	231
IV. ESCALA DE PÁNICO Y AGORAFOBIA DE BANDELOW (PAS)	233
V. INVENTARIO DE ANSIEDAD ESTADO-RASGO (STAI)	235
VI. HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HADS)	239

1. INTRODUCCIÓN

1.1. SÍNDROME DE HIPERLAXITUD ARTICULAR

1.1.1. CONCEPTO

La hiperlaxitud articular se define como la amplitud del movimiento normal de las articulaciones que condicionan una mayor movilidad, debida a una mayor distensibilidad de ligamentos y cápsulas articulares (ACAUSO M et al., 2001). En 1927 ya se estudió un caso de una familia con hiperlaxitud (KEY JA, 1927) y posteriormente se realizó otro estudio en soldados prestando el servicio militar (SUTRO J, 1947).

La laxitud articular se caracteriza por una mayor distensibilidad de las articulaciones en los movimientos pasivos junto a movilidad aumentada en los activos. (LIENCE E, 1987). La laxitud articular como síndrome se describe hace unos 50 años cuando aparecen problemas reumatológicos en pacientes que solo tienen laxitud articular (ROTES QUEROL J et al., 1957).

Si una persona con laxitud articular tiene síntomas asociados pasa a definirse como Síndrome de hiperlaxitud articular benigno (SHAB) (BRAVO J, 2003). Y ya en 1967, se introduce el término de Síndrome de hiperlaxitud articular, en el que se asocia a enfermedades músculo-esqueléticas (KIRK JH et al., 1967). Aunque la etiología de este trastorno es desconocida, la mayoría de las hipótesis sugieren una alteración de la síntesis del colágeno como causa fundamental o concurrente; al haberse encontrado un aumento significativo en la relación colágeno tipo III/III+I en biopsias de mujeres hiperlaxas (CHILD A, 1986), observándose al microscopio electrónico una disminución de la proporción de fibras colágenas gruesas y un aumento de las fibras colágenas finas, matriz,

elastina y fibrocitos de la capa reticular (GRAHAME R, 1990). Es necesario realizar un diagnóstico diferencial con enfermedades del tejido conectivo como Osteogénesis imperfecta, Ehlers-Danlos, Síndrome de Marfan y otros (LEWKONIA RM, 1993; WORDSWORTH P et al., 1987; HARRISON, 1998).

Por otro lado, se ha identificado una duplicación intersticial del cromosoma humano 15q24-26 llamado DUP25, el cual estaba significativamente asociado con el trastorno de pánico/agorafobia/fobia social/laxitud articular en familias, y con casos de trastorno de pánico no familiares (GRATACÓS M et al., 2001). Mosaicismos, diferentes formas de DUP25 sin la misma familia, y la ausencia de segregación de 15q24-26 con DUP25, y el fenotipo psiquiátrico, sugieren que la mutación causante de la enfermedad, tiene un mecanismo no Mendeliano. Gratacós y su equipo, proponen que DUP25, que está presente en 7% de los sujetos control, es un factor susceptible para el fenotipo que incluye los trastornos de pánico y fobia y la laxitud articular. No obstante, estos hallazgos genéticos no han sido confirmados por otros estudios (TABINER M et al., 2003. WEILAND Y et al., 2003).

1.1.2. EPIDEMIOLOGIA

No se puede precisar por los resultados tan dispares, debido a la heterogeneidad de las muestras (población general, consulta reumatológica, revisiones en población laboral,...).

La hiperlaxitud articular afecta a más del 10% de la población europea y hasta 25% en otras razas (GRAHAME R, 1999). El Síndrome de hiperlaxitud benigna en España constituye el 25% de las consultas reumatológicas (GUMA et al., 2001).

En un estudio realizado en zona rural, se ha encontrado que un 14% de la población entre dieciséis y setenta años (20% mujeres y 7% hombres) presentaban laxitud articular, según los criterios de Beighton (GAGO J, 1992).

En relación a factores genéticos, existe una herencia dominante con manifestaciones fenotípicas influenciadas por el sexo (BEIGHTON et al., 1989). Entre individuos de la misma familia, las mujeres se afectan más que los hombres, y más severamente.

Los orientales y asiáticos son más laxos que los africanos negros y estos más que los caucásicos (GRAHAME R, 1997). Las cifras de prevalencia van de un 5% para los adultos caucásicos (JESSEE EF et al., 1980), hasta 38% en jóvenes de Oriente medio (AL-RAWI ZS et al., 1985).

Con respecto a la edad es más frecuente en niños (ROTÉS QUEROL J, 1983) y en adolescentes (MENÉNDEZ F et al., 1994) y con la edad disminuye (ELLIS FE et al., 1956; WYNNE-DAVIES R, 1971). En los hombres declina en la década de los veinte, y en las mujeres, en la de los cuarenta.

Algunos con los años se convierten en gimnastas, músicos (LARSSON LG, et al., 1993), bailarines (GRAHAM R, et al., 1972) o contorsionistas. Estudios hechos a atletas que no poseen laxitud articular demuestran que el entrenamiento hace que aumente la movilidad articular de modo temporal, pero luego decae (BIRD HA, et al., 1987). Así como que muchos de ellos deben abandonar su actividad por lesiones provocadas por dicha laxitud.

1.1.3. CLÍNICA / CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Las manifestaciones clínicas tanto articulares como extra-articulares se relacionan con los tejidos conjuntivos (ligamentos, piel, cartílagos, huesos, vasos sanguíneos, fascias tendinosas, etc.) (MISHRA MB et al., 1996).

Entre las manifestaciones articulares se encuentran los pies planos, desviaciones del eje de la rodilla (genu varum y genu valgum), escoliosis, cifosis e hiperlordosis, luxaciones y subluxaciones recurrentes, historia de meniscopatía, disfunción de la articulación temporomandibular (DE COSTER PJ et al., 2005), esguinces de tobillo, tortícolis espontáneas, epicondilitis y síndrome del túnel carpiano.

La osteoartrosis se relaciona con la laxitud articular (BRIDGES et al., 1992) e incluso la hiperlaxitud es causa prematura de artrosis y de depósitos de pirofosfato cálcico asociándose a condrocalcinosis (BIRD HA, et al., 1978); además de incrementar el riesgo de Osteoporosis (GULBAHAR S et al., 2005).

Un hallazgo reciente es la asociación entre fibromialgia y laxitud articular (HUDSON N, et al., 1995; ACAUSO M et al., 1998).

Entre las manifestaciones extra-articulares, se han descrito la aparición de equimosis, formación de hemorragias y fenómenos circulatorios periféricos de tipo Raynaud. Los pacientes con hiperlaxitud presentan mayor incidencia de prolapso de la válvula mitral (GRAHAME R, et al., 1988; PITCHER D et al., 1982; ONDRASIK M et

al., 1988; DURÓ JC, 1990), prolapsos vaginales y uterinos (AL-RAWI Z et al., 1982) y rectales, neumotórax espontáneos, hernias (inguinales, umbilicales o crurales), rotura de aneurismas, rotura espontánea de membranas en la gestación, diverticulosis, hidronefrosis, etc. (BIRD HA, 1984).

Otras manifestaciones no articulares de la laxitud son la presencia de una piel fina y frágil, miopía, una facies característica con pliegues epicánticos antimongoloides en párpados, pliegues de los párpados engrosados y/o caídos y surcos nasogenianos pronunciados (CHILD A, 1986).

Las personas con laxitud articular tienden a presentar un hábito corporal asténico (BULBENA et al., 1996). El diagnóstico de laxitud articular es clínico y se realiza mediante unos criterios clínicos definidos; la laxitud articular se estudia como única sintomatología hace casi 50 años (ROTÉS QUEROL J et al., 1947) y en base a éstos, se esbozan unos 10 criterios que eran algo distintos para menores y mayores de 15 años: (ROTÉS J, 1983) como indicamos en la Tabla I.

CRITERIOS DE ROTÉS-QUEROL		
	Hasta 15 años	Después de 15 años
Angulo metacarpofalángico	< 100°	< 90°
Flexión palmar pulgar sobre antebrazo	contacta	paralelo
Hiperextensión del codo	< 10°	< 5°
Rotación externa del hombro	<90°	<85°
Rotaciones e inflexiones cervicales	<90°	<85°
Columna cervical, inflexiones laterales	<50°	<45°
Angulo metatarsofalángico	<100°	<90°
Hiperextensión de rodilla	<5°	<5°
Abducción simultánea de caderas	<95°	<90°
Tocar el suelo estando de pie	palma de mano	puño cerrado
Hipermovilidad lumbar valorada subjetivamente	presente por inspección	Presente por inspección

Tabla I. Criterios de Rotés y Querol.

Pero los primeros que definieron unos criterios operativos eran Carter y Wilkinson, en 1964; y en un estudio epidemiológico de Beighton et al., (1973) se utiliza una modificación de éstos y pasan a ser los más reconocidos y consolidados. (Ver Tabla II). Proponen una puntuación entre 0 y 9 puntos, considerando que un sujeto es hiperlaxo si reúne más de 4 puntos, es decir igual o superior a 5 puntos: (BEIGHTON PH, 1988)

CRITERIOS DE BEIGHTON:

1. Dorsiflexión pasiva del quinto dedo que sobrepase los 90° (un punto por cada mano).
2. Aposición pasiva de los pulgares a la cara flexora del antebrazo (un punto por cada lado).
3. Hiperextensión activa de los codos que sobrepase los 10° (un punto por cada lado).
4. Hiperextensión de las rodillas que sobrepase los 10° (un punto por cada lado).
5. Flexión del tronco hacia delante, con las rodillas en extensión, de modo que las palmas de las manos se apoyen sobre el suelo (un punto).

Tabla II. Criterios de Beighton para la Hiperlaxitud articular.

A partir de aquí se estudia como una entidad propia (BEIGHTON PH, 1989).

La laxitud articular aparece clasificada con el nº 14790 en la clasificación nosológica de Berlín International Nosology of Hereditary Disorders of Connective Tissue (BEIGHTON PH et al., 1988).

En estudios de fiabilidad y validez de distintos criterios de laxitud en una muestra de pacientes reumatológicos ambulatorios se propuso cierta ampliación de los criterios de Beighton, particularmente adecuados para la detección de laxitud en hombres (BULBENA A et al., 1992). Se llaman los criterios para el diagnóstico de la laxitud articular del Hospital del Mar, (ver Tabla III)

CRITERIOS DEL HOSPITAL DEL MAR:

1. Aposición pasiva del pulgar a la cara flexora del antebrazo < 21 mm.
2. Articulación metacarpofalángica : con la palma de la mano apoyada sobre la mesa, la dorsiflexión del 5º dedo es de 90°.
3. Hiperextensión pasiva del codo que sobrepase los 10°.
4. Rotación externa del hombro, con el brazo tocando el cuerpo y con el codo flexionado 90°, el antebrazo es rotado externamente > 85°.
5. Abducción pasiva de las caderas >85°.
6. Hiper movilidad de la rótula hacia ambos lados.
7. Hiper movilidad de los tobillos y pies, con rango excesivo de dorso – flexión pasiva del tobillo y eversión del pie.
8. Angulo metatarsofalángico, con la flexión dorsal del dedo gordo del pie sobre la diáfisis del primer metatarso es de >90°.
9. Hiperflexión de la rodilla permitiendo tocar la nalga al talón.
10. Equimosis tras traumatismos mínimos, escasamente percibidos.

Tabla III. Criterios diagnósticos de Hiperlaxitud articular del Hospital del Mar.

Recientemente, Grahame (British Society of Rheumatology, 1992) ha propuesto unos nuevos criterios, “Criterios de Brighton” (GRAHAME R, 2000) para definir mejor el síndrome y poder incluir diferencias entre varones y mujeres, jóvenes y mayores, etc., que incluyen sintomatología extra-articular (BRAVO J, 2003). Se diagnostica síndrome de laxitud articular ante la presencia de dos criterios mayores o uno mayor y dos menores o cuatro menores. Dos criterios menores serán suficientes cuando exista un familiar de primer grado con el síndrome. El criterio mayor 1 y el menor 1 se excluyen mutuamente, igual que lo hacen los criterios mayor 2 y menor 2. (ver tabla IV):

CRITERIOS DE BRIGHTON:

Criterios mayores:

1. Puntuación de Beighton >de 4/9.
2. Artralgias de más de tres meses de duración en cuatro o más articulaciones.

Criterios menores:

1. Puntuación de Beighton de 1, 2 ó 3/9 (0, 1, 2 ó 3/9 en mayores de 50 años).
2. Artralgias hasta en tres articulaciones o dolor de espalda o espondilosis, espondilolisis/listesis.
3. Dislocación en más de una articulación o en una articulación en más de una ocasión.
4. Tres o más lesiones en tejidos blandos (p.ej., epicondilitis, tenosinovitis, bursitis).
5. Hábito marfanoide (alto, delgado, *ratio* segmento superior/inferior <0,89, aracnodactilia).
6. Piel: estrías o hiperextensión, o piel muy frágil y delgada.
7. Signos oculares: párpados caídos, o miopía, o hendidura palpebral antimongólica.
8. Venas varicosas o hernias o prolapsos uterinos o rectales.
9. Prolapso de la válvula mitral (diagnóstico ecocardiográfico).

Tabla IV. Criterios diagnósticos de Brighton para la hiperlaxitud articular.

Con estos criterios se diagnostican más casos de hiperlaxitud articular, que si no fuese así quedarían sin diagnóstico y sobre todo sin tratamiento o seguimiento del mismo (BRAVO JF et al., 2006).

Además de estos criterios diagnósticos, Hakim AJ y Grahame R (2003), han trabajado en un cuestionario dividido en cinco partes para detectar la hiperlaxitud. Si se contestan a un mínimo de 2 de las 5 preguntas, entonces existe un 80-90% de posibilidades de que sea hiperlaxo. Se ha realizado para que sea una ayuda sencilla para el médico y los profesionales sanitarios, alentándoles a pensar en la hiperlaxitud como la causa de los problemas músculo-esqueléticos (HAKIM AJ et al., 2003). Las preguntas son las que indico en tabla V:

1. ¿Puede o ha podido en alguna ocasión apoyar totalmente las manos en el suelo sin doblar las rodillas?
2. ¿Puede o ha podido alguna vez doblar el dedo pulgar hasta tocarse el antebrazo?
3. Cuando era niño, ¿divertía a sus amigos retorciendo el cuerpo en formas extrañas, podía abrirse de piernas?
4. En su infancia o adolescencia, ¿se dislocó más de una vez el hombro o la rótula?
5. ¿Considera que tiene articulaciones dobles (laxitud)?

Tabla V. Preguntas que facilitan el diagnóstico de hiperlaxitud articular.

1.1.4. TRATAMIENTO

No existe un tratamiento definitivo, ya que se trata de un problema genético. Es posible que en el futuro, con mejor conocimiento del Genoma Humano y mediante terapia Génica, se pueda prevenir y tratar algunas de estas condiciones.

Existen muchas formas de ayudar a estos pacientes y para ello, la actitud primera más importante es: establecer un diagnóstico correcto, ya que se sienten incomprendidos

tanto por su médico como por sus familiares. Han de saber que es un trastorno benigno y no invalidante. Muchos de ellos han sido tratados con esteroides, analgésicos y, en ocasiones con antirreumáticos de acción lenta, sin alcanzar el propósito. (MURRAY KJ et al., 2001).

La información al paciente es clave en su mejoría. Hay que confirmar, mediante analítica en el laboratorio y radiología, que no se trata de una enfermedad reumática grave, ya que suelen ser normales. Han sido diagnosticados de “reumatismo psicógeno” y ello hace que aumente su ansiedad y frustración. Esto nos lleva a incluir el soporte psicológico, sobre todo si desarrolla un síndrome de dolor crónico o de Fibromialgia (BEIGHTON P et al., 1999).

Se debe tranquilizar al enfermo y a la familia, al explicarles la naturaleza de sus lesiones, comparando dicha patología con otros tipos de alteraciones hereditarias de la fibra de colágena que sí tiene posibles complicaciones graves.

La prevención es muy importante. Se debe evitar extender las articulaciones hiper-móviles; especialmente la extensión y flexión exagerada de muñecas y pequeñas articulaciones de los dedos (RUSSEK LN, 2000).

Es mejor evitar determinados deportes de contacto como el rugby, fútbol, voleibol, kárate, patinaje, etc. ya que tienden a producir esguinces y artrosis precoz. Si se practican estos deportes, se deben usar protectores para las articulaciones laxas (muñequeras, coderas, rodilleras, tobilleras, etc). En las oficinas e industrias habría que evaluar las condiciones de trabajo para prevenir problemas como túnel carpiano, esguinces, tendinitis,

bursitis, sub-luxaciones, etc. Una buena medida es tomar periodos cortos de reposo y no permanecer horas en un mismo trabajo sin cambiar de posición. La mejoría de las condiciones laborales o la simple corrección de la actividad física intensa son suficientes para lograr el bienestar de estos pacientes (BEIGHTON P, GRAHAME R, BIRD H, 1999).

Es necesario dar consejos a los músicos sobre qué instrumento preferir, ya que algunos pueden causar daño a determinadas articulaciones laxas (LARSSON LG et al., 1993).

Los escolares no deben cargar mochilas pesadas, lo que es causa frecuente de lumbagos.

Tratamiento de la fase aguda: El reposo de la articulación afectada es fundamental. El uso de férulas o yeso, es a veces necesario. La kinesiterapia, que incluye hielo, masaje, ultrasonido, ejercicios en el agua, etc. es beneficiosa. Abstención de la actividad repetitiva que produjo o agrava la condición.

Uso de medicamentos como el Paracetamol o anti-inflamatorios por períodos cortos. Si el problema persiste o se repite de forma periódica será necesario visitar a un traumatólogo o reumatólogo.

Ocasionalmente es necesaria una infiltración de cortisona y novocaína para tratar alguna tendinitis o bursitis. Es casi indoloro, no tiene efectos secundarios y produce curación del problema en la mayoría de los casos.

Tratamiento de la fase crónica. Un reumatólogo interesado en el tema es la persona indicada para tratar a estos enfermos, ya que debe diferenciarlo con otros casos más graves y además debe diagnosticar y tratar precozmente la artrosis y osteoporosis, que son más frecuentes en estas personas, apareciendo aun en adultos jóvenes.

Se debe identificar la causa: si es un deporte de contacto como kárate, hockey, etc, cambiarlo y favorecer la natación, yoga, Tai Chi y Pilates. Si es en el trabajo, modificar la altura de la silla y mesa, ajustar el respaldo de la silla, etc.

En casos de fragilidad capilar y hematomas, hay que evitar los traumatismos y se puede usar Duo CVP y vitamina C.

El uso de glucosamina sola o con condroitin sulfato, en dosis óptimas y tomados por tiempo prolongado, es útil para disminuir el dolor y prevenir la artrosis.

Si existe Fatiga crónica se benefician de reposo, medias o calcetines elásticos y deben tomar de 2 a 3 litros de líquidos para evitar la deshidratación. Si es más importante, acudir al cardiólogo, que le dará tratamiento farmacológico.

La kinesiterapia es de gran importancia. Es un método terapéutico basado en los movimientos activos y pasivos de todo el cuerpo o de alguna de sus partes y tienen como finalidad volver a dar al enfermo una función articular y muscular tan satisfactoria como sea posible. Los fisiatras deben estar entrenados en el tema porque sino podría ser perjudicial (KEER R et al., 2003). Estos, evalúan y tratan los problemas músculo-esqueléticos y planean un modo de vida adecuado a cada paciente. Se indican ejercicios de

completo rango de movilidad de las articulaciones y ejercicios para fortalecer tendones y músculos clave. Se enseña a evitar la hiperextensión en articulaciones laxas y usar las más potentes. Hay ejercicios para corregir la hiper-lordosis lumbar. Las férulas solo se usan en períodos de dolor agudo y cortos. También en el abuso de la articulación laxa.

Una apropiada intervención con Fisioterapia y estabilización ortésica de las articulaciones es importante en el manejo óptimo de las causas de consulta (GRAHAME R. 2000).

Los terapeutas ocupacionales son de gran ayuda para explicar cómo y qué articulaciones usar para determinados hobbies, trabajos y deportes. Pueden enseñar técnicas de protección de las articulaciones y confeccionar ortesis y férulas para prevenir y aliviar los dolores. En casos excepcionales, si fallan dichas medidas, es necesario recurrir a la corrección quirúrgica por el traumatólogo.

La inactividad no debe estimularse, por el contrario, un ejercicio moderado es muy beneficioso para ellos.

Los niños especialmente, son más laxos que los adultos y es frecuente que tengan dolores de las articulaciones, que en ocasiones, son considerados como “dolores del crecimiento”. Es conveniente llevarlos tempranamente al Reumatólogo Pediatra o a un Traumatólogo infantil especializado en el tema, para corregir problemas que de lo contrario pueden dejar secuelas graves para toda la vida. La intervención en los pacientes pediátricos incluye a los padres, maestros e instructores deportivos, por la necesidad de particularizar una conducta terapéutica que detenga la evolución hacia un síndrome crónico de más difícil

control (MURRAY KJ, et al., 2001), (BRIDGES AJ, et al., 1992), (HUDSON N, et al., 1995), (MENÉNDEZ ALEJO FM, et al., 1999), (LASSON LG, et al., 1987), (BEIGHTON PH, et al., 1999), (GRAHAME R, 1989), (KRAUS VB et al., 2004), (MALIK AK, et al., 1994), (GAZIT Y, et al., 2003), (ENGELBERT RH, et al., 2003), (BULBENA A, et al., 2004), (MANNING J, et al., 2003), (GRAHAME R, 2001).

Se deben tener en cuenta las consideraciones para problemas específicos:

Dolores articulares (artralgias): Tranquilizar y explicar a los pacientes que éstos se deben a la hiperlaxitud articular y no a una artritis grave como el lupus o artritis reumatoidea. Aconsejar a los niños y jóvenes a no hacer crujir las articulaciones ni hacer “actos malabares”. Hay que evitar la extensión exagerada, especialmente en muñecas y dedos. A veces es necesario usar muñequeras, rodilleras, tobilleras o vendas elásticas.

Disfunción de la articulación témporo-mandibular: Tienen dolor, mala mordida, bruxismo (MARTIN ZURRO, 1999). Deben ir al ortodoncista quien les indicará un plano de relajación o algún otro tratamiento específico (CARDOSO AB et al., 2005).

Esguinces, tendinitis y sub-luxaciones: Pueden ser recurrentes, por lo que deben evitarse movimientos bruscos, tacones altos y sobrepeso. Evitar deportes como el tenis y baloncesto en caso de problemas de rodillas y/o tobillos. Evitar el voleibol o portero de fútbol, en caso de tener laxitud en los dedos. Favorecer la natación, bicicleta, yoga o Pilates. No caminar por superficies irregulares si se tiene tobillos débiles. Mejorar la musculatura con kinesiterapia (HUBBARD TJ et al., 2006). Uso de vendas para el trabajo o la noche. Muchas personas duermen con las muñecas dobladas y despiertan con dolor,

síntomas de túnel carpiano o manos hinchadas; se beneficiaran de una muñequera ortopédica con valva metálica. Para las rodillas inestables existen rodilleras de neopreno con o sin barras laterales que son muy útiles, y si aún así no mejoran, es preciso realizar intervenciones con endoscopias (SCHNEIDER T et al., 1996).

Problemas de columna: Buscar y tratar la escoliosis en la infancia. Es frecuente en los adolescentes lumbalgias por hiper-lordosis lumbar; éstos se benefician de ejercicios con el kinesiólogo, y evitar que lleven mochilas pesadas. Puede haber discopatías que hay que detectar y tratar. Pueden existir anomalías congénitas como una vértebra que se desliza sobre otra (espondilolistesis), lo que comienza a producir dolor en el adulto. Puede irradiarse a la extremidad inferior en casos de lumbociática debido a una discopatía o una hernia del núcleo. La discopatía cervical puede dar dolor y adormecimiento de las extremidades superiores. Todas ellas tienen tratamiento médico, reposo, tratamiento farmacológico e incluso quirúrgico, según la gravedad (NERETIN VIA et al., 1986).

Puntos dolorosos: Por lo general se inflama y duele la zona de inserción del tendón en el hueso (entesitis). Son frecuentes en la región dorsal, al lado de las escápulas. Es semejante a lo que sucede en la Fibromialgia, lo que sugiere que tuviese la misma causa (SZTAJNBOK FR et al., 2001). El codo de tenista es también una tendinitis de este tipo. El tratamiento consiste en una infiltración con esteroide y novocaína.

Pie plano laxo: En los niños es frecuente asociarlo con hiperlaxitud (EL O et al., 2006), se aconseja que caminen descalzos y en los adultos que eviten el sobrepeso y, se aconseja usar plantillas.

Artrosis precoz: Sospecharla y tratar de prevenirla: a) evitar el sobrepeso y el uso excesivo de la articulación. b) reforzar el músculo clave de la articulación, como el cuádriceps para la rodilla. c) Tomar glucosamina sola o con condroitin sulfato, en dosis óptima y por tiempo prolongado (años) (VASSILIOU VS, 2006). Para el dolor de la artrosis se usa Paracetamol, Tramadol, Anti-inflamatorios y gel tópico de analgésicos o anti-inflamatorios.

Osteoporosis: es necesario hacer densitometrías en mujeres y hombres jóvenes diagnosticados, ya que es frecuente que tengan osteoporosis familiar. El pronóstico mejora si el diagnóstico y tratamiento son precoces. Hay que tratar la osteopenia (es la etapa previa a la osteoporosis) precozmente con calcio, vitamina D y fijadores como los Alendronatos y Raloxifeno (UEBELHART B et al., 2006). El caminar al menos 30 minutos tres veces por semana, ayuda a mantener los huesos en mejores condiciones.

Piel y vasos sanguíneos: La piel es frágil y se deben evitar traumatismos que la puedan desgarrar o producir hematomas. Debido a la fragilidad capilar, son frecuentes los hematomas tras una punción o se rompe alguna venita sin causa aparente; para ello es bueno tomar Duo-CVP (antivaricoso flebotónico y protector capilar de ácido ascórbico y ácido citrobioflavonoides), vitamina C y evitar la Aspirina como tratamiento de la fragilidad y permeabilidad capilar. Al parecer el Gingko Biloba mejora el tono venoso (PRIOLLET P et al., 2000).

Muy raramente se producen aneurismas o roturas de arterias, que pueden ser muy graves (SANTOS-OCAMPO AS et al., 1999). Es necesario evitar heridas y si es posible evitar toda cirugía que no sea imprescindible, ya que hay tendencia a la mala cicatrización

y formación de queloides. Tener buen cuidado de las cicatrices quirúrgicas, para evitar complicaciones. Y tener cuidado con las varices que son friables y sangran fácilmente.

Disautonomía: Explicar que la bajada de tensión arterial causa fatiga crónica que necesita de reposo, especialmente tras el almuerzo. Se recomienda no estar sentado delante del ordenador por periodos largos, sin moverse; es necesario mover el cuello, hombros y extremidades para estimular la musculatura y la circulación. Evitar estar de pie mucho tiempo; y si se debe estar, mover los pies, cruzarlos, empujarse, agacharse, etc. No caminar despacio durante horas como por ejemplo en el supermercado. Los ejercicios de piernas y tobillos mejoran la circulación de las piernas y al ejercitar la circulación de las piernas, se bombea la sangre al cerebro. Esto se logra también estando tumbado boca abajo y levantando los pies y moviendo tobillos y pies. Estos músculos se potencian con bicicleta. También se mejora si la persona se encucilla o sienta con las piernas cruzadas (posición Buda). Hay que ejercitar los dedos para que no se hinchen con la inmovilidad. Ciertos ejercicios de yoga mejoran la circulación de la sangre. Para evitar la hipotensión se deben beber 2 litros de agua al día, evitar la deshidratación (transpiración, vómitos, diarrea, diuréticos, etc.). Aumentar la ingesta de sal si no existen contraindicaciones. Disminuir la cafeína y el alcohol. Se deben evitar hipnóticos y sedantes que contribuyen a que se caigan. Deben evitar la altura (montañas) y los juegos de montaña rusa, que les provoca bajadas de tensión. El incorporarse rápido les produce mareos e incluso lipotimias. Durante el día ayuda llevar medias o calcetines elásticos. Deben tener cuidado al conducir porque padecen de somnolencia. En casos más graves es necesario acudir al Cardiólogo para confirmar el diagnóstico de Disautonomía con la prueba de Tilt Test, que consiste en observar las variaciones de la presión arterial y del ritmo cardíaco de un paciente en relación a los cambios de posición. Para ello, se obtiene un registro con el paciente en posición horizontal

y se monitoriza la respuesta de presión arterial y ritmo cardíaco cuando el paciente es movilizado a una posición semi-vertical. Para efectuar el examen se utiliza una mesa especial que permite efectuar este cambio de posición en forma segura para el paciente y los sistemas de monitorización apropiados. En algunos casos se utiliza infusión de medicamentos que hacen más probable la aparición de las alteraciones que se investigan (GAZIT Y et al., 2003).

Hay medicamentos útiles como el fluorinef, mineralcorticoide que los cardiólogos pueden recetar. Es posible que “las piernas inquietas” se deba a un mal drenaje de la sangre.

Problemas oculares: Deben ir al oftalmólogo. El estrabismo suele ser familiar y debe reconocerse y tratarse en el niño precozmente, para evitar pérdida de visión. Las personas con miopía tienen tendencia al desprendimiento de retina.

Hernias: en estos enfermos la debilidad de los tejidos hace frecuente las hernias umbilicales e inguinales. A veces existen ya en el recién nacido. Hay que buscarlas y tratarlas quirúrgicamente (PANS A et al., 2003).

Problemas digestivos: Es necesario masticar bien y tomar bastantes líquidos para evitar malas digestiones. Evitar alimentos grasos que retardan el vaciamiento gástrico. Tratar el reflujo y la gastritis con medicamentos y elevando la cabecera de la cama. Evitar comidas fuertes. Ocasionalmente se necesita tratamiento quirúrgico. El colon irritable se trata evitando el estrés y con fármacos. Evitar alimentos flatulentos que condicionan digestiones pesadas. Tratar el estreñimiento con dieta rica en fibra y líquidos abundantes y buenos hábitos de defecación. No abusar de laxantes. Si existe megacolon, cirugía. Buscar

y diagnosticar la presencia de divertículos en el colon, que pueden inflamarse (diverticulitis) o romperse. La incontinencia fecal se trata con ejercicios del esfínter anal y a veces cirugía.

Quistes: La enfermedad poliquística y los quistes de hígado o riñón en pacientes diagnosticados de alteración hereditaria de la fibra de colágena se suele asociar a aneurismas cerebrales (BARGMAN H et al., 1980). Si hay cefalea intensa es necesario hacer una angio-resonancia cerebral.

Calambres: Evitarlos no estirando las piernas demasiado. Las pastillas de Magnesio disminuyen los calambres. Pueden producirse por la alteración de electrolitos como ocurre en los vómitos o diarreas (KHOKHLOV AM et al., 1989).

Ansiedad: A veces estas lesiones recurrentes y las dificultades para realizar ciertos hobbies o practicar determinados deportes o problemas en el trabajo o la vida en general producen una mala calidad de vida y llevan a una depresión. También puede haber ansiedad ante el temor de hacer algo que produce dolor e inseguridad (BULBENA A et al., 2004).

Existen grupos de ayuda o de soporte. En Inglaterra, el Dr. Grahame ha organizado varios grupos con muy buen resultado. Las personas al poder conversar con otras que tienen problemas similares, se dan ánimo y resuelven mejor sus problemas. Les permite saber más de su condición y cómo sobrellevarla de la mejor forma posible.

Se ha visto que el ácido fólico dado durante el periodo periconcepcional y en el embarazo, disminuye malformaciones congénitas, especialmente el mielo-meningocele (niño que nace con la abertura de la columna lumbar), como también malformaciones renales. El ácido fólico es importante en la replicación del ADN. Como las malformaciones congénitas son debidas a alteraciones de la fibra de colágena, es muy probable que la carencia de ácido fólico también sea la causa de las mutaciones que pueden ocasionar alteraciones hereditarias de la fibra de colágena. Es por ello recomendable suministrar ácido fólico, y evitar medicamentos reductores del ácido fólico, a personas en edad reproductiva, para tratar de prevenir todo tipo de alteraciones congénitas (EICHOLZER M et al., 2002).

Todavía en experimentación, se está aplicando tratamiento con plasma rico en factores de crecimiento en pacientes con lesiones del aparato locomotor como fracturas óseas, lesiones del cartílago (regeneración del cartílago en la artrosis), úlceras de origen vascular, rotura de tendones, ligamentos, dolor en el Síndrome de hiperlaxitud articular, prótesis de cadera y rodilla. Esta técnica reduce a casi la mitad el tiempo de recuperación de los tejidos lesionados mediante la aplicación en la zona a tratar de un plasma que se obtiene de la misma sangre del paciente sin utilizar medicamentos ni sustancias químicas ajenas a él. No requiere ingreso hospitalario. Favorece la regeneración celular al aumentar el nivel de IGF-1 en la zona dañada. Su aplicación hasta el momento ha conseguido disminuir el tiempo de recuperación en lesiones degenerativas, deportivas y de cirugía maxilofacial.

1.2. TRASTORNO DE ANGUSTIA

1.2.1. CONCEPTO E INTRODUCCIÓN HISTORICA

Según el Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua el significado de Angustia: (Del latín *angustia*, angostura, dificultad). Aflicción, congoja, ansiedad. //temor opresivo sin causa precisa.// Aprieto, situación apurada.// Sofoco, sensación de opresión en la región torácica a abdominal.// Dolor o sufrimiento.// Náuseas.// Estrechez del lugar o tiempo. Y en el mismo diccionario, el término de Ansiedad significa: (Del latín *anxietas*, -*atis*). Estado de agitación, inquietud o zozobra del ánimo. // Angustia que suele acompañar a muchas enfermedades, en particular a ciertas neurosis y que no permite sosiego a los enfermos.

La distinción entre ansiedad y angustia es particularmente sutil. El origen etimológico es distinto, pero las diferencias tienden a desaparecer en las descripciones clínicas actuales.

El término de ansiedad tal como la entendemos hoy, se conoce por primera vez en el siglo XVIII por Cullen bajo la etiqueta de neurosis; y se atribuye a alteraciones en los fluidos neurales que dan lugar a manifestaciones como irritabilidad, nerviosismo, estado de ánimo deprimido, etc. (KNOFF WF, 1970). En el siglo XIX Freud distingue dos tipos de neurosis: fóbicas y de ansiedad vs. obsesivo-compulsiva e histérica. La idea freudiana dominó en las primeras versiones de la DSM, así en la primera y segunda los trastornos de ansiedad aparecen descritos como trastornos psiconeuróticos y neuróticos respectivamente (FIGUEROA G, 1997).

En la Clasificación Internacional de las Enfermedades, en la novena versión (CIE-9; OMS, 1977) los síndromes ansiosos están dentro de “trastornos neuróticos, de la personalidad y otros trastornos mentales no psicóticos”, bajo el epígrafe de “trastornos neuróticos”: estados de ansiedad (incluye el trastorno de ansiedad generalizada y el de angustia), estado fóbico y trastornos obsesivo-compulsivo.

En DSM-III (APA, 1980) desaparece el grupo de neurosis y es sustituido por tres trastornos: de ansiedad, somatoformes y disociativos. En los trastornos de ansiedad hay dos subgrupos (trastornos fóbicos y estados de ansiedad).

En DSM-III-R (APA, 1987) la agorafobia pierde independencia y se incluye dentro del trastorno de angustia, al conceptuarse éste como primario. La CIE no ha evolucionado tanto como la DSM puesto que en la última versión, CIE-10 (OMS, 1992), los trastornos de ansiedad aparecen junto a los somatomorfos y disociativos en la sección “trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos”.

Según el DSM-IV (APA, 1994) dentro de los trastornos de ansiedad estarían: Los trastornos de angustia con y sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de angustia, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por estrés postraumático, trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debida a enfermedad médica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, y trastorno de ansiedad no especificado. En el contexto de todos estos trastornos pueden aparecer crisis de angustia y agorafobia.

Según el DSM-IV-TR (APA, 2000) no hay ninguna modificación en lo que a los trastornos de ansiedad se refiere.

La **crisis de angustia** o **ataque de pánico** se caracteriza por la aparición súbita de síntomas de aprensión, miedo pavoroso o terror, acompañados habitualmente de sensación de muerte inminente. Durante estas crisis aparecen también síntomas como falta de aliento, palpitaciones, opresión o malestar torácico, sensación de atragantamiento o asfixia y miedo “a volverse loco” o perder el control.

La **agorafobia** se caracteriza por la aparición de ansiedad o comportamiento de evitación en lugares o situaciones donde escapar puede resultar difícil (o embarazoso), o bien donde sea imposible encontrar ayuda en el caso de que aparezca en ese momento una crisis de angustia o síntomas similares a la angustia.

El **trastorno de angustia sin agorafobia** se caracteriza por crisis de angustia recidivantes e inesperadas que causan un estado de preocupación al paciente. El **trastorno de angustia con agorafobia** se caracteriza por crisis de angustia y agorafobia de carácter recidivante e inesperado.

1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA

Según queda constancia en el DSM –IV estudios epidemiológicos elaborados en todo el mundo indican que la prevalencia del Trastorno de angustia (con o sin agorafobia) se sitúa entre el 1,5 y el 3,5 %. Las cifras de prevalencia anual oscilan entre el 1 y el 2 %. Entre un tercio y la mitad de los individuos diagnosticados de trastorno de angustia en la

población general presentan también agorafobia, si bien esta última puede observarse todavía más frecuentemente en población clínica. (HAYWARD C et al., 2003).

El estudio de la OMS (SARTORIUS N et al., 1996) encuentra una prevalencia del 2,1% para el trastorno de angustia.

En España, concretamente en el Estudio Zaragoza, se ha documentado una prevalencia de 11,5% para el trastorno de ansiedad en atención primaria; del 4,5% para el trastorno de ansiedad generalizada, del 0,8% para el trastorno por crisis de angustia y del 4,4% para el trastorno mixto ansiedad-depresión (LOBO A et al., 1997).

Los ataques de pánico, no el trastorno, son muy comunes en población no clínica. Un 36 % de estudiantes habían tenido uno o más ataques en un año (NORTON GR et al., 1986). El trastorno de angustia, se ha observado en casi todo el mundo gracias a estudios epidemiológicos generales y ha ido en aumento (GOODWIN RD, 2003).

El trastorno de angustia sin agorafobia se diagnostica dos veces más en mujeres que en varones, mientras que esta relación es 3 a 1 para el trastorno de angustia con agorafobia y la edad de inicio del trastorno de angustia varía considerablemente, si bien lo más típico es que el inicio tenga lugar entre el final de la adolescencia (REED V et al., 1998) y la mitad de la cuarta década de la vida, con un pico de incidencia al final de la adolescencia y otro pico de menor entidad en la mitad de la cuarta década de la vida. Un número reducido de casos puede iniciarse en la segunda infancia (MATHET F et al., 2003) y el trastorno también puede aparecer, aunque es muy poco frecuente, en mayores de 45 años (FLINT AJ et al., 2003).

La prevalencia de trastorno de angustia con o sin agorafobia en la comunidad es de 1,5-2% y la agorafobia sin trastorno de angustia es de 2,5-6,5%. (GARCÍA CAMPAYO J, 2004). Los estudios de seguimiento a largo plazo indican que cerca del 30 % de los individuos se encuentra bien, entre 40% y el 50 % han mejorado, pero siguen con algunos síntomas, y el 20%-30 % restante sigue igual o incluso peor (KATSCHNIG H et al., 1998).

Los parientes de primer grado de los individuos con trastorno de angustia tienen entre cuatro y siete veces más probabilidades de presentar este trastorno. Sin embargo, en los centros asistenciales entre la mitad y las tres cuartas partes de los pacientes con trastorno de angustia no presentan el antecedente de un pariente de primer grado afectado (HOPPER JL et al., 1987).

Los estudios con gemelos indican una influencia genética en la aparición del trastorno de angustia (PERNA G et al., 1997; KENDLER KS et al., 2001).

1.2.3. CLINICA / CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Según el DSM-IV la característica esencial del trastorno de angustia es la presencia de crisis de angustia, y dicho trastorno puede darse con o sin agorafobia así que primero definiremos estos amplios conceptos y sus criterios diagnósticos:

El número de crisis a partir del que se considera un trastorno de angustia es variable: la CIE-10 (1992) considera que es 3 ataques en 3 semanas (enfermedad moderada) o 4 ataques en 4 semanas (enfermedad grave). La DSM-IV considera que basta

un ataque si se sigue de ansiedad anticipatoria (miedo a padecer nuevos ataques) de un mes de duración (BOBES J et al., 2001).

La característica principal de una crisis de angustia es la aparición aislada y temporal de miedo o malestar de carácter intenso, que se acompaña de al menos 4 de un total de 13 síntomas somáticos o cognoscitivos. La crisis se inicia de forma brusca y alcanza su máxima expresión con rapidez (habitualmente en 10 minutos o menos), acompañándose a menudo de una sensación de peligro o de muerte inminente y de una urgente necesidad de escapar.

Los 13 síntomas somáticos o cognoscitivos vienen constituidos por (Tabla VI):

1. Palpitaciones, sacudidas del corazón o elevación de la frecuencia cardiaca.
2. Sudoración.
3. Temblores o sacudidas.
4. Sensación de ahogo o falta de aliento.
5. Sensación de atragantarse.
6. Opresión o malestar torácico.
7. Náuseas o molestias abdominales.
8. Inestabilidad, mareo o desmayo.
9. Desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (estar separado de uno mismo).
10. Miedo a perder el control o volverse loco.
11. Miedo a morir.
12. Parestesias (sensación de entumecimiento u hormigueo).
13. Escalofríos o sofocaciones.

Tabla VI. Síntomas de una crisis de angustia.

Las crisis que reúnen los restantes criterios, pero presentan menos de de estos síntomas, se denominan crisis sintomáticas limitadas. Los individuos que solicitan ayuda terapéutica por estas crisis de angustia inesperadas acostumbran a describir el miedo como intenso, y relatan cómo en aquel momento creían estar a punto de morir, perder el control, tener un infarto o un accidente vascular cerebral o “volverse locos”. Describe asimismo un urgente deseo de huir del lugar donde ha aparecido la crisis. Al ir repitiéndose, estas crisis pueden presentar un menor componente de miedo. La falta de aire constituye un síntoma frecuente en las crisis de angustia asociadas a trastorno de angustia con o sin agorafobia. Por su parte, la ruborización es frecuente en las crisis de angustia de tipo situacional desencadenadas por la ansiedad que aparece en situaciones sociales o actuaciones en público. La ansiedad de las crisis de angustia puede diferenciarse de la ansiedad generalizada por su naturaleza intermitente, prácticamente paroxística, y su característica gran intensidad.

Las crisis de angustia pueden aparecer en una amplia gama de trastornos de ansiedad (p.ej. trastorno de angustia, fobia social, fobia específica, trastorno por estrés traumático, trastorno por estrés agudo) (AHERN J et al., 2004). Existen tres tipos de crisis de angustia, que se diferencian por el modo de inicio y la presencia o ausencia de desencadenantes ambientales:

- a) **crisis de angustia inesperadas** (no relacionadas con estímulos situacionales), en las que el inicio de la crisis no se asocia a desencadenantes ambientales (es decir, aparecen sin ningún motivo aparente).

- b) **crisis de angustia situacionales** (desencadenadas por estímulos ambientales), donde la crisis de angustia aparece de forma casi exclusiva inmediatamente después de la exposición o anticipación de un estímulo o desencadenante ambiental (p.ej., ver una serpiente o un perro desencadena automáticamente la crisis de angustia).
- c) **crisis de angustia más o menos relacionadas con una situación determinada**, las cuales tienen simplemente más probabilidades de aparecer al exponerse el individuo a ciertos estímulos o desencadenantes ambientales, aunque no existe siempre esa asociación con el estímulo ni tampoco siempre el episodio aparece inmediatamente después de exponerse a la situación (p. ej., las crisis tienen más probabilidades de aparecer al conducir, pero a veces el individuo puede llevar su coche sin sufrir ninguna crisis de angustia, o bien padecerla a la media hora de estar conduciendo).

El diagnóstico de trastorno de angustia (con o sin agorafobia) requiere la presencia de crisis de angustia inesperadas (BARLOW DH, 1988).

Las crisis de angustia situacionales son más características de fobias sociales y específicas. Las crisis de angustia más o menos relacionadas con una situación determinada son especialmente frecuentes en el trastorno de angustia, aunque también pueden aparecer en la fobia social o fobia específica.

Con respecto a la **Agorafobia**, los criterios diagnósticos son (Tabla VII):

- A. Aparición de ansiedad al encontrarse en lugares o situaciones donde escapar puede resultar difícil (o embarazoso) o donde, en el caso de aparecer una crisis de angustia inesperada o más o menos relacionada con una situación, o bien síntomas similares a la angustia, puede no disponerse de ayuda. Los temores agorafóbicos suelen estar relacionados con un conjunto de situaciones características, entre las que se incluyen estar solo fuera de casa; mezclarse con la gente o hacer cola; pasar por un puente, o viajar en autobús, tren o automóvil.
- B. Estas situaciones se evitan (p. ej., se limita el número de viajes), se resisten a costa de un malestar o ansiedad significativos por temor a que aparezca una crisis de angustia o síntomas similares a la angustia, o se hace indispensable la presencia de un conocido para soportarlas.
- C. Esta ansiedad o comportamiento de evitación no puede explicarse mejor por la presencia de otro trastorno mental como fobia social (p.ej., evitación limitada a situaciones sociales por miedo a ruborizarse), fobia específica (p.ej., evitación limitada a situaciones aisladas como los ascensores), trastorno obsesivo-compulsivo (p.ej., evitación de todo lo que pueda ensuciar en un individuo con ideas obsesivas de contaminación), trastorno por estrés posttraumático (p.ej., evitación de estímulos relacionados con una situación altamente estresante o traumática) o trastorno de ansiedad por separación (p.ej., evitación de abandonar el hogar o la familia).

Tabla VII. Criterios diagnósticos de Agorafobia.

Los criterios diagnósticos de **Trastorno de angustia sin agorafobia** (Tabla VIII):

A. Se cumplen (1) y (2):

- (1) crisis de angustia inesperadas recidivantes.
- (2) al menos una de las crisis se ha conseguido durante 1 mes (o más) de uno (o más) de los siguientes síntomas:
 - (a) inquietud persistente ante la posibilidad de tener más crisis
 - (b) preocupación por las implicaciones de las crisis o sus consecuencias (p.ej., perder el control, sufrir un infarto de miocardio, “volverse loco”)
 - (c) cambio significativo del comportamiento relacionado con la crisis.

B. Ausencia de agorafobia.

C. Las crisis de angustia no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p.ej., drogas, fármacos) o una enfermedad médica (p.ej., hipertiroidismo).

D. Las crisis de angustia no pueden explicarse mejor por la presencia de otro trastorno mental, como p.ej., fobia social (p.ej., aparecen al exponerse a situaciones sociales temidas), fobia específica (p.ej., exponerse a situaciones fóbicas específicas), trastorno obsesivo-compulsivo (p.ej., al exponerse a la suciedad cuando la obsesión versa sobre el tema de la contaminación), trastorno por estrés postraumático (p.ej., en respuesta a estímulos asociados a situaciones altamente estresantes), o trastorno por ansiedad de separación (p.ej., al estar lejos de casa o de los seres queridos).

Tabla VIII. Criterios diagnósticos de Trastorno de angustia sin agorafobia.

Y los del **Trastorno de angustia con agorafobia** (Tabla IX):

A. Se cumplen (1) y (2):

- (1) crisis de angustia inesperadas recidivantes.
- (2) al menos una de las crisis se ha conseguido durante 1 mes (o más) de uno (o más) de los siguientes síntomas:
 - (a) inquietud persistente ante la posibilidad de tener más crisis
 - (b) preocupación por las implicaciones de las crisis o sus consecuencias (p.ej., perder el control, sufrir un infarto de miocardio, “volverse loco”)
 - (c) cambio significativo del comportamiento relacionado con la crisis.

B. Presencia de agorafobia.

C. Las crisis de angustia no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p.ej., drogas, fármacos) o una enfermedad médica (p.ej., hipertiroidismo).

D. Las crisis de angustia no pueden explicarse mejor por la presencia de otro trastorno mental, como p.ej., fobia social (p.ej., aparecen al exponerse a situaciones sociales temidas), fobia específica (p.ej., exponerse a situaciones fóbicas específicas), trastorno obsesivo-compulsivo (p.ej., al exponerse a la suciedad cuando la obsesión versa sobre el tema de la contaminación), trastorno por estrés postraumático (p.ej., en respuesta a estímulos asociados a situaciones altamente estresantes), o trastorno por ansiedad de separación (p.ej., al estar lejos de casa o de los seres queridos).

Tabla IX. Criterios diagnósticos de trastorno de angustia con agorafobia.

1.2.4. TRATAMIENTO

Los principios generales del tratamiento son:

- Hacer un diagnóstico adecuado siendo conservador.
- Aliviar síntomas; ayudar y/o asesorar en la resolución de problemas.
- Buscar la efectividad (coste/beneficio).
- El esquema terapéutico integral consiste en sopesar medidas: psico-sociales y biológicas(farmacológicas).

1.2.4.1. TRATAMIENTO PSICOLÓGICO

La psicoterapia básica de apoyo es el núcleo e inicio de cualquier intervención terapéutica (TIZÓN JL, 1988), (TIZÓN JL, 1992).

- La entrevista clínica es crucial.
- La adecuada comunicación del diagnóstico y del planteamiento etiológico asegurándonos que nos ha entendido.
- Permitir que exprese sus dudas/discrepancias.
- Sugerir sencillos métodos para afrontar sus problemas.
- En ocasiones tendrá que aceptar la “dura realidad”.
- Enfatizar en que los problemas son “la vida misma” y no son enfermedades.
- Contemplar siempre la unidad familiar.
- Dejar “puerta abierta” para analizar con más detalle los problemas.

Todo ello apoyado por datos bibliográficos (CATALAN J et al., 1991), (MYNORS-WALLIS L et al., 1997), (KLERMAN GL et al., 1987).

Las técnicas de resolución de problemas son sencillas, básicas, no especializadas, pero han demostrado su efectividad (LESSER AL, 1985). Se inspiran en el sentido común clínico y en las experiencias de la psiquiatría y psicología de tipo cognitivo-conductista (HAWTON K et al., 1988). Los pasos a negociar con el paciente, tras una cuidadosa evaluación y la comunicación del juicio diagnóstico y etiológico, son:

- Identificar y delimitar los problemas (psico-sociales).
- Priorizar los objetivos a conseguir.
- Concretar los pasos sucesivos a seguir.
- Acordar un calendario de actuación.
- Identificar obstáculos surgidos y plantear cómo se sortean.
- Repasar las metas alcanzadas.

Hay disponibles otras técnicas sencillas, básicas, al alcance del médico de Atención Primaria (WILKINSON G., ed., 1992) (ECHEBURÚA E., ed., 1993):

- La técnica avanzada de resolución de problemas contempla maniobras como las de “papel y lápiz”: escribir listas de soluciones posibles para cada problema, sopesar las facetas positivas y negativas, y elaborar un cuidadoso plan de acción.
- Las técnicas de “afrontamiento” de la ansiedad y de las crisis de pánico, buscan en general una gradual exposición a los estímulos ansiógenos.
- Las técnicas de “distracción”.
- Relajación y control respiratorio.
- Medidas higiénicas: ejercicio, dieta, sueño, descanso.

- Intervenciones familiares engranando con las más complejas técnicas de terapia familiar.
- Manuales de autoayuda (ANDREWS G et al., 1994), (SORBY NGD et al., 1991), (ROCA E, 2001).

Los acercamientos psicológicos que se plantean en la actualidad incluyen aspectos como la identificación y modificación de las sensaciones corporales presentes en estos pacientes (BECK AT et al., 1985), el entrenamiento en respiración lenta (LUM LC, 1976; LEY R, 1985), entrenamiento en relajación aplicada y la exposición a estímulos internos (RACHMAN S, 1987). Algunos autores han desarrollado programas terapéuticos que incluyen estos elementos (BARLOW DH et al., 1988) que inciden especialmente en la exposición a estímulos internos (CLARK DM et al., 1987).

De estos últimos, el **tratamiento cognitivo-conductual (TCC)** propuesto por Clark y Salkovskis es uno de los más completos (HAWTON K et al., 1988) por cuanto incluye no sólo la modificación de las interpretaciones catastróficas del paciente, sino también el entrenamiento en técnicas de control de pánico tales como la respiración lenta y técnicas de distracción (WILKINSON G, 1992), (ECHEBURÚA E, 1993). Los experimentos más utilizados en el tratamiento del pánico son los expuestos a continuación:

a) Hiperventilación. Creen que es el origen de los ataques de pánico y lo utilizan para inducir pánico de forma artificial (LUM LC, 1976) (LEY R, 1985) (RAPEE R, 1985) (AVIA MD, 1986) (SANDIN B et al., 1991).

b) Lectura de pares asociados. Consiste en hacer leer al paciente una lista que relaciona una sensación corporal y una consecuencia fatal temida por los pacientes

con pánico (ej, falta de aire-asfixia). Comprenden la importancia de los pensamientos catastróficos en una crisis.

c) Foco de la atención. Entrenar al paciente en técnicas de distracción para controlar el pánico.

d) Ejercicio físico. Inducirle a que haga, ya que suelen evitarlo por miedo a identificar el síntoma con la catástrofe.

e) Técnicas de imaginación. Hacerle vivir una escena ansiógena para provocarle síntomas que verá que no indicaban enfermedad grave (proceso de reatribución).

f) Provocación de efectos visuales. Hacerles ver la rejilla de Wilkins (GRAFTON, 1976), que consiste en bandas blancas y negras de determinada frecuencia que producen ilusiones de color, forma y movimientos a ciertas personas. Se trata de un fenómeno normal.

g) Sobreingestión de cafeína. Es una forma de inducir pánico fisiológicamente.

h) Intención paradójica. Poner a prueba el miedo del paciente cuya evidencia es nula o insignificante.

i) Cambios bruscos corporales. Atribuyen sensaciones corporales normales a enfermedades orgánicas serias.

A pesar de comprobarse reiteradamente la eficacia de este tratamiento (BALLESTER R et al., 1991a), es de enorme interés realizar más estudios para delimitar qué elementos, de entre todos resultan necesarios (BARLOW DH et al., 1989), y cuáles son accesorios (BARLOW DH et al., 1988) (BOTELLA C et al., 1990).

La TCC es efectiva con o sin exposición y para la mayoría de los pacientes se recomiendan sesiones semanales de 1 a 2 horas, hasta completar el tratamiento, como máximo a los 4 meses desde su comienzo (DUGAS MJ, et al., 2003).

La TCC que incluye exposición alivia los síntomas en el Trastorno de Angustia sin agorafobia o con una agorafobia media o moderada; la terapia de exposición in vivo como monoterapia alivia los síntomas de la evitación agorafóbica (DUGAS MJ, EL AL., 1997).

La TCC además de ser eficaz para reducir elTA, mejora la calidad de vida de los pacientes y se asocia con una reducción de los síntomas de carácter depresivo asociados al trastorno (MITTE K.A, 2005).

Además, aumenta significativamente la proporción de personas con mejoría, clínica y estadísticamente significativa, de los síntomas de pánico a los 6 meses de seguimiento (KUMAR S, et al., 2006).

Cuando se compara la eficacia de la TCC y la farmacoterapia (ISRS y tricíclicos), ambos tratamientos son igualmente eficaces en la mejora de los síntomas de ansiedad, aunque dependiendo del tipo de análisis se muestra una efectividad ligeramente más alta para la TCC (MITTE K.A, 2005).

Cuando estas terapias son llevadas a cabo por psicólogos integrados en AP, se observa que la TCC estándar (8 sesiones de 45 minutos) en comparación con una TCC

de contacto mínima (3 sesiones de 10 minutos y 3 sesiones de 30 minutos) y con biblioterapia (3 sesiones de 1 hora y media), es la más eficaz en términos de reducción de la gravedad, de cambio de los síntomas y de funcionamiento social. Esta TCC, al ser bastante más corta que otras, representa un tratamiento eficiente del TA y la agorafobia en AP (SHARP D M, et al., 2000).

Por otro lado son escasos los estudios que comparan la eficacia terapéutica de los tratamientos psicológicos respecto a los farmacológicos: Se logran remisiones de 87% de crisis de angustia con el tratamiento psicológico basado en la exposición a estímulos internos y técnicas de control de pánico como respiración lenta, relajación aplicada, y técnicas de distracción; mientras que con Alprazolam solo era remisión de 50% (KLOSKO JS et al., 1990).

Al igual que comparando la Terapia cognitiva con la Imipramida, donde 90% remitían con la primera, y 55% con la segunda (CLARK DM et al., 1990).

Finalmente se revisan varios trabajos de la eficacia con betabloqueantes, benzodiazepinas, IMAOS, entrenamiento en relajación, exposición graduada, imipramida con exposición graduada, terapia cognitiva con exposición graduada y un tratamiento cognitivo-conductual que incluía terapia cognitiva, respiración lenta, exposición a estímulos internos y relajación aplicada. De todo ello, la alternativa más eficaz es el tratamiento cognitivo-conductual, ya que los fármacos son útiles para una acción rápida, pero hay mayor número de recaídas (MICHELSON LK et al., 1991).

La terapia cognitivo-conductual también se ha utilizado con éxito para tratar a pacientes con trastorno de pánico resistentes a los fármacos (POLLACK, et al., 1994).

1.2.4.2. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

El objetivo básico del tratamiento farmacológico es bloquear la aparición de ataques de pánico, neutralizar la ansiedad anticipatoria y reducir la evitación fóbica. Y para ello es preciso elegir un fármaco (BEZCHLIBNYK-BUTLER KZ et al., 1997), (SCHATZBERG AF, et al., 1997), (MARTÍN-SANTOS R, et al., 1996) para lograr un efecto positivo sobre la depresión asociada y una mejora en el funcionamiento global (SÁIZ RUIZ J, et al 2001) (MARCHESI C, et al., 2005).

El Trastorno de Angustia se caracteriza por una alta tendencia a la cronificación y además está asociado a frecuentes complicaciones (PALAO VIDAL D, et al., 1996). Es aconsejable, pues, un control específico con tratamientos prolongados que aseguren el mantenimiento clínico.

Históricamente estos objetivos se intentan conseguir con fármacos:

A. Antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoamino-oxidasa introducidos en los años 60 y 70.

B. Benzodiacepinas de alta potencia, particularmente Alprazolam y clonacepam, en los años 80.

C. Antidepresivos Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y nuevos antidepresivos desde la pasada década.

D. Otros antidepresivos de nueva generación.

A. ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS E INHIBIDORES DE LA MONOAMINO-OXIDASA

- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ADT):

La **imipramina** fue la primera que demostró su eficacia en el trastorno de pánico (KLEIN DF, 1964) y el segundo antidepresivo es la **clomipramina** (CASSANO GB, et al., 1998), (MODIGH L, et al., 1992). Sin embargo, su aplicabilidad se ve limitada por el inicio lento de acción, efectos anticolinérgicos secundarios, hipotensión ortostática y exacerbación precoz y transitoria de los síntomas de ansiedad. Algunos pueden ser mortales cuando se los usa en sobredosis.

La Ficha Técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de clorimipramina y el prospecto de la imipramina (Ficha Técnica no disponible) incluye la indicación de crisis de angustia, pero no el trastorno de angustia (Medicamentos autorizados en España (uso humano). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS; 2007).

Se han utilizado otros en el tratamiento del trastorno de angustia como **amitriptilina**, **nortriptilina**, **desipramina** y **lofepramina**, con buenos resultados pero sin estar apoyados por estudios controlados.

- INHIBIDORES DE LA MONOAMINO-OXIDASA (IMAO):

Los inhibidores de la Monoamino-oxidasa, especialmente la **Fenelzina**, se han utilizado en el trastorno de angustia con excelentes resultados y frente a estudios con imipramina (KELLY D, 1973), pero debido a los efectos secundarios y al potencial de

riesgo (crisis hipertensivas) que presentan por interacción con alimentos ricos en tiamina y fármacos simpaticomiméticos, su prescripción está muy limitada, reservándose como segunda alternativa en casos resistentes.

B. BENZODIACEPINAS DE ALTA POTENCIA

Existen benzodiazepinas de vida media larga (más de 24 horas) y otras de vida media corta (6-24 horas).

- BENZODIACEPINAS DE VIDA MEDIA LARGA:

ANSIOLITICO	DOSIS(mg)	METABOLISMO	TIEMPO 1/2	COMENTARIOS
clordiazepóxido	10-50	sí	7-28 h.	Inicio lento
diazepam	5-15	sí (oxidación)	15-60 h.	Inicio rápido
cloracepato dipotásico	5-30	sí (oxidación)	30-60 h.	Inicio rápido
clobazam	10-30	sí (oxidación)	9-30 h.	Inicio rápido
clonazepam	0,2-2	sí	20-40 h.	Inicio lento. Profilaxis del trastorno de pánico
bromazepam	1,5-12	sí (oxidación)	8-30 h.	Inicio rápido
halacepam	20-120	sí	15-35 h.	Inicio lento

Tabla X. benzodiazepinas de vida media larga

- BENZODIACEPINAS DE VIDA MEDIA CORTA:

ANSIOLITICOS	DOSIS(mg)	METABOLISMO	TIEMPO 1/2	COMENTARIOS
alprazolam	0,5-4	sí (oxidación-conjugación)	12-15 h.	Inicio rápido. En el trastorno de pánico.
lorazepam	1-10	no (conjugación)	12 h.	Inicio rápido
oxazepam	40	no (conjugación)	7-10 h.	
bentazepam	25-100	no	3-4 h.	

Tabla XI. benzodiazepinas de vida media corta.

Las benzodiazepinas de alta potencia bloquean la aparición de ataques de pánico y reducen la evitación fóbica. La mayoría de los clínicos optan por una utilización conjunta con antidepresivos, al menos durante las primeras semanas para neutralizar los posibles efectos ansiógenos precoces de los antidepresivos (SHEEHAN DV, 1987). Las más utilizadas son:

El **alprazolam**, **clonazepam**, **lorazepam** y **diazepam** han demostrado ser eficaces según la National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) en 2007, y (KUMAR S, et al., 2006). El **alprazolam** (dosis media 2-5 mg/día) (1-5 mg/día en la forma retard) es el fármaco de elección y el más estudiado; tiene una respuesta muy rápida, ausencia de activación inicial y seguridad en sobredosis. El alprazolam ha demostrado reducir la frecuencia de los ataques de pánico y los síntomas de agorafobia y ansiedad anticipatorio (FISEKOVIC S, et al., 2005). La formulación de liberación retardada parece

tener una buena rapidez de inicio del efecto, con la ventaja de una mayor duración de su acción terapéutica (SHEEHAN DV, et al., 2007). El **clonazepam** (dosis media 1-3 mg/día) con vida media más prolongada (TESAR G, et al., 1987) hace que su uso a corto plazo, al inicio del tratamiento, junto con los ISRS, puede llevar a una respuesta más rápida según la Canadian Psychiatric Association, Clinical Practice Guidelines de 2006. El **lorazepam** a dosis elevadas también se ha propuesto en revisiones anteriores. (DAVIDSON JRT, 1997), (SCHWEIZER E, et al., 1990). El **diazepam** a dosis de 5-15 mg/d. mas utilizada en la práctica clínica por la rapidez de acción.

Además de ser útiles en el trastorno pánico es clara indicación en el momento de la crisis; y se ha defendido incluso la efectividad de algunas benzodiazepinas para prevenir las crisis de angustia (JEFFERSON JW, 1997). Las Benzodiazepinas tienen la ventaja, respecto a los Antidepresivos, del inicio más rápido de su acción. Alprazolam y lorazepam son comúnmente utilizados en las urgencias, y no está clara la ventaja de la vía sublingual con respecto a la oral.

Lo más importante a tener en cuenta son los efectos adversos de las benzodiazepinas tanto durante como después del tratamiento; como la somnolencia; interferencias en el rendimiento; depresión respiratoria (a dosis altas o vía parenteral); amnesia, ataxia y confusión mental en ancianos; y dependencia, síndrome de abstinencia por su cese y recurrencia ante la discontinuidad del tratamiento. Esto obliga a retirar el fármaco paulatimamente. En pacientes con trastorno de angustia se ha observado este efecto de retirada brusca con el alprazolam (UHLENHUTH EH, et al., 2006).

C. ANTIDEPRESIVOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS):

En la actualidad son, junto con los antidepresivos de nueva generación, el tratamiento de primera elección del trastorno de ansiedad en general (SHEEHAN DV, et al., 1996) y del trastorno de pánico en particular (HALES RE, et al., 1997):

FARMACO	DOSIS	COMENTARIOS
paroxetina	20-60 mg/día	relación dosis respuesta
Fluoxetina	10-20 mg/día	Vida media larga(5 sem)
fluvoxamina	50-150 mg/día	
Sertralina	50-150 mg/día	menor inhibición. Citocromo P450
Citalopram	20-30 mg/día	menor inhibición. Citocromo P450
escitalopram	10-20 mg/día	Mayor rapidez de inicio. Cit. P450

Tabla XII. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

La prevención de trastorno de pánico se considera su indicación más clara y principal dentro de los trastornos de ansiedad (OEHRBERG S, et al., 1995), (DE BEURS E, et al., 1995), (BOYER W, 1995).

Además, en muchos de estos pacientes, coexisten depresión y trastorno de pánico y los ISRS pueden tratar ambas afecciones en el mismo paciente y al mismo tiempo.

Han mostrado ser casi igual de efectivos en los estudios a gran escala, y se requieren, como promedio, de tres a ocho semanas. Los pacientes con trastorno de pánico tienden a ser más sensibles a los ISRS, que los deprimidos; así que deben empezar con dosis inferiores e ir incrementándolas hasta que se toleren. (PSICOFARMACOLOGIA ESENCIAL, 2002).

Revisiones posteriores encuentran que la **paroxetina**, **fluoxetina**, **fluvoxamina**, **citalopram**, **sertralina**, **clorimipramina** e **imipramina**, comparados con placebo, mejoran los síntomas. Los efectos adversos asociados con estos fármacos son cefalea, temblor, sequedad de boca, somnolencia, náuseas y mareo, entre otros. La tasa de abandono por efectos adversos fue del 11%, y fue similar entre los ISRS y los ADT (WAGSTAFF A J, et al., 2002)

D. OTROS ANTIDEPRESIVOS DE NUEVA GENERACIÓN Y ACTUALIZACIONES :

Aunque los ISRS son los únicos antidepresivos oficialmente aprobados para el tratamiento del trastorno de pánico, recientes evidencias sugieren que varios antidepresivos más constituyen también prometedores tratamientos por dicho trastorno. Entre ellos se incluyen la **nefazodona**, la **venlafaxina**, la **mirtazapina** y la **reboxetina**. El bupropión, sin embargo no parece tener acciones antipánico. Estos tienden a utilizarse de segunda línea cuando los ISRS no han logrado mejorar el pánico o en los pacientes que no lo toleran.

La **venlafaxina** presenta muy baja incidencia de efectos secundarios (GERACIOTY TD, 1995) y supera la eficacia antidepresiva (THASE ME, et al., 2001) además de mostrar una enérgica actividad ansiolítica. De estos nuevos compuestos, es el más estudiado y constituye una útil alternativa a los ISRS no sólo en pacientes de trastorno de pánico con comorbilidad depresiva sino también en los casos puros. Además de la eficacia confirmada como ansiolítico en el trastorno de ansiedad generalizada (RICKELS K, et al, 2000), la venlafaxina muestra una disminución significativa de los síntomas de ansiedad, con la dosis media de sólo 47 mg/día, con la supresión completa de la crisis de angustia (PAPP LA, et al., 1998), (POLLACK MH, et al., 1996).

El último en aparecer es la **Duloxetina**, antidepresivo de acción dual (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y de noradrenalina). Está indicado en el trastorno depresivo mayor, dolor neuropático de origen diabético y en la actualidad se ha aprobado para Trastorno de Ansiedad generalizada (TAG) en 2008. No tiene la indicación del trastorno de angustia pero sí alivia su sintomatología (CRIPPA JA, ZUARDI AW, 2006).

Las guías revisadas (Canadian Psychiatric Association, Clinical Practice Guidelines, 2006; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2007 y MOH Clinical Practice Guidelines 7, 2003) consideran la utilización de ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina) y de ISRSN (venlafaxina de liberación prolongada) como uno de los tratamientos farmacológicos de elección para el TA por sus mejoras significativas en la gravedad del pánico. Los ISRS citados demuestran además una mejoría significativa en la ansiedad anticipatoria, en la evitación agorafóbica y en la discapacidad funcional y la calidad de vida.

La paroxetina, el citalopram, la fluoxetina, la sertralina y la venlafaxina han demostrado beneficios mantenidos y mejoras continuadas a lo largo de 6 a 12 meses de tratamiento (POLLACK MH, et al., 2007).

Aviso sobre la venlafaxina: la MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) alerta sobre sus efectos cardiotóxicos e hipertensivos, especialmente asociados con dosis superiores a las terapéuticas (2007).

Existe evidencia limitada sobre el mantenimiento a largo plazo (más allá de 6 meses tras finalizar el tratamiento) de los beneficios obtenidos con los tratamientos a corto plazo, cuando no se mantiene la continuación de dicho tratamiento (MILROD B, et al., 1996) siendo difícil establecer la idoneidad de la duración del tratamiento. Aunque la imipramina y la venlafaxina, han demostrado prevenir las recaídas a largo plazo, la interrupción del tratamiento con antidepresivos conlleva un riesgo de recaídas, por lo que la terapia debe realizarse muchas veces durante largo plazo (al menos 12 meses) (FERGUSON JM, et al., 2007).

Se acaba de introducir en Ficha técnica la Venlafaxina como indicación para trastorno de pánico con o sin agorafobia. (2009).

1.2.4.3. TRATAMIENTO PSICOLÓGICO Y FARMACOLOGICO COMBINADO.

El tratamiento combinado parece practicarse muy frecuentemente en condiciones reales, posiblemente debido a la insuficiencia de cualquiera de las monoterapias (tratamiento farmacológico o psicológico) para prevenir las recurrencias a largo plazo.

En una revisión sistemática se observa que, a corto plazo (fase aguda, de 2-4 meses), el tratamiento combinado (psicoterapia más antidepresivos) es más efectivo que la psicoterapia sola o el tratamiento con antidepresivos solos, mientras que a largo plazo, el tratamiento combinado es tan efectivo como la psicoterapia sola y es más efectivo que el tratamiento con antidepresivos solos. (FURUKAWA TA, et al, 2007).

En algunos estudios, durante el seguimiento, se ha observado que la terapia combinada interfirió en el mantenimiento de los beneficios obtenidos a largo plazo por la TCC (Terapia Cognitivo Conductual) (MARKS IM, et al., 1993) (COTTRAUX J, et al., 1995) (BARLOW DH, et al., 2000).

En la revisión citada, las pruebas más sólidas en cuanto a psicoterapia fueron para la TCC que utilizó técnicas de exposición y reestructuración cognitiva. El análisis de subgrupos con antidepresivos muestra resultados similares para tricíclicos e ISRS. La revisión concluye que se puede elegir la combinación de la TCC y tratamiento farmacológico o la TCC sola como el tratamiento de primera línea, de acuerdo a las preferencias del paciente. El tratamiento con antidepresivos solos no se debe recomendar

como tratamiento de primera línea cuando están disponibles otros recursos más apropiados (FURUKAWA TA, et al, 2007).

En Atención Primaria (AP) hay evidencia de que la aplicación del tratamiento combinado de TCC (por especialistas y/o psicólogos) y medicación ansiolítica, frente a la utilización de medicación sola, produce una mejoría en indicadores como sensibilidad a la ansiedad, evitación social y discapacidad, tanto a los 3 meses de tratamiento como a los 12 meses de seguimiento. La TCC incluía relajación, exposición, asignaciones comportamentales, información sobre los ataques de pánico, identificación de los errores cognitivos y enfrentamiento a dichos errores (CRASKE MG, et al., 2005).

Cuando la terapia combinada en AP incluye TCC breve y medicación, también ha mostrado una respuesta más robusta y consistente que el tratamiento farmacológico solo. La TCC breve incluye un manual escrito de tratamiento y técnicas de exposición y de manejo del pánico por psicólogos, con una media de 6-8 sesiones en 12 semanas. En ocasiones se realizan contactos telefónicos breves. La medicación incluye ansiolíticos y/o antidepresivos (ROY-BYRNE PP, et al., 2005) (SHARP DM, et al., 1997).

1.3. FIBROMIALGIA

1.3.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

La fibromialgia fue descrita por primera vez en 1904 por Sir William Gowers, quien denominó “fibrositis” al reumatismo muscular (inflamación del tejido conectivo, con

existencia de zonas dolorosas a la presión, fatiga y trastornos del sueño), término que fue utilizado posteriormente para describir a una amplia gama de procesos dolorosos.

Hasta mediados de los años cuarenta se defendió la hipótesis de la presencia de un proceso inflamatorio en el tejido conectivo de los pacientes con fibrositis. Sin embargo, estudios realizados en la Clínica Mayo comenzaron a contradecir dicha hipótesis.

Es en esa época cuando surgen dos conceptos muy relacionados con la fibromialgia: el síndrome miofascial (que se caracteriza por la presencia de dolor en uno o más grupos musculares, en “puntos gatillo”, que desencadenan dolor en esa mismo sitio o a distancia) y el reumatismo psicógeno (de origen neurótico).

En 1975 Hensch utilizó por primera vez el término fibromialgia para denominar a fenómenos dolorosos musculares sin inflamación, abandonándose desde entonces el término de fibrositis.

En 1989 el libro de referencia para los estudios de reumatología en su tercera edición (*Textbook of Rheumatology, 3rd edition*) incluye por primera vez un capítulo dedicado a la fibrositis. Pero su autor (Robert M. Bennett, MD, profesor de medicina y director del departamento de artritis y enfermedades reumatológicas en el Oregon Health Sciences University en Portland) no estaba de acuerdo con el término, debido a que la fibromialgia no implica inflamación de ningún tipo. Un año después, el American College of Rheumatology acepta que el síndrome sea llamado fibromialgia y establece los criterios de clasificación que actualmente son utilizados (WOLFE J et al., 1990). Los criterios diagnósticos propuestos fueron:

- Dolor musculoesquelético difuso (definido como axial, por encima y por debajo de la cintura y bilateral) de al menos tres meses de duración.
- Sensibilidad dolorosa a la palpación en al menos 11 de los 18 puntos sensibles definidos.

A este reconocimiento ha ayudado que, en 1993, la Organización Mundial de la Salud la incorporase en su lista de enfermedades: M 729,0 (MYOPAIN – 92 CONSENSUS COMMITTEE, 1993).

A pesar de esto, la fibromialgia no ha escapado a una cierta controversia entre los que creen que la enfermedad existe como tal y los que creen que sólo es una quimera que surge de una coalición interesada entre el paciente y el médico (NEERINCKX E et al., 2000; RIVERA J, 2004).

1.3.2. CONCEPTO.

La fibromialgia es una enfermedad crónica de etiología actualmente desconocida, caracterizada por la presencia de dolor músculo-esquelético generalizado (fibromialgia es, etimológicamente, el dolor en los músculos y en el tejido fibrosos), asociado a una serie de puntos dolorosos específicos que nos ayudan al diagnóstico de la misma.

Con frecuencia se asocia a aumento de la fatigabilidad, cansancio, alteraciones del sueño y rigidez matutina.

Habitualmente también aparecen alteraciones del estado de ánimo (ansiedad y depresión), cefaleas, dismenorrea, dolor temporomandibular y síndrome del intestino irritable.

A diferencia de la artritis, esta enfermedad no produce dolor e hinchazón en las articulaciones, lo que ayuda al diagnóstico diferencial con esta enfermedad.

Normalmente aparece asociada a aspectos psicológicos o somáticos mediados por procesos psicológicos, como la fatiga, la depresión, la ansiedad, el dolor, hipocondriasis, catastrofismo, la preocupación somática, etc., siendo estas características defendidas tanto por profesionales de atención primaria como por investigadores. Según un estudio llevado a cabo en EEUU, los médicos de atención primaria aseguran que el 50% de los pacientes con fibromialgia (según su experiencia clínica) cumplen con las características psicológicas detalladas anteriormente, avaladas por estudios epidemiológicos (SANSONE RA et al., 2004).

Esta enfermedad afecta a la esfera biológica, social y psicológica del paciente, llegando incluso a provocar la invalidez en determinados casos. Por ello, se recomienda el tratamiento centrado en la persona, atendiendo a los diferentes componentes de la enfermedad (MASI AT et al., 2002).

1.3.3. PREVALENCIA.

La prevalencia de esta enfermedad se sitúa en torno al 2 – 3% (WOLFE J et al., 1990), lo que hace que en España se estime que el número de afectados esté entre los

800.000 y el 1.200.000, siendo una enfermedad de una alta prevalencia (VALVERDE M et al., 2000).

La edad de presentación más frecuente se encuentra entre los 30-50 años, aunque hay casos descritos en todas las edades, desde niños hasta ancianos. Existe un predominio en el sexo femenino con una proporción de 7:1 (PUTTICK M et al., 2001).

La alta prevalencia de esta enfermedad y la elevada frecuencia en que estos pacientes pasan largas temporadas de baja laboral, hacen que el coste económico de la misma sea elevado, convirtiéndola en un problema sociosanitario cada vez más importante.

1.3.4. CLÍNICA.

El síntoma predominante del cuadro clínico es el dolor generalizado, aunque a veces el inicio del mismo es localizado.

El dolor se caracteriza por tener un curso fluctuante, pudiendo aumentar en distintas circunstancias, como el frío, situaciones de estrés, alteraciones del estado de ánimo o aumento excesivo del ejercicio físico. Además, la intensidad del dolor varía desde molestias leves a un dolor invalidante para realizar cualquier actividad.

El aumento en la sensibilidad al dolor no se reduce tan sólo a la presión, sino que también incluye un incremento a la sensibilidad a la estimulación eléctrica, la luz y la estimulación térmica de la piel (ARROYO JF y COHEN ML, 1993; GIBSON SJ et al., 1995; LAUTENSCHLAGER J et al., 1993; PETZKE F et al., 2003).

Aunque el dolor es el síntoma principal, también pueden aparecer otros síntomas, como sensaciones de hormigueo (parestias) sobre todo a nivel distal en manos y pies.

Tal y como hemos comentado anteriormente, en la fibromialgia no aparece deformación de las articulaciones (se debe hacer una exploración de la forma y movilidad de las mismas), lo que permite diferenciarla de la artritis, aunque es frecuente la aparición de rigidez matutina en las articulaciones.

También es frecuente que los pacientes refieran fatigabilidad, mal estado general, sueño no reparador y problemas de memoria y concentración.

Se ha observado que hasta un 50% de estos pacientes tienen algún tipo de síntoma otológico, entre los más frecuentes se encuentran el mareo y el vértigo, aunque la mayoría no se detectan mediante las pruebas diagnósticas (BAYAZIT YA et al., 2002).

Habitualmente la fibromialgia se asocia a otras patologías, siendo las más frecuentes la ansiedad, la depresión, las jaquecas, el colon irritable, la fatiga crónica, etc.

Según un estudio llevado a cabo por Kranzler (KRANZLER JD et al., 2002) los síntomas que aparecen en pacientes con fibromialgia en el momento del diagnóstico y la frecuencia (porcentaje) son los siguientes:

1. Dolor: 100%.
2. Fatiga: 96%.
3. Insomnio: 86%.

4. Dolor articular: 72%.
5. Cefalea: 60%.
6. Piernas inquietas: 56%.
7. Parestesias: 52%.
8. Fallos de memoria: 46%.
9. Espasmos y contracturas musculares: 42%.
10. Dificultad de concentración: 41%.
11. Nerviosismo: 32%.
12. Otros: sensación de hinchazón y quemazón en plantas de los pies y manos, mareos, síntomas compatibles con colon irritable, astenia, ansiedad, depresión.

Las investigaciones para intentar clarificar la etiología de la fibromialgia han dado lugar a hallazgos interesantes (BENNETT RM, 2002), de entre los cuales podemos resaltar:

- Los pacientes con fibromialgia poseen un incremento de la actividad simpática y disminución de la actividad parasimpática basal (COHEN H et al., 2000; COHEN H et al. 2001), que tiene implicaciones en la sintomatología de la fibromialgia.
- El dolor crónico característico de la fibromialgia, así como la fatiga, surgirían de la interacción entre el sistema nervioso autónomo (COHEN H et al., 2000; ROWE PC et al., 1995), el eje hipotálamo –pituitario –adrenal (HPA) (TORPY DJ et al., 2000) y el sistema inmunológico (BUSKILA D, 2001).
- Los datos parecen indicar que existe una disfunción en el eje endocrino del estrés (HPA) que se refleja en los bajos niveles de cortisol (DEMITRACK MA y CROFFORD LI, 1998).

- La función respiratoria en los pacientes con fibromialgia se halla alterada según un estudio de Lurie et al. (LURIE M et al., 1990), en el que se pudo observar que los músculos encargados de realizar la función respiratoria no actuaban con normalidad (la máxima presión en expiración e inspiración era más baja de lo normal en fibromialgia).
- Existe una hipoactividad de la proteína Gi que podría estar involucrada en la patogénesis de la fibromialgia (GALEOTTI N et al., 2001).
- Han sido encontrados polimorfismos específicos en el gen transportador de serotonina y en la enzima catecol- orto –metiltransferasa (OFFENBAECHER M, BONDY B, DEJONE S et al., 1999; GURSOY S et al., 2001; GURSOY S et al., 2003).

Sin embargo, ninguno de estos hallazgos ha podido explicar completamente la etiología de la fibromialgia.

1.3.5. DIAGNÓSTICO

Debido al desconocimiento de la etiología de la enfermedad, en la actualidad no existen pruebas analíticas o de imagen, específicas, que permitan el diagnóstico, por lo que éste se establece mediante criterios clínicos, que fueron unificados en 1990 por el American College of Rheumatology (tabla XIII). Dichos criterios permiten la identificación de pacientes con fibromialgia con una especificidad del 81,1% y una sensibilidad del 88,4%.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA FIBROMIALGIA (ACR 1990)

1. Historia de dolor difuso crónico de más de 3 meses de duración.
2. Dolor a la presión en al menos 11 de los 18 puntos elegidos (9 pares):
 - Occipucio: en las inserciones de los músculos suboccipitales
 - Cervical bajo: en la cara anterior de los espacios intertransversos a la altura de C5 – C7
 - Trapecio: en el punto medio del borde superior
 - Supraespinoso: en sus orígenes, por encima de la espina de la cápsula, cerca del borde medial
 - Segunda costilla: en la unión osteocondral
 - Epicóndilo: a 2 cm. distalmente al epicóndilo
 - Glúteo: en el cuadrante superoexterno de la nalga
 - Trocánter mayor: en la parte posterior de la prominencia trocantérea
 - Rodilla: en la almohadilla grasa medial próxima a la línea articular
3. Ausencia de alteraciones radiológicas y analíticas.

Tabla XIII. Criterios diagnósticos de la ACR

Para explorar los puntos gatillo necesarios para el diagnóstico se debe realizar una presión equivalente a 4 Kg., siendo necesario que el paciente refiera que siente dolor para ser considerado como positivo (“molesto” no se considera doloroso).

La utilización de estos criterios diagnósticos no ha estado exenta de polémica, debido a las dudas que existen en torno a su fiabilidad. En este sentido, son varios los estudios dirigidos a evaluar la fiabilidad y validez del diagnóstico de fibromialgia. Khostanteen (KHOSTANTEEN et al., 2000) realizaron un estudio para distinguir la

fibromialgia de la simulación, entrenando a 19 pacientes sanas para que fingieran padecer fibromialgia. Los resultados indicaron que la exactitud del diagnóstico era del 80%.

Otros estudios más recientes, como el realizado por Fitzcharles (FITZCHARLES MA et al., 2003), que pretendía examinar la exactitud del diagnóstico inicial de fibromialgia en una muestra de pacientes derivados a reumatología, concluye la existencia de un sobre-diagnóstico de fibromialgia, manteniéndose tan sólo un 34% de los diagnósticos iniciales de fibromialgia.

En la práctica se puede diagnosticar a un paciente aunque no cumpla el número de puntos dolorosos, si valorando el contexto clínico del paciente, éste sugiere esta enfermedad.

Para considerar que un dolor es generalizado el mismo se debe localizar por encima y por debajo de la cintura y en el lado izquierdo y derecho del cuerpo (Figura 1).

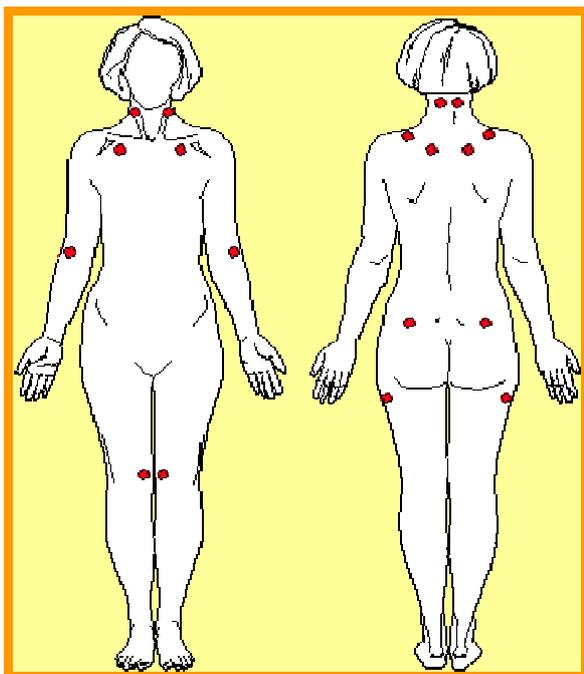


Figura 1: Puntos dolorosos para el Diagnóstico de la Fibromialgia

Con frecuencia se asocian síntomas del tipo rigidez sobre todo al levantarse, hormigueo en las manos, fatiga, depresión, ansiedad y trastornos del sueño, que apoyan el diagnóstico. A veces es necesario el diagnóstico diferencial con otros cuadros que se comentará más adelante.

La coexistencia de esta enfermedad con otra patología que pueda explicar parte de los síntomas no excluye su diagnóstico.

En la mayoría de los casos no es necesario realizar pruebas complementarias, llegando al diagnóstico por medio de una buena historia clínica y de la exploración física.

Estas pruebas se realizan en ocasiones para descartar otras patologías. Entre las pruebas complementarias recomendadas para el diagnóstico se encuentran: hemograma, bioquímica, enzimas musculares, velocidad de sedimentación globular (VSG), hormonas tiroideas, factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA), radiografías limitadas a las zonas que resultan más dolorosas, etc.

Se han desarrollado instrumentos psicométricos como el Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ; BURCKHARDT CS et al., 1991), validado recientemente en nuestro país (RIVERA J, GONZÁLEZ T, 2004; MONTERDE S et al., 2004) y la FibroFatigue Scale (ZACHRISSON O et al., 2002), que den un soporte objetivo a la situación de estos pacientes. Además, se recomienda la utilización de escalas para valorar los estilos de afrontamiento y la calidad de vida en estos pacientes (PASCUAL LÓPEZ A et al., 2004).

A veces es difícil realizar un diagnóstico seguro de esta enfermedad en su inicio, ya que sus síntomas pueden aparecer en diferentes enfermedades reumáticas (dolor y rigidez), y no existe ninguna prueba complementaria que dé un diagnóstico seguro de la misma.

Muchas veces, la palpación de los puntos dolorosos no resulta del todo clara y el diagnóstico de esta enfermedad debe realizarse por descarte de otras enfermedades que cursan con sintomatología similar.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con todas las enfermedades que cursan con sintomatología músculo–esquelética:

- Síndrome de fatiga crónica, más que dolor es una debilidad intensa sin causa que lo justifique.
- Síndrome de dolor miofascial, en el que el dolor se localiza con más frecuencia a nivel de la cintura escapular y pelviana.
- Formas de inicio de artropatías inflamatorias, como el caso de la artritis reumatoide, en que la inflamación de las articulaciones todavía no es muy marcada y no hay todavía deformidades.
- Polimialgia reumática, los puntos dolorosos son más frecuentes en las caderas y en los hombros y a nivel analítico existe una elevación de la VSG
- Polimiositis y dermatomiositis, con debilidad sobre todo proximal, a veces con exantema asociado más alteraciones de laboratorio y en el EMG y en la biopsia muscular.

- Espondilitis anquilosante, con frecuencia aparece rigidez matutina, y dolor sobre todo en las caderas, se diagnostica por las alteraciones radiológicas a nivel de las articulaciones sacroilíacas.
- Simulación, siendo difícil discriminarlos en pacientes con fibromialgia si nos basamos sólo en los puntos dolorosos básicos. Estudios demuestran que se pueden distinguir con un 80% de precisión los pacientes con fibromialgia de los individuos normales y de los simuladores motivados, por lo que un 20% de estos escaparían a nuestro diagnóstico (KHOSTANTEEN I et al., 2000).
- Depresión y ansiedad, ya que a veces síntomas que forman parte del espectro de la depresión como pueden ser la falta de energía, el aumento de la fatigabilidad o las alteraciones del sueño, aparecen también en la fibromialgia. El 25% de los pacientes con fibromialgia tienen depresión mayor asociada y casi el 50% han tenido episodios depresivos previos (OKIFUJI A et al., 2000).

Con los datos característicos de las enfermedades siguientes es posible realizar el diagnóstico diferencial. Aunque en ocasiones la fibromialgia puede aparecer asociada a cualquiera de estas patologías, el diagnóstico de la misma se realizará si a pesar de un tratamiento adecuado de la enfermedad de base persiste dolor.

En la actualidad se tiende a unir la fibromialgia a una serie de enfermedades que comparten parte de su sintomatología y de fisiopatología y se han agrupado en lo que se ha dado en denominarse: “síndrome del espectro de desregulación”, que agrupa a una enfermedades como: la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica, el colon irritable, las migrañas, la dismenorrea, el síndrome de las piernas inquietas, el síndrome del dolor temporo–maxilar y el síndrome de dolor miofascial (YUNUS M et al., 1996).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON OTRAS PATOLOGÍAS

- Síndrome de fatiga crónica.
- Enfermedades dolorosas locales: síndrome de dolor miofascial, coexistencia de varias formas de reumatismo de partes blandas, síndrome de la articulación temporomandibular.
- Enfermedades reumáticas: conectivopatías y artropatías inflamatorias, Polimiositis –dermatomiositis, polimialgia reumática, osteoporosis, osteomalacia.
- Enfermedades neurológicas: neuropatías.
- Enfermedades endocrinológicas: hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, miopatías metabólicas.
- Enfermedades infecciosas: Epstein –Barr, VIH, enfermedad de Lyme.
- Enfermedades psiquiátricas: depresión, trastornos primarios del sueño, neurosis, reumatismo psicógeno.
- Enfermedad tumoral metastásica y síndromes paraneoplásicos.

Tabla XIV. Diagnóstico diferencial

1.3.6. TRATAMIENTO

Debido a las dificultades existentes en el reconocimiento y la comprensión de los procesos involucrados en el desarrollo y mantenimiento de la fibromialgia, el tratamiento de esta enfermedad constituye todo un reto en ocasiones difícil de sobrellevar.

Aunque existe la creencia de que es imposible tratar la fibromialgia, durante los últimos 25 años se han publicado aproximadamente 500 artículos que revisan y analizan el tratamiento de esta enfermedad (GOLDENBERG D, SMITH N., 2003).

El tratamiento de la fibromialgia es básicamente sintomático, dirigido a paliar los síntomas y a mejorar la calidad de vida del paciente. En la mayoría de los casos este tratamiento puede ser instaurado por el médico de atención primaria, derivando al especialista los casos que no responden a las técnicas básicas de manejo, o cuando exista una patología concomitante, siendo necesario e incluso beneficioso en estos casos el tratamiento multidisciplinar en el que participarán reumatólogos, psicólogos, psiquiatras, fisioterapeutas y en ocasiones unidades del dolor.

Ninguno de los tratamientos que se conocen hasta el momento consiguen una curación de la enfermedad, pero si consiguen una mejoría sintomática importante, mejorando la calidad de vida de estos pacientes, que se ve reducida por esta enfermedad, siendo estas más importantes cuando más precozmente se haga el diagnóstico.

El tratamiento incluye dos vertientes que en la mayoría de los casos se deben combinar para un mejor resultado terapéutico: por una parte el tratamiento farmacológico y por la otra el tratamiento no farmacológico.

1.3.6.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

A. Grupos educacionales y grupos de discusión. Es muy importante explicar al paciente la naturaleza de su enfermedad, que es una enfermedad frecuente, crónica pero benigna; cómo se manifiesta la misma y cuál va a ser la evolución esperada. Además será fundamental que el paciente sienta el apoyo por parte del médico, lo que evitará la búsqueda de otros profesionales para que le realicen más pruebas diagnósticas o le instauren otros tratamientos. Se debe educar al paciente para que

evite situaciones que agraven su enfermedad, como puedan ser el estrés (todos los factores estresantes deben ser identificados y eliminados en la medida de lo posible) o un ejercicio físico mayor del habitual. Técnicas sencillas como son la educación en la prevención del estrés han demostrado ser útiles en la disminución del malestar de estos pacientes y el control del dolor. Debido a que son técnicas baratas y de fácil aplicación no se debe olvidar nunca su aplicación en la práctica diaria. Existen evidencias basadas en estudios controlados (NICASIO PM et al., 1997; BURCKHARDT CS et al., 1994; BURCKHARDT CS, BJELLE A., 1994, ALAMO M et al., 2002) sobre la efectividad de las intervenciones educativas en fibromialgia. Evaluaciones de tipo económico han demostrado que la asociación de la psicoterapia cognitivo conductual a las intervenciones educacionales tiene costes más altos sin un aumento adicional de la calidad de vida comparado con las intervenciones educacionales solas (GOOSSENS ME et al., 1996).

B. Programas de ejercicio físico regular (sistema de entrenamiento de salud cardiovascular). El ejercicio físico regular ha resultado ser uno de los elementos más importantes en el tratamiento (MCCAIN GA et al., 1988). Será importante comenzar de forma progresiva (caminar o nadar pueden ser buenas opciones). Estudios demuestran que realizar ejercicio 3 veces por semana durante 20 semanas disminuye el dolor y mejora las actividades de la vida diaria, a veces incluso de forma más efectiva que la medicación u otros tratamientos alternativos, y mejoran el estado de ánimo. Algunos pacientes se muestran reacios a realizar ejercicio físico porque aumenta el dolor. Es por ello que será importante explicar que el aumento del dolor se presenta sólo al inicio de la actividad física y que a largo plazo es una de las actuaciones más beneficiosas de cara a mejorar la calidad de vida de los

pacientes (JENTOFT ES et al., 2001). El ejercicio físico que se recomienda a estos pacientes se puede realizar de distintas maneras; se recomienda siempre ejercicio aeróbico, pudiéndose realizar desde en piscinas de agua caliente a caminar en cintas rodantes en un gimnasio. Siempre se debe comenzar lentamente e ir aumentando la intensidad del ejercicio de forma progresiva adecuándolo a las características de cada paciente. Estudios demuestran que a largo plazo reducen el impacto de la fibromialgia sobre las actividades de la vida diaria, resultando seguro, bien tolerado y efectivo en mejorar la capacidad muscular, la resistencia cardiovascular y la capacidad funcional si exacerbar la sintomatología (MEYER BB et al., 2000; ROOKS DS et al., 2002).

C. Dentro de los tratamientos físicos, se han realizado estudios asociando baños de barro a antidepresivos (trazodona), en los que se observaba un aumento de los niveles de cortisol y de beta endorfinas, consiguiendo una disminución del dolor (BELLOMETTI S et al., 1999).

D. Rehabilitación física pasiva. Resulta eficaz la aplicación de masajes, consiguiendo una disminución del dolor en los puntos dolorosos y las técnicas de estiramiento, que disminuyen la tensión muscular.

E. Técnicas posturales. Se debe educar al paciente sobre cuáles son las posturas o movimientos más adecuados para realizar las actividades de la vida diaria, para que éstos aprendan a disminuir las posturas que provocan dolor. Esto resulta importante también en el lugar de trabajo en el que se debe utilizar objetos ergonómicos adaptados a este tipo de pacientes.

F. Balneoterapia. Se están realizando estudios para valorar su utilidad. En uno de ellos se plantean sesiones de balneoterapia diaria de 20 minutos de duración, 5 días a la semana durante 3 semanas (un total de 15 sesiones), mostrando los resultados que tras el tratamiento había disminuido el número de puntos dolorosos, la Escala Visual Analógica para el dolor, y el cuestionario de impacto de la fibromialgia para la capacidad funcional, manteniéndose estos resultados a los seis meses de seguimiento, demostrando que puede ser un tratamiento alternativo a los ya existentes (EVICK D et al., 2002; BUSKILA D et al., 2001).

G. Tratamiento mediante estimulación electroencefalográfica. Este tratamiento ha conseguido mejorías en el estado de ánimo, en el ritmo sueño-vigilia y en la capacidad mental. Se necesitan estudios para conocer cual es la base de la mejoría con este tipo de tratamiento (MUELLER HH et al., 2001).

H. Biofeedback, técnicas de relajación, y terapia de grupo. El biofeedback es una técnica que permite a los pacientes recibir información sobre diversas variables fisiológicas (como la tensión muscular y la frecuencia cardiaca), de modo que puedan aprender a controlar estas variables en situaciones de estrés. Son pocos los estudios realizados sobre el biofeedback en fibromialgia (FERRACCIOLI G., 1987), aunque esta técnica puede resultar muy beneficiosa para el control del estrés. Debido a las dificultades que estos pacientes suelen tener para manejar el estrés (principal modulador de la sintomatología dolorosa), resulta esencial aprender a manejarlo, mediante por ejemplo el uso de técnicas de relajación (BUCKELEW SP et al., 1998).

I. Psicoterapia cognitivo-conductual (TCC). La psicoterapia cognitivo – conductual está orientada al cambio de los pensamientos distorsionados que aparecen en la enfermedad. Este tipo de psicoterapia ya ha sido utilizado con éxito en otras entidades clínicas que cursan con dolor crónico, aunque en fibromialgia no comenzó a utilizarse hasta 1992. El programa de tratamiento habitualmente incluye intervenciones médicas, psicológicas, de fisioterapia, terapia ocupacional y enfermería basadas en este modelo cognitivo-conductual. Para que sea efectiva se deben seleccionar a los pacientes susceptibles de este tratamiento por personal entrenado para este fin. El objetivo del programa será asistir al paciente en el abordaje de la enfermedad, que se marque objetivos concretos y realistas en la vida diaria, elaborar actividades y manejar el dolor; se debe actuar sobre los pensamientos negativos que sobre la enfermedad presentan los pacientes, como puede ser presentar una actitud pesimista y victimista ante la misma (GOLDENBERG D et al., 1992; KEEL PJ et al., 1998; PASCUAL LÓPEZ A et al., 2002; RIVERA REDONDO J et al., 2004). Con esta técnica los pacientes pueden lograr mejora significativa en la percepción del dolor (disminución del dolor en los puntos gatillo) y en su estado de ánimo, aumentando el sentido de control de su vida y su actividad y disminuyendo el tiempo de reposo en cama. Se ha visto que los resultados mejoran cuanto más al inicio de la enfermedad se utilizan estas técnicas y si se asocian a técnicas de relajación y ejercicio físico. Debido a que este tipo de terapia tiene un coste caro y no la cubren gran parte de los seguros, ésta es una técnica poco utilizada.

J. Cambio de los estilos de vida. Como se ha comentado anteriormente, el tratamiento no se debe limitar a una simple prescripción farmacológica y se debe

hacer educación para la salud, orientado hacia la evitación del alcohol, café, tabaco y la toma de fármacos subsidiarios de producir abuso (BERNARD AL et al., 2000). También se ha intentado mejorar la sintomatología mediante el uso de suplementos nutricionales (magnesio, vitaminas A, C, E,...). Se debe evitar en la medida de lo posible el sobrepeso, ya que de esta manera se sobrecargan los músculos y tendones y aumenta la sensación dolorosa. Actualmente se están valorando también los beneficios de una dieta vegetariana en estos pacientes (BENNETT RM, 2002).

K. Intervención del psiquiatra o psicólogo. En pacientes con depresión, distimia, ansiedad y somatizaciones la actuación del psiquiatra o psicólogo es especialmente importante, tanto para la evaluación del trastorno como para la instauración del tratamiento. Además, el diagnóstico de una enfermedad crónica como la fibromialgia supone una ruptura en el ciclo vital de la persona a varios niveles (individual, familiar, social, laboral, etc.) que en ocasiones es difícil de manejar por el paciente. En este sentido, la psicoterapia puede resultar de gran utilidad para la mejor adaptación a la patología. Es importante recordar además que la comorbilidad de trastornos afectivos a esta patología hacen que su tratamiento sea más difícil.

L. Terapia con oxígeno hiperbárico. Según un estudio realizado por Yildiz (YILDIZ S et al., 2004), la utilización de esta terapia consigue una mejoría significativa del dolor y un aumento del umbral del dolor tras 15 sesiones de tratamiento.

M. Otros métodos utilizados en el tratamiento de esta enfermedad aunque sin mucha base científica son la hipnoterapia, el yoga y la electroacupuntura, aunque en esta última se ha visto en algunos casos empeoramiento de la sintomatología dolorosa (WHITE A, 1995).

N. Ultimas aportaciones:

- **Ozonoterapia.** Se ha visto que la placa motora (que es donde se conecta el nervio al músculo para darle órdenes) presenta una alteración de su oxigenación. De ahí que la ozonoterapia sea tan útil en estos casos. Es una terapia que puede ser una realidad médica (TORRES LM, 2008).

a) Mejora la oxigenación celular. Los eritrocitos desagregados y suavizados son capaces de absorber y transferir O₂, entre otros factores, por la mayor superficie de contacto libre de deformabilidad. La PO₂ arterial aumenta y la PO₂ venosa disminuye mejorando la oxigenación celular. Se observa un incremento en el 2,3 DPG, lo que facilita la cesión de oxígeno atrapado en la oxihemoglobina en los glóbulos rojos.

b) Incrementa la eficiencia del sistema enzimático antioxidante, el cual controla el exceso de radicales libres en el cuerpo. Disminuye el cansancio y la fatiga.

c) Atenúa el dolor.

d) Aumenta la producción de serotoninas, por lo tanto mejora el estado anímico y general del paciente.

e) Potencia el sistema inmune.

- **Magneto-electroterapia** El tratamiento con campos magnéticos ha sido estudiado ampliamente, tanto "in vivo" como "in vitro" de un modo

científicamente avanzado. Un estudio previo, doble ciego controlado con placebo, de 30 mujeres con fibromialgia, encontró mejoría significativa con los imanes en comparación con el placebo (COLBERT AP, 1999). Las mujeres durmieron sobre cubiertas magnéticas para colchón (o cubiertas falsas para el grupo de control) cada noche, durante 4 meses. Sobre la base de los resultados obtenidos se puede decir que el efecto de la acción de los campos magnéticos en el cuerpo humano es como sigue:

a) Aporte de cargas negativas a la parte interna de los tejidos por el efecto eléctrico sobre la proteína, que se comporta como un cristal líquido.

b) Efecto de información por la influencia de la variación del potencial eléctrico de membrana, facilitando los cambios iónicos intra y extra celular (ayudado por medio de la bomba de Sodio/Potasio, alimentada por la energía metabólica obtenida por la hidrólisis del ATP). La bomba iónica alimentada de la hidrólisis del ATP, transporta en sentido inverso los iones de sodio y potasio. El canal del sodio y del potasio permite a los iones fluir en el sentido del gradiente magnético, como respuesta al cambio del potencial eléctrico en el espesor de la membrana. Como consecuencia:

1. Modifica la distribución iónica hacia los laterales de la membrana celular. La alteración del equilibrio normal distributivo es la característica fundamental del proceso inflamatorio, que es particularmente sensible a la acción de los campos magnéticos.

2. Causa un aumento de la presión parcial del oxígeno en el tejido superficial.

3. Aumenta la irradiación de calor en parte del cuerpo humano.

4. Aumenta la perfusión sanguínea local.

1.3.6.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico no se debe utilizar como primera elección y en ningún caso como única terapia, sino que se debe asociar al tratamiento no farmacológico comentado anteriormente.

La farmacoterapia que actúa sobre los agentes del sistema nervioso central ha sido utilizada satisfactoriamente en el caso de la fibromialgia (GOLDENBERG DL, BURCKHARDT C, CROFFORD L., 2004). Actualmente se ha aprobado la pregabalina, por el “US Food and Drug Administration” para el tratamiento de este síndrome, en 2007, pero no por la EMEA. Estos tratamientos incluyen antidepresivos, relajantes musculares, anticonvulsivantes, que afectan a la actividad del cerebro y la médula espinal, modulando la sensibilidad y tolerancia al dolor.

EFICACIA DEL TTO. FARMACOLÓGICO	MEDICACIONES
Fuerte evidencia	<u>Amitriptilina</u> : mejora el sueño y el bienestar general; dosis: 25-50 mg antes de acostarse (GOLDENBERG DL, NELSON DT, DINERMAN HA., 1986; CARETTE S et al., 1994; ARNOLD LM, KECK PE., 2000).
	<u>Ciclobenzaprida</u> : respuesta y efectos secundarios similares; dosis: 10-30 mg antes de acostarse (CARETTE S et al., 1994; TOFFERI JK, JACKSON JL, O’MALLEY PG., 2004).

Modesta evidencia	<u>Tramadol:</u> eficacia a largo plazo y tolerabilidad desconocidas; dosis: 200-300 mg/día (BIASI G et al., 1998; RUSSELL J et al., 2000).
	<u>Fluoxetina:</u> dosis: 20-80 mg; puede administrarse junto a los tricíclicos a la hora de dormir (ARNOLD LM et al., 2002; GOLDENBERG D et al., 1996; CANTINA F et al., 1994).
Débil evidencia	<u>Venlafaxina:</u> en un ensayo clínico randomizado se muestra inefectivo, pero en dos artículos sobre casos aislados encontraron efectividad a mayores dosis (ZIJSLTRA TR et al., 2002; SAYAR K et al., 2003).
	<u>Milnacipran:</u> se ha mostrado efectivo en un ensayo clínico randomizado (GENDREAU RM et al., 2003).
	<u>Duloxetina:</u> se ha mostrado efectivo en un ensayo clínico randomizado (ARNOLD LM et al., 2004).
	<u>Pregabalina:</u> anticonvulsivo de segunda generación que se ha mostrado efectivo en un único ensayo clínico randomizado (CROFFORD L et al., 2002).
	<u>Hormona del crecimiento:</u> modesta mejora en pacientes con niveles bajos de hormona del crecimiento pretratamiento (BENNETT RM et al., 1998).
	<u>5-hidroxitriptamina:</u> problemas metodológicos (CARUSO I et al., 1990; PUTTINI PS, CARUSO I, 1992).
	<u>S-adenosil-metionina:</u> escasa evidencia (VOLKMANN H et al., 1997).
No existe evidencia	Opioides, corticoesteroides, AINES, benzodiazepinas, hipnóticos, melatonina, calcitonina, hormona tiroidea, magnesio.

Tabla XV. Manejo farmacológico de la fibromialgia (GOLDENBERG DL, BURCKHARDT C, CROFFORD L., 2004)

A. TRATAMIENTOS LOCALES:

Inyecciones locales de anestésicos sobre puntos dolorosos, de utilidad en dolores puntuales intensos.

B. EL USO DE ANTIDEPRESIVOS:

Mejora la sintomatología de la fibromialgia (se cree que por el efecto que tienen sobre el metabolismo de la serotonina) (ARNOLD LM, KECK PE., 2000). No se ha podido demostrar si esta mejoría viene determinada por la mejoría de los síntomas depresivos que se asocian con frecuencia a esta enfermedad o realmente disminuyen la sintomatología por sí mismos. Estos fármacos disminuyen el dolor, la fatiga y el insomnio en el 25% de los pacientes que los toman (SLAWSON JG et al., 2001).

- Los **antidepresivos tricíclicos** han sido utilizados por poseer un efecto analgésico directo por aumentar los niveles de serotonina que modula el dolor. Entre los más utilizados se encuentra la **amitriptilina**, que se usa a dosis más bajas que las utilizadas en el tratamiento de la depresión (dosis recomendadas de 25 Mg. /día, preferible nocturna) y con una aparición del efecto terapéutico más rápida (GOLDENBERG DL, NELSON DT, DINERMAN HA., 1986). Se ha visto que la asociación más efectiva y más estudiada es la de la **amitriptilina** a la **ciclobenzaprida**, que posee propiedades relajantes musculares, actuando a nivel del metabolismo de la noradrenalina (CARETTE S et al., 1994; TOFFERI JK, JACKSON JL, O'MALLEY PG., 2004).

➤ **Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, ISRS.** En la actualidad la mayoría de estudios van encaminados al efecto de los **ISRS** sobre esta enfermedad. Entre los más estudiados se encuentra la **fluoxetina** (a dosis entre 20 y 60 Mg. de media), siendo uno de los antidepresivos mejor tolerado en este tipo de pacientes debido a la escasez de efectos secundarios, consiguiendo mejorías en pacientes sin depresión concomitante (ARNOLD LM et al., 2002; GOLDENBERG D et al., 1996; CANTINA F et al., 1994). También se utiliza el **citalopram**, a dosis entre 20 y 40 Mg./día, parece disminuir el dolor después de dos meses de tratamiento, aunque este efecto disminuye tras 4 meses de tratamiento. La sintomatología depresiva cede tras una media de un mes de tratamiento (ANDERBERG UM et al., 2000). Otros estudios demuestran que el **citalopram** no es eficaz en el tratamiento de este tipo de dolor (no logra mejoría ni en la fatiga ni el dolor), aunque si mejorará los posibles síndromes depresivos asociados a este cuadro (NORREGAARD J et al., 1995). La asociación de antidepresivos tricíclicos a ISRS es más eficaz que ambas medicaciones por sí solas. En un estudio se asociaron 20 Mg. de **fluoxetina** a 25 Mg. de **amitriptilina** durante un periodo entre 4-6 semanas, disminuyendo la sensación dolorosa y las alteraciones del sueño, pero no consiguiendo diferencias estadísticamente significativas en la escala de Beck para la depresión (GOLDENBERG D et al., 1996). Se han intentado asociaciones también de IMAOS con ISRS con el objetivo de mejorar la transmisión adrenérgica y serotoninérgica aumentando los niveles de serotonina a nivel del SNC (NICOLODI M et al., 1996).

➤ **Inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (ISRA).** En los últimos años ha comenzado a investigarse con un nuevo ISRS con acción sobre la serotonina y la noradrenalina, la **duloxetina**. Este antidepresivo ha resultado especialmente eficaz en el tratamiento de la depresión y del dolor, por lo que se espera que la acción sobre la fibromialgia sea esperanzadora. En un estudio realizado en EEUU con una muestra de 207 pacientes, se observó una mejoría significativa en las pacientes que tomaban duloxetina frente al control con placebo en las medidas de severidad del dolor, número de puntos gatillo y calidad de vida, independientemente del efecto que producía sobre la ansiedad y la depresión (ARNOLD LM et al., 2004). Otros fármacos de acción dual como la **venlafaxina** han dado lugar a diferentes resultados según el estudio. En un estudio con 90 pacientes (dosis de 75 mg/día) no se encontraron diferencias significativas respecto al placebo (ZIJSLTRA TR et al., 2002), mientras que en dos artículos que analizaban casos aislados el fármaco resultó efectivo a dosis mayores (SAYAR K et al., 2003; DWIGHT MM et al., 1998). El **milnacipran**, fármaco aún no aprobado para su uso en nuestro país, se ha mostrado efectivo en un ensayo clínico randomizado con 125 pacientes con fibromialgia (GENDREAU RM et al., 2003). Es de suponer que fármacos que actúen a nivel de múltiples neurotransmisores resultarían más útiles en el manejo de los síntomas, aunque para afirmar esto se necesitan más estudios (MILLER LJ et al., 2002).

C. BENZODIACEPINAS E HIPNÓTICOS.

Estudios demuestran que tratamientos con Zolpidem en cortos periodos de tiempo (la dosis más utilizada es 10 mg, aunque se puede dar en rangos entre 5 y 15 mg, según la tolerancia individual) proporcionan un sueño reparador en estos pacientes (aunque no actúan directamente sobre el dolor), disminuye los despertares a lo largo de la noche, aumentando su energía y la capacidad de hacer cosas durante el día (MOLDOFSKY H et al., 1996). Aunque la administración de benzodiazepinas se debe realizar con precaución debido al riesgo que existe de producir dependencia en tratamientos a largo plazo, se ha demostrado la efectividad del alprazolam (preferible administración nocturna por su efecto sedante) sólo o asociado a ibuprofeno (dosis recomendada 2400 mg/día), con efecto tras 8 semanas de tratamiento, con una mejoría clínicamente significativa (RUSSEL IJ et al., 1991).

D. ANALGÉSICOS.

- **Antiinflamatorios no esteroideos, AINES.** Los AINES se han utilizado con escasos resultados y con el riesgo de efectos secundarios (úlceras gastroduodenales). De todos ellos el más estudiado es el ibuprofeno, que parece tener efectividad en la reducción del dolor si se asocia a amitriptilina o al alprazolam. Se debe tener en cuenta que nunca se deben administrar como tratamiento único.

- **Tramadol.** El tramadol, con o sin acetaminofén, ha resultado efectivo en tres estudios clínicos randomizados (BIASI G et al., 1998; RUSSELL J et al., 2000; BENNETT RM, KAMIN M, KARIN R, ROSENTHAL N., 2003)

- **Morfina, lidocaína y ketamina.** Se ha probado también la efectividad de medicación IV como morfina (0.3 mg/Kg.), lidocaína (5 mg/Kg.) y ketamina (0.3 mg/Kg.), y aunque en ocasiones se consigue una reducción significativa del dolor, el efecto es poco duradero (1-5 días), por lo que en la actualidad no se deberían utilizar como terapias a largo plazo (SORENSEN J et al., 1997). Otros estudios demuestran que de ellos el que más efecto sobre el dolor tiene y a más largo plazo es la ketamina (SORENSEN J et al., 1995).

- **Hormona del crecimiento.** En ocasiones en estos pacientes se encuentran alteraciones hormonales a nivel de la hormona del crecimiento, hormonas tiroideas o cortisol. Bennett (BENNETT RM et al., 1998) encontró mejoría al administrar este tratamiento en pacientes con niveles bajos de hormona del crecimiento. La suplementación de las hormonas deficitarias abre un nuevo camino para investigaciones futuras (GEENEN R et al., 2002).

- En este mismo camino se investiga sobre sustancias inhibitorias de la **sustancia P**, que parecen tener efecto analgésico (RUSSELL IJ et al., 2002).

- En estudio están otro tipo de sustancias como la **melatonina** a dosis de 3 Mg/día al acostarse, disminuyendo la intensidad del dolor (CITERA G et al., 2000) o antagonistas de los receptores de la serotonina, como el **Tropisetron**, en la que se ha visto que resulta más afectivo la administración de 2 Mg. intravenosos durante 5 días, produciendo mejoría sintomática a más largo plazo que la administración oral de 5 mg. durante 10 días (STRATZ T et al., 2001).

- También se barajan los posibles efectos beneficiosos de la asociación del coenzima Q10 con extracto de **Ginkgo biloba**, con un 64% de mejoría sintomática (LISTER RE, 2002). En la mayoría de estos estudios se deben validar los resultados mediante estudios doble ciego controlados.

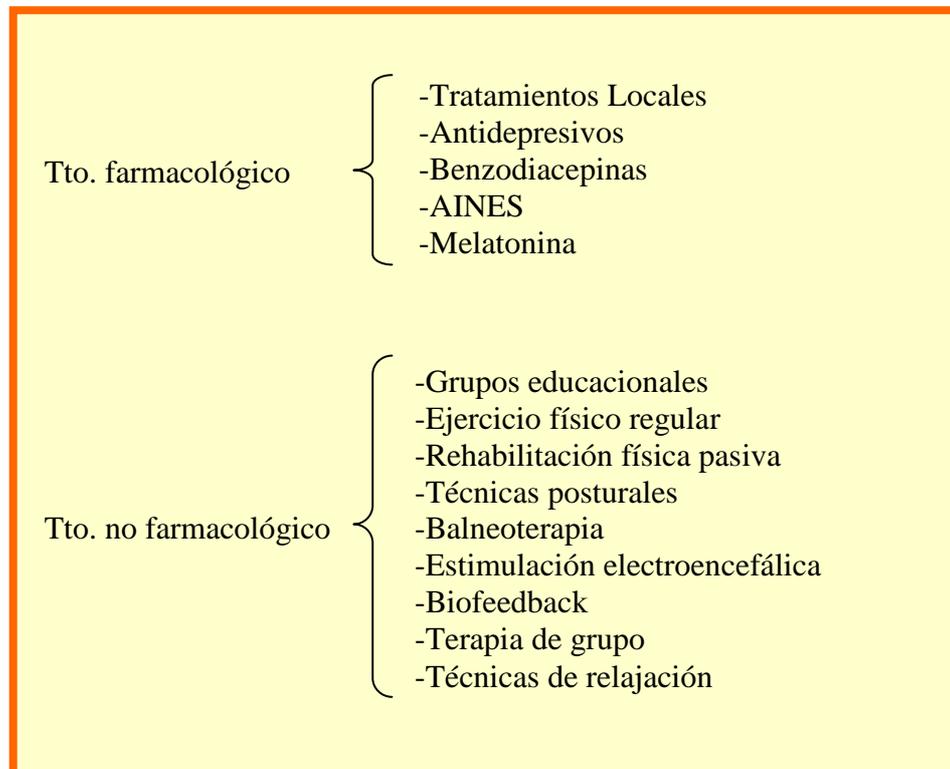


Figura 2. Opciones de tratamiento en fibromialgia

1.4. COMORBILIDAD DE LA HIPERLAXITUD ARTICULAR

1.4.1. CON TRASTORNOS DE ANSIEDAD Y OTRAS PATOLOGIAS PSIQUIÁTRICAS

Rotés ya había observado y señalado en repetidas ocasiones la tensión nerviosa que presentaban los pacientes laxos que acudían a su consulta. En la literatura psicosomática cabe identificar alusiones indirectas a la relación entre “hipotonía” con **ansiedad y fobias** (FLANDERS DUMBAR J, 1950).

La historia reciente de la asociación ansiedad-laxitud parte de la observación clínica y del consecuente estudio clínico-psiopatológico, con un diseño caso-control, en pacientes afectos de laxitud que acudían a una consulta reumatológica (BULBENA A et al., 1988; DURÓ JC, 1990; BULBENA A et al., 1993). Casos y controles fueron explorados sin conocimiento de su estado reumatológico con un protocolo psiquiátrico que incluía, entrevista estructurada y diversas escalas.

Los diagnósticos de **trastornos de angustia, agorafobia y fobia simple**, que incluían solapamientos, se produjeron significativamente mayor en los laxos que en los controles. Esto no se producía en los diagnósticos de trastorno de ansiedad generalizada, trastorno distímico y depresión mayor. Alrededor de un 70% de los laxos tenían algún trastorno de ansiedad, mientras que ello sólo ocurría en el 22% de los controles. Ello representaba para los laxos una probabilidad, ajustada por edad y sexo, unas 10 veces mayor de padecer trastornos de ansiedad que los controles. Para la agorafobia, 5 veces mayor, y para el **trastorno de pánico**, una probabilidad de 7 veces mayor.

Las escalas aplicadas incluían Hamilton ansiedad y depresión, Índice de Reactividad al Estrés, Escala de hiperventilación, EPQ y Escala de Fobias. Aunque en todas ellas los laxos dieron puntuaciones mayores que los controles, ello sólo fue significativo para tres de ellas, singularmente para la Escala de Fobias en que la diferencia entre las puntuaciones fue muy marcada.

Otro estudio que sustenta la asociación de laxitud con ansiedad es inverso, es decir un estudio caso control (trastorno de angustia y/o agorafobia vs controles) para comprobar la presencia de laxitud en enfermos ansiosos. En este caso se utilizaron pacientes ambulatorios de consultas externas de un hospital general, siendo el grupo control doble (psiquiátrico y de otras consultas no psiquiátricas) y apareado por edad y sexo con la muestra de casos. Como en el primer estudio, el examinador de la variable a estudiar, en este caso la laxitud, no conocía la situación psiquiátrica de los pacientes. Los resultados ofrecieron una presencia de laxitud de 70% de los caso de ansiedad, frente a poco más de 10% en los controles. La probabilidad de laxitud es de casi 17 veces mayor en ansiosos que en controles (MARTÍN-SANTOS R, 1993).

Para eludir el sesgo de Bergson, es decir, el que se conoce una mayor probabilidad de asociaciones con muestras hospitalarias, se hizo un estudio en el medio rural, con población general y se constató que los laxos tenían una probabilidad 8 veces mayor de trastorno de pánico, 8 veces mayor de agorafobia y 6 veces mayor de fobia social que los controles. Alrededor de 70% de los sujetos con agorafobia, el 79% de los afectos de pánico y el 77% de los afectos de fobia social cumplían criterios de Beighton de laxitud articular. También se constató, que en el sexo masculino como en el femenino, existía una

significativamente mayor puntuación en las escalas de temores y fobias para los laxos que para los no laxos (GAGO J, 1992).

Anguiano, en su tesis “Trastorno de ansiedad en esquizofrenia y su relación con la laxitud articular” (2000), hace referencia a que la **esquizofrenia** es concomitante a trastorno de pánico, agorafobia o fobia social; y también se da de forma superior en pacientes con hiperlaxitud articular frente a los que no son hiperlaxos.

1.4.2. CON FIBROMIALGIA

La posible asociación más reciente entre hiperlaxitud y fibromialgia fue registrada por Kirk en 1967: 5 de 24 pacientes hiperlaxos referían dolor generalizado, en ausencia de otros procesos reumatológicos (KIRK JA et al., 1967).

Anteriormente ya se habían demostrado asociaciones entre reumatismo del tejido fino y fibromialgia en pacientes hiperlaxos en clínica reumatológica (HUDSON N et al., 1995; HUDSON N et al., 1998). 3 de 20 pacientes hiperlaxos del estudio de Bridges presentaban un primer diagnóstico de fibromialgia (BRIDGES AJ et al., 1992).

Varios estudios han informado sobre incrementos en la frecuencia de la hiperlaxitud y de fibromialgia que varían desde 13% en escolares israelíes hasta el 40% en adultos en clínica reumatológica (FITZCHARLES MA et al., 1996; ACASUSO-DIAZ M et al., 1998).

Se da tanto en adultos (GOLDMAN JA, 1991) como en niños (GEDALIA A et al., 1993; GEDALIA A et al., 1993).

El recuento de los puntos hipersensibles de la fibromialgia, pueden ser, en cierto modo artificial. Los autores de este estudio han demostrado que existía una asociación entre hiperlaxitud y un síndrome similar a la fibromialgia aunque no cumplía los criterios estrictos de diagnóstico de fibromialgia en 32 de 88 pacientes. (KARAASLAN Y et al., 2000). Todos los pacientes del estudio experimentaron dolor generalizado y se observó que un 16% eran personas hiperlaxas. Esta cifra representa más del doble de la tasa de hiperlaxitud observada en los controles. Los resultados de este estudio defienden la asociación entre dolor generalizado e hiperlaxitud en mujeres, que en algunos casos cumplían los criterios del ACR sobre recuento de puntos hipersensibles de la fibromialgia (WOLFE F et al., 1990). Existe, pues, una evidencia cada vez mayor de que al menos un subgrupo de pacientes con dolor músculo-esquelético del tejido fino, dolor generalizado o fibromialgia presenta hiperlaxitud. Es evidente que la hiperlaxitud no es el único factor ni el principal en el desarrollo de dolor generalizado o fibromialgia, pero sí un mecanismo que contribuye a ello en algunos individuos.

En los últimos estudios realizados, además de llegar a la conclusión ya conocida de que la hiperlaxitud puede llegar a ser un factor condicionante en la fibromialgia: los resultados fueron de 46,6% de hiperlaxitud articular en los casos de fibromialgia, frente a 28,8% de hiperlaxos en los que no estaban diagnosticados de fibromialgia; se cree que pudiera ser factor que indujese a mayor gravedad en la clínica, aunque no significativo estadísticamente (SENDUR OF et al., 2006). Además de poder ser un factor que contribuyese para el dolor musculoesquelético en mujeres (OFLUOGLU D et al., 2006).

1.4.3. CON OTROS

- a) **Alcoholismo.** Existe un estudio que halla una puntuación más alta de laxitud en mujeres afectas de alcoholismo respecto a controles (CARISSON C et al., 1980). La hipótesis considerada por estos autores se basa en los efectos de la hepatopatía sobre la configuración endocrina de esas pacientes. Además de asociarse el alcoholismo con el trastorno de pánico (SEGUI J et al., 1994; SEGUI J et al., 1995).
- b) **Síndrome de astenia o fatiga crónica (SAC).** Existe relación entre ambas patologías (DOLAN DF et al, 2002). Otro estudio más reciente, que se realizó entre niños con Síndrome de astenia crónica y otros sanos, dio una asociación con SAC del 60% en los que tenían puntuaciones positivas de Beighton, mientras que en los otros fue del 24%(NIJS J et al., 2006).
- c) **Prolapso de Válvula Mitral (PVM).** Tan conocida es la asociación existente que hasta Grahame lo incluyó en sus criterios diagnósticos como criterio menor (BEIGHTON P et al., 1989; GRAHAME R et al., 1981; PITCHER D et al., 1982). Siempre con diagnósticos ecocardiográficos, se han detectado diferencias significativas. De 27 pacientes con Prolapso de Válvula Mitral que fueron explorados con criterios de Beighton, 14 tuvieron Hiperlaxitud articular, es decir el 52% (ONDRASIK M et al., 1988). En un estudio de un total de 115 pacientes, que se dividen en tres grupos (I: Trastorno de pánico con PVM; II: trastorno de pánico sin PVM y III: control sanos sin patología psiquiátrica) se detectó que a parte de la ya conocida asociación entre laxitud y trastorno de pánico, el Prolapso de Válvula Mitral afecta a la prevalencia del Síndrome de laxitud articular en los pacientes

diagnosticados de trastorno de pánico: puesto que el resultado tener criterios de Hiperlaxitud articular fue de 59,5% en pacientes con trastorno de pánico y PVM, 42,9% de pacientes con trastorno de pánico sin PVM y de 52,6% en los control, es decir PVM sin patología psiquiátrica (GULPEK D et al., 2004).

- d) **Patología genitourinaria y digestiva.** La asociación con la hiperlaxitud articular se da con frecuencia dada la debilidad de los tejidos de sostén de dichos aparatos. Se dan **Prolapsos uterovaginales y rectales.** En un estudio caso-control, se vio que tras la exploración urodinámica para diagnosticar disfunción del tracto urinario bajo, y estreñimiento obstructivo, las pacientes que tenían síntomas de hiperlaxitud tenían mas probabilidad de dicha asociación (MANNING J et al., 2003). Además esta laxitud lleva a originar una incontinencia tanto fecal como urinaria, en una relación de 60% de incontinencia urinaria y 23% de incontinencia fecal en pacientes con síndrome benigno de hiperlaxitud articular, frente a un 30% de incontinencia urinaria y 0% de incontinencia fecal en pacientes sin hiperlaxitud articular (JHA S et al., 2006).
- e) **Patología en embarazo.** Durante el embarazo, en las pacientes que tienen criterios de hiperlaxitud articular, se da con mayor frecuencia **Síndrome sacroilíaco**, en el último trimestre (MOGREN IM et al., 2005). En patologías de tejido conectivo como la hiperlaxitud tipo en el Síndrome de Ehlers-Danlos se ha visto un riesgo mayor en el embarazo por la incompetencia cervical y **rotura prematura de membranas** (DE VOS M et al., 1999).

f) **Patología reumática.** Una de las patologías con las que más se relaciona es la reumatológica, de tal forma que se ha llegado, incluso, a decir que la hiperlaxitud es una forma frustrada de alguna enfermedad provocada por la alteración congénita de la fibra de colágena o tejido conectivo, como el síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Marfan, u Osteogénesis imperfecta, dadas las manifestaciones extra-articulares tan severas que se dan (GRAHAME R, 1990; AL-RAWI ZS et al.,1985).

En adultos se ha dado escasa asociación (4% en hiperlaxos frente a 32% que no tenían criterios de hiperlaxitud) con **Artritis inflamatoria**; sin embargo en los datos referidos a asociación con reumatismos de tejidos blandos y **osteoartritis**, son de un 67% en hiperlaxos frente a 25% de los no laxos (HUDSON N et al., 1995). Al igual que otros estudios llegaron a la conclusión de que la hiperlaxitud predispone a tener patología musculoesquelética y sobre todo osteoartritis (BRIDGES AJ et al., 1992). Se aconseja estudios de densitometría ósea aunque sean jóvenes y no existan otros factores de riesgo, ya que es frecuente que tengan osteopenia u osteoporosis, de carácter familiar, especialmente si tiene escoliosis (DOLAN AL et al , 1998).

En este último estudio se vio que 3 pacientes con **Lupus eritematoso sistémico (LES)** tenían criterios de hiperlaxitud articular difusa, y en recientes trabajos de investigación donde se estudiaron a 81 pacientes con LES: 72 mujeres (89%) y 9 hombres (11%) resultó que el 48% de pacientes con LES y el 15% de grupo control sin patología, tenían criterios de hiperlaxitud. La conclusión es que los pacientes con LES mostraron más hiperlaxitud que los controles (GUMA M et al., 2002).

Estudios hechos a mujeres postmenopáusicas con criterios de hiperlaxitud según Beighton, sobre la asociación de osteoartritis y disminución de la densidad ósea, han concluido que no existe evidencia de artrosis prematura ni disminución de la densidad ósea (DOLAN AL et al., 2003).

2. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1. JUSTIFICACIÓN

En la consulta de Atención Primaria, donde yo desarrollo mi actividad profesional, como Médico de Familia, los diagnósticos de fibromialgia e hiperlaxitud articular se acaban derivando a Reumatología, bien por desconocimiento profesional o bien por escepticismo personal. En cuanto al trastorno de angustia, éste cada vez es más frecuente y más aún, asociado a estas patologías.

El seguimiento de estas patologías una vez diagnosticadas, crea un desasosiego mutuo, tanto por parte del paciente que lo padece, como por el profesional que se ve limitado por la falta de tratamiento existente en la actualidad.

Las personas afectadas van de consulta en consulta, buscando alivio a su dolor y a sus problemas, un alivio que no encuentran. Y es así como, poco a poco, a sus problemas físicos se añaden los psíquicos.

La fibromialgia últimamente está teniendo gran impacto mediático, presentándose como una enfermedad invalidante y llena de dolores. En la sociedad actual la tolerancia al dolor y a las dificultades que origina el mismo, acaba provocando patología psiquiátrica, como ansiedad, angustia o depresión.

En muchos casos se ven acorralados por la derivación a múltiples especialistas hasta llegar a Salud Mental como último recurso, porque ninguno les da una explicación que les convenza. Su sensación es que “se los van pasando de unos a otros” sin dar una solución, y dándoles a entender, en muchas ocasiones, que ellos mismos “inventan” sus dolores.

En sus trabajos no rinden como ellos quisieran, han de cambiar de estilo de vida y modificar algunos hábitos o hobbies que tuviesen, por otros menos peligrosos y más beneficiosos. Padecen de múltiples patologías asociadas y les sobrecargamos de medicación que, en realidad les alivia algo, pero no cura.

Los pacientes se sienten incomprendidos. Por ello, cuando ven que alguien les escucha y trata de buscarles una salida, se reconfortan bastante. Son patologías que dado su desconocimiento etiológico, y su asociación con la esfera psicológica, requieren mucha atención, escucha y tiempo. En la consulta diaria cada vez se nos exige diagnosticar con mayor rapidez, y tratar cuanto antes; con lo cual, la intención de escucha es buena pero el tiempo muy escaso, lo que lleva a la conclusión de que estos pacientes son muy demandantes. A mí personalmente me gratifica escucharles: “por fin alguien me entiende”.

Leyendo un día una página de la Asociación de Síndromes de Ehlers-Danlos e Hiperlaxitud (ASEDH), donde varias pacientes contaban sus experiencias, me di cuenta de la angustia real y decidí investigar. Una paciente decía: “lo único que les pido ya a los médicos es que dejen de ignorar la existencia de esta enfermedad y que investiguen alternativas de tratamiento y de prevención para que tal vez, en el futuro, las personas afectadas puedan acceder a una mejor calidad de vida”.

La Medicina actual no da respuestas a muchas enfermedades, pero una de las labores del médico es la de investigar, creer que puede encontrar respuestas para aliviar el dolor y mejorar la calidad de vida de sus pacientes, eje fundamental y su profesión...y desde esa creencia es desde donde planteo mi labor investigadora que me ha llevado a presentar la tesis doctoral que tienen en las manos...

2.2. OBJETIVOS

1. Estudiar la posible asociación entre Trastorno de Angustia / Agorafobia con el Síndrome de Hiperlaxitud articular en relación con controles sanos. Estudiar si la asociación de la hiperlaxitud articular con el Trastorno de Angustia/Agorafobia es superior a la encontrada en otros grupos control no sanos como pacientes con fibromialgia y pacientes psiquiátricos.
2. Identificar subgrupos de edad o género dentro de los pacientes con trastorno de Angustia/Agorafobia en que la asociación con hiperlaxitud es mayor.
3. Comprobar la existencia de efecto gradiente entre la gravedad del Trastorno de Angustia / Agorafobia (medido por el cuestionario PAS) con el Síndrome de Hiperlaxitud Articular (medido por los criterios diagnósticos habituales) (BEIGHTON PH, SOLOMON L, SOLKOLNE CL, 1973).
4. Analizar posibles diferencias clínicas en pacientes con Trastorno de Angustia/Agorafobia en dependencia de si presentan o no hiperlaxitud asociada.

2.3. HIPÓTESIS

1. La hiperlaxitud articular se asocia de forma estadísticamente significativa al diagnóstico de Trastorno de Angustia / Agorafobia, fenómeno que no ocurre en ninguno de los grupos controles.
2. En mujeres es mayor la asociación entre Trastorno de Angustia/Agorafobia e hiperlaxitud.
3. Existe un efecto gradiente entre la gravedad de ambos trastornos: a mayor intensidad del Trastorno de Angustia mayor hiperlaxitud.
4. Existen diferencias clínicas en los pacientes con Trastorno de Angustia/Agorafobia que presentan hiperlaxitud asociada en relación a aquellos que no la presentan.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO

El tipo de estudio es un diseño de caso-control, es decir, un diseño epidemiológico analítico, que lo que pretende, como su palabra indica es analizar. La direccionalidad es “hacia atrás”. Se evalúan casos de enfermedad (trastorno de angustia) y se obtiene información sobre la exposición pasada del factor de estudio (hiperlaxitud articular).

Las ventajas en este tipo de estudio son:

- Son útiles para analizar hipótesis en enfermedades raras y en aquellas con largos períodos silentes o preclínicos.
- Permiten estudiar exposiciones poco frecuentes siempre que estén fuertemente asociadas a la enfermedad.
- Pueden evaluar múltiples factores de riesgo en una sola enfermedad.
- Permite estimar el riesgo de padecer una enfermedad en relación a una exposición.

Y como todo estudio también tiene sus limitaciones:

- La información del factor de riesgo se obtiene después de que haya aparecido la enfermedad, por lo que en ocasiones es difícil establecer la secuencia temporal entre la exposición y la aparición de la enfermedad.
- Los casos y controles proceden de distintas poblaciones, por lo que es difícil asegurar que son semejantes en todo salvo en la enfermedad.
- No es adecuado para estudiar la multiefectividad de un factor de riesgo.
- No nos proporciona datos de la incidencia de la enfermedad en la población.

- El sesgo de memoria es problemático cuando los individuos son conscientes de la asociación que se estudia y cuando la medición del factor de riesgo es muy subjetiva. En estos casos el estatus declarado por el sujeto respecto al factor de riesgo puede estar en relación con ser caso o control, es decir, con la presencia o no de enfermedad. Los recuerdos respecto al factor de riesgo serían diferenciales, lo que induciría un sesgo que suele ser a favor de la asociación entre factor de riesgo y la enfermedad.

3.2. MUESTRA

Nosotros hemos utilizado un grupo de casos y tres grupos de controles:

A. GRUPO DE CASOS DE TRASTORNO DE ANGUSTIA:

Pacientes de consultas externas del Hospital Universitario Miguel Servet diagnosticados por un psiquiatra (Dr. García Campayo) de Trastorno de Angustia según criterios DSM-IV, utilizando la entrevista psiquiátrica EPEP, diseñada por nuestro grupo (LOBO A., 1993) y con la que poseemos amplia experiencia investigadora (GARCÍA CAMPAYO J et al., 1996), (LOBO A et al., 1996), (GARCÍA CAMPAYO J et al., 1997), (GARCÍA CAMPAYO J et al., 1998). Los criterios de inclusión y exclusión se resumen en la Tabla XVI. La gravedad del trastorno de angustia se evaluará con el cuestionario Panic and Agoraphobia Scale (PAS) (BANDELOW B, et al., 1995) validado en población española por SEGUI J et al (1999).

B. GRUPO DE CONTROL CON FIBROMIALGIA:

Pacientes diagnosticados de Fibromialgia por un reumatólogo del SALUD (Sistema Aragonés de Salud) según criterios ACR (American College of Rheumatology), y tomados tanto de consultas de Salud Mental como de ASAFA (Asociación Aragonesa de Fibromialgia y Astenia Crónica) con los criterios de inclusión / exclusión de la Tabla XVII.

C. GRUPO DE CONTROL DE PACIENTES PSIQUIÁTRICOS:

Pacientes psiquiátricos de consultas externas del mismo hospital, diagnosticados de trastornos psiquiátricos leves como trastornos depresivos y trastornos de adaptación. El diagnóstico se realiza en las mismas condiciones que el grupo de casos. Los criterios de inclusión y exclusión de pacientes se resumen en la Tabla XVIII.

D. GRUPO DE CONTROL DE INDIVIDUOS SANOS:

Individuos reclutados en las mismas consultas como familiares de pacientes y que no presentan patología psiquiátrica con la entrevista EPEP. Los criterios de inclusión y exclusión de pacientes se resumen en la Tabla XIX.

En total son 220 pacientes, distribuidos de la siguiente forma:

- 55 casos con diagnóstico de trastorno de angustia.
- 55 controles con diagnóstico de fibromialgia.
- 55 controles con patología psiquiátrica.
- 55 controles sanos.

GRUPO DE PACIENTES CON TRASTORNO DE ANGUSTIA	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad: 18-65 años	Edad: <18 años ó >65 años
Diagnóstico DSM-IV: Trastorno de angustia activo (valorado por un psiquiatra con la entrevista EPEP)	Cualquier otro diagnóstico DSM-IV medido con la EPEP
Aceptar participar en el estudio mediante consentimiento informado	Trastorno de angustia en remisión
Que comprendían español	Trastornos médicos graves que impidan la exploración

Tabla XVI. Criterios de inclusión y exclusión en pacientes con trastorno de angustia

GRUPO DE PACIENTES CON FIBROMIALGIA	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad: 18-65 años	Edad: <18 años ó >65 años
Diagnóstico de Fibromialgia activo (valorado por un reumatólogo según los criterios ACR)	Cualquier otro diagnóstico reumatológico
Aceptar participar en el estudio mediante consentimiento informado	Trastornos médicos graves que impidan la exploración
Que comprendían español	

Tabla XVII. Criterios de inclusión y exclusión en pacientes diagnosticados de fibromialgia

GRUPO DE PACIENTES PSIQUIATRICOS	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad: 18-65 años	Edad: <18 años ó >65 años
Diagnóstico DSM-IV: Trastorno depresivo o de adaptación activo (valorado por un psiquiatra con la entrevista EPEP)	Diagnóstico DSM-IV: Trastorno de angustia activo (valorado por un psiquiatra con la entrevista EPEP)
Aceptar participar en el estudio mediante consentimiento informado	Diagnóstico psiquiátrico DSM-IV activo diferente a trastorno depresivo o de adaptación(valorado por un psiquiatra con la entrevista EPEP)
Diagnosticos nuevos sin tto o que puedan retirarlo 2 semanas antes de la exploración de Hiperlaxitud articular	Trastorno psiquiátrico en remisión
Que comprendían español	Trastornos médicos graves que impidan la exploración

Tabla XVIII. Criterios de inclusión y exclusión en pacientes psiquiátricos

GRUPO DE PACIENTES SANOS	
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Edad: 18-65 años	Edad: <18 años ó >65 años
Diagnóstico DSM-IV de normalidad psíquica	Cualquier diagnóstico psiquiátrico DSM-IV activo
Cualquier trastorno psiquiátrico en remisión	
Aceptar participar en el estudio mediante consentimiento informado	Trastornos médicos graves que impidan la exploración
Que comprendían el español	

Tabla XIX Criterios de inclusión y exclusión en pacientes sanos

3.3. TAMAÑO MUESTRAL

Para su cálculo se han tomado en cuenta las siguientes consideraciones:

- Alfa o Error Tipo I: 0,05 (5%).
- Beta, potencia o Error tipo II: 80%. (SCHELESSLMAN JJ et al., 1982).
- P= Prevalencia de la hiperlaxitud articular en la población general. Según los estudios existentes, en la población caucásica se aceptan cifras del 5% (ACAUSO M, COLLANTES E, 2001). Concretamente, en la población española, según los estudios del Dr. Bulbena (MARTÍN-SANTOS R et al., 1998), se han detectado rangos del 10-15%. Por tanto, asumimos una prevalencia del 15%.
- Q= Diferencia que consideramos significativa entre los dos grupos: según estudios previos (MARTÍN-SANTOS R et al., 1998) esperamos una diferencia de al menos 50%.
- One-sided o two sided: La expectativa clara según la bibliografía (ACAUSO M et al., 2001), (BULBENA A et al., 1993) es que los pacientes con trastorno de angustia presentan cifras claramente más elevadas de prevalencia que los controles y no viceversa. Sin embargo, para mayor precisión estadística y dado que empleamos tres tipos de controles (circunstancia no utilizada en estudios previos), utilizaremos dos colas (two-sided).

Con todo esto, el tamaño muestral mínimo necesario es de 30 pacientes por grupo (GORDIS L, 1996). No obstante, nosotros hemos incluido 55 pacientes en cada grupo tanto de caso como controles. Para obtener la muestra deseada se entrevistaron a 58 pacientes con diagnóstico de trastorno de pánico, de los cuales 3 rechazaron participar en el estudio. Lo mismo ocurrió con los tres grupos control: de los 60 pacientes con trastornos

psiquiátricos renunciaron 5; de los 56 de fibromialgia solo 1 renunció; y de los 59 sanos, lo hicieron 4. Para reemplazar a los que se rechazaron, se buscó otros que cumpliendo los criterios de inclusión establecidos, fuesen de la misma edad, sexo y raza, invitándoles a participar.

3.4. APAREAMIENTO DE LA MUESTRA

Apareamiento (matching): Los casos serán apareados con los controles, uno a uno, por sexo, edad (+/- 2 años) y raza. Dada la predominancia de sexo femenino en fibromialgia, es imposible enfrentar a este grupo por género.

3.5. INSTRUMENTOS

3.5.1. ESTANDARIZACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Un Psiquiatra experto, Dr. Garcia Campayo, administró la EPEP, entrevista para establecer el diagnóstico con DSM-IV y el PAS para el rango de severidad de Trastorno de pánico; el STAI para saber los niveles de ansiedad.

Yo, como exploradora y doctoranda he asistido a San Pere de Riudebilles (Barcelona) durante unas sesiones de fin de semana con el Dr. Gago, que forma parte del equipo del Dr. Bulbena de El Hospital del Mar (Barcelona). Ahí me han concedido la estandarización en las maniobras exploratorias, obteniendo un kappa de 0,85-0,90 por los diferentes ítems de los criterios de Beighton; lo que me ha otorgado validez para el diagnóstico de hiperlaxitud articular.

He estudiado a estos pacientes de forma ciega al diagnóstico psiquiátrico y reumatológico, evaluando la existencia de Hiperlaxitud Articular. Este diagnóstico se realiza mediante una serie maniobras exploratorias que definen los Criterios.

3.5.2. CRITERIOS DE BEIGHTON

Consiste en la exploración de las siguientes articulaciones:

- 1º. Aposición pasiva del dedo pulgar al antebrazo.
- 2º. Dorsiflexión pasiva del 5º dedo de la mano > 90º.
- 3º. Hiperextensión del codo > de 10º.
- 4º. Hiperextensión de la rodilla > de 10º.
- 5º. Flexión espinal hasta tocar el suelo con las palmas de las manos sin flexionar las rodillas.

Cada uno de los criterios puntúa 1 ó 2, según la afectación de la articulación sea unilateral o bilateral respectivamente, excepto en el 5º criterio. El diagnóstico de hiperlaxitud es positivo si se obtiene una puntuación > 4. (BEIGHTON et al., 1973).
Descritos en el Anexo I.

3.5.3. PROTOCOLO DE ESTUDIO GENÉTICO DE LAXITUD Y ANSIEDAD DE EL HOSPITAL DEL MAR

Donde hacía extensible la exploración a otras articulaciones (hombros, caderas, región lumbar, tobillos, metatarsofalángicas) además de las exploradas por Beighton; y

preguntas acerca de patología tanto articular como extraarticular, que pudiera estar relacionada con la hiperlaxitud.

En la exploración articular, cada criterio de los 10 que componen el total, puntúa 1. El trabajo del Dr. Bulbena y sus colaboradores (BULBENA A et al., 1992), así como el del Dr. Gago (GAGO J., 1992) proponen considerar como probable caso de Hiperlaxitud articular aquellos varones con la puntuación de 3/4 y aquellas mujeres con puntuación 4/5. En cuanto a la edad, el Dr. Gago sugiere considerar casos de probable Hiperlaxitud articular a aquellos pacientes mayores de 40 años con una puntuación de 3/4 y de 4/5 si son menores de 40 años. Así mismo se propone una puntuación general en el sistema del Hospital del Mar de 3/4, que suele coincidir con el punto de corte más usado clínicamente. Descritos en el Anexo II.

3.5.4. CRITERIOS DE BRIGHTON O GRAHAME

Los criterios de Grahame (GRAHAME et al, 2000), nacen con la intención de definir mejor el Síndrome de Hiperlaxitud articular y poder incluir las diferencias de la hiperlaxitud entre hombres y mujeres, en personas mayores o jóvenes, etc. Estos criterios incluyen molestias tanto articulares como extraarticulares.

Estos criterios incluyen 10 ítems que se dividen en dos mayores y ocho menores. Se diagnostica hiperlaxitud si el paciente cumple dos criterios mayores, uno mayor y dos menores o cuatro menores. Serán suficientes dos criterios menores si existe un familiar de primer grado con el síndrome claramente diagnosticado. El Síndrome de hiperlaxitud articular se excluye por la presencia de Síndrome de Marfan o Ehlers-Danlos. El 1º criterio mayor y el 1º menor, se excluyen mutuamente, al igual que el 2º mayor y el 2º menor.

La exploración articular que incluye es la de Beighton, pero se le asocia la patología extraarticular, que sucede en tejidos que se forman a raíz del colágeno, como vasos, ojos, piel, etc. Descritos en Anexo III.

3.5.5. ENTREVISTA PSIQUIÁTRICA ESTANDARIZADA POLIVALENTE (EPEP)

Con respecto al diagnóstico de Trastorno de angustia, el psiquiatra, Dr. García Campayo, diagnostica trastornos psiquiátricos del DSM-IV-TR con la EPEP, siendo uno de los autores de esta entrevista y que ha sido estandarizado con el Grupo del Profesor Lobo de la Universidad de Medicina de Zaragoza.

Se trata de un instrumento fundamental, para una evaluación multiaxial, que fue desarrollado por el Grupo de Estudio de Morbilidad Psíquica y Psicósomática de Zaragoza (GEMPPZ) para el Estudio Zaragoza en Atención Primaria, pero que también permite la valoración de otros pacientes médico-quirúrgicos e incluso su utilización en estudios comunitarios (LOBO A et al., 1993). Posee un formato semiestructurado y se la ha denominado polivalente porque puede ser empleado en diferentes dispositivos y, además, genera información suficiente para la utilización de diferentes criterios investigación diagnóstica, incluyendo los del DSM-IV y CIE-10.

La entrevista SPPI /EPEP mantiene el núcleo del Clinical Interview Schedule (C.I.S.) y ha sido completado con nuevas ítems y secciones: Síntomas Subjetivos, subdivididos en un número de ítems que pretenden explorar fundamentalmente la frecuencia de los síntomas, su intensidad o gravedad, duración y grado de incapacidad que

ocasionan, con una puntuación global al final de cada sección. Al final de la sección de síntomas somáticos, se incluye el ítem de atribución, que definimos según los criterios operativos de Goldberg y que tiene importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Además, la EPEP posee secciones de Signos Observados y nuevas secciones de Problemática Social, Soporte Social y Personalidad Premórbida (Neuroticismo sobre todo). Al final de la entrevista se codifica el diagnóstico médico, siguiendo la Clasificación Internacional de Enfermedades para Atención Primaria (ICHPPC, WONCA, 1979). El diagnóstico psiquiátrico se codifica según criterios diagnósticos CIE-10 y DSM-IV. Se emplea un ítem diferente para codificar las categorías operativas propuestas por Goldberg para la clasificación de las relaciones entre trastornos psiquiátricos y somáticos y, por último, se ha incluido una sección de Tratamiento Psiquiátrico Recomendable, donde se contempla el tipo de profesional más indicado para el abordaje terapéutico.

3.5.6. ESCALA DE PÁNICO Y AGORAFOBIA DE BANDELOW (PAS)

Es una escala diseñada para evaluar la gravedad del trastorno de pánico. Consta de 13 ítems que se agrupan en 5 subescalas:

1. Ataques de pánico (frecuencia, gravedad y duración).
2. Agorafobia (frecuencia e importancia de las situaciones).
3. Ansiedad anticipatorio (frecuencia y gravedad).
4. Discapacidad (familiar, social y laboral).
5. Preocupaciones por la salud.

El marco de referencia temporal es la semana pasada; y existen dos versiones: autoaplicada y heteroaplicada, que consta de los mismos ítems. Proporciona una

puntuación de gravedad total, y puntuaciones en cada una de las 5 subescalas. La puntuación total se obtiene todos los ítems. Esta puntuación puede oscilar entre 0 y 52 (a mayor puntuación, mayor gravedad). La puntuación en cada escala se obtiene sumando los ítems correspondientes a cada escala. Estas puntuaciones pueden oscilar entre 0 y 12 en el caso de las subescalas de ataque de pánico, agorafobia y discapacidad, y entre 0 y 8 en el caso de ansiedad anticipatorio y preocupaciones por la salud. No existen puntos de corte propuestos. A mayor puntuación, mayor gravedad (BANDELOW B et al., 1998).

Este cuestionario es más apropiado que la escala de Hamilton Anxiety Rating Scale, usada por los autores del trabajo original (MARTÍN-SANTOS R. et al, 1998), ya que es más específica para valorar síntomas de pánico y agorafobia. En su momento no la utilizaron porque no estaba validada.

La hemos pasado a todos los pacientes caso, es decir con trastorno de pánico. Descrita en Anexo IV.

3.5.7. ESCALA DE ANSIEDAD ESTADO-RASGO (STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY, STAI)

Es una escala para ver los niveles de ansiedad, tanto en el estado en el que se está en ese momento, como el rasgo de su personalidad (SPIELBERGER CD et al., 1986) y que está validada en español, en 2001, por el mismo autor. La hemos usado para entrevistar a pacientes sanos y así descartar que tengan ninguna patología excluyente. Proporciona una puntuación de ansiedad como estado (AE) y otra de ansiedad como rasgo (AR), cada una de las cuales se obtiene sumando las puntuaciones en cada uno de los 20 ítems correspondientes.

La puntuación en los ítems de estado oscila entre 0 y 3, y los criterios operativos se establecen según la intensidad (0, nada; 1, algo; 2, bastante; 3, mucho). En algunos de los ítems ansiedad –estado es necesario invertir la puntuación asignada a la intensidad (3, nada; 2, algo; 1, bastante; 0, mucho); estos ítems son: 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 y 20. La puntuación en los ítems de rasgo también oscila entre 0 y 3, pero en este caso se basa en la frecuencia de presentación (0, casi nunca; 1, a veces; 2, a menudo; 3, casi siempre). En algunos de los ítems ansiedad –rasgo es necesario invertir la puntuación asignada a la frecuencia de presentación (3, casi nunca; 2, a veces; 1, a menudo; 0, casi siempre); estos ítems son: 21, 26, 27, 30, 33, 36 y 39. La puntuación total en cada uno de los conceptos oscila entre 0 y 60 puntos.

No existen puntos de corte propuestos, sino que las puntuaciones directas que se obtienen se transforman en centiles en función del sexo y edad. En la siguiente tabla se detallan las puntuaciones correspondientes a los centiles 50, 75, 85 y 99.

Lo hemos pasado a los pacientes sanos y a los que tenían patologías psiquiátricas diferentes a Trastorno de pánico. Descrita en Anexo V.

3.5.8. ESCALA DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN EN EL HOSPITAL (HADS)

La valoración psiquiátrica de pacientes con patología médica suele resultar complicada, ya que los síntomas somáticos característicos de ansiedad y depresión presentes en estos pacientes, pueden estar justificados por su dolencia física.

La Escala de Ansiedad y Depresión en el Hospital (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) (ZIGMOND AS y SNAITH RP, 1983; JOHNSTON M et al., 2000) fue desarrollada para evaluar dichos síndromes desde una perspectiva cognitiva, sin la interferencia de los síntomas somáticos comunes en enfermedades físicas. La traducción y adaptación al castellano fue realizada por Snaith, en colaboración con Bulbena A y Berrios G, y ha sido validada por Tejero et al. (1986).

Es un cuestionario autoaplicado de 14 ítems, integrado por dos subescalas de 7 ítems, una de ansiedad (ítems impares) y otra de depresión (ítems pares). Los ítems de la subescala de ansiedad están seleccionados a partir del análisis y revisión de la escala de ansiedad de Hamilton, evitando la inclusión de síntomas físicos que puedan ser confundidos por parte del paciente con la sintomatología propia de su enfermedad física. Los ítems de la subescala de depresión se centran en el área de la anhedonia (pérdida de placer).

La intensidad o frecuencia del síntoma se evalúa en una escala de Likert de 4 puntos (rango 0 - 3), con diferentes formulaciones de respuesta. El marco temporal, aun cuando las preguntas están planteadas en presente, debe referirse a la semana previa.

Se pasó a los pacientes con fibromialgia.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar realizamos un análisis descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes, utilizando medias y sus desviaciones

estándar para las variables cuantitativas (ej. edad) y proporciones para las variables cualitativas (ej. sexo).

Para llevar a cabo la estadística analítica:

En variables cualitativas: Se han empleado tablas de contingencia con el test de Chi cuadrado para muestras homogéneas e independientes. Se ha utilizado la Corrección de Yates cuando ha sido necesario (si el 20% o más de las celdas era <de 5). En las tablas de contingencia en que ambas variables presentaban solo dos valores posibles se utilizó el test de Fisher.

En variables cuantitativas: En primer lugar se estudió la normalidad de la distribución con el test de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar las medias de los grupos, en aquellas variables cuya distribución era normal, se utilizó el test de la T de Student o el del análisis de la varianza (ANOVA) según las variables categóricas presentasen 2 ó 3 niveles respectivamente. Para variables cuantitativas que no tenían distribución normal se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney.

Análisis: Para estudiar la magnitud de la asociación y la relación funcional entre dos o más variables (ej: Niveles de hiperlaxitud con intensidad de la angustia) se utilizó el análisis de correlación. La correlación indica una asociación matemática entre dos variables pero no necesariamente una relación de causa y efecto, ya que nuestro estudio es transversal, y las relaciones causa-efecto requieren estudios longitudinales. Al tratarse de variables cuya distribución no era normal, se empleó el Test Rho de Spearman para determinar la correlación entre diferentes variables.

Prevalencia: Para estimar la prevalencia de la patología estudiada (ej: hiperlaxitud articular) en los distintos grupos (población sana, trastorno de angustia, pacientes psiquiátricos con otras patologías y fibromialgia) se utilizó el Test estadístico Odds-ratio con el intervalo de confianza del 95%.

Software: El Análisis estadístico que se utiliza es el paquete informático SPSS 14 en su versión para Windows.

3.7. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio sigue las normas de la Convención de Helsinki y sus posteriores modificaciones y de la Declaración de Madrid de la World Psychiatric Association. Fue aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital Universitario Miguel Servet en el año 2002, y por el Comité de Ética asociado. Se ha solicitado consentimiento informado a los participantes. Además se realizó la anonimización de las bases de datos como es habitual.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA MUESTRA

4.1.1. DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS

La muestra total de nuestro estudio es de 220 sujetos, distribuidos en cuatro grupos según el diagnóstico (trastorno de pánico, pacientes psiquiátricos, pacientes diagnosticados de fibromialgia y sujetos sanos), de tal manera que en cada grupo hay 55 sujetos. La edad media de los 220 sujetos de la muestra total del estudio es de 41,3 años con una Desviación Standard de 11,0. Respecto al género, el 82,7 % (182/220) son mujeres.

4.1.2. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS EN CADA GRUPO

4.1.2.1. SEXO

El sexo de nuestra muestra fue predominantemente femenino en todos los grupos. Así, de los 55 individuos que hay en cada grupo, las mujeres fueron 45 (81,8%) en el grupo de trastorno de pánico, 45 (81,8%) en el grupo de pacientes psiquiátricos, 47 (85,4%) en el grupo de fibromialgia y 45 (81,8%) en el grupo de personas sanas.

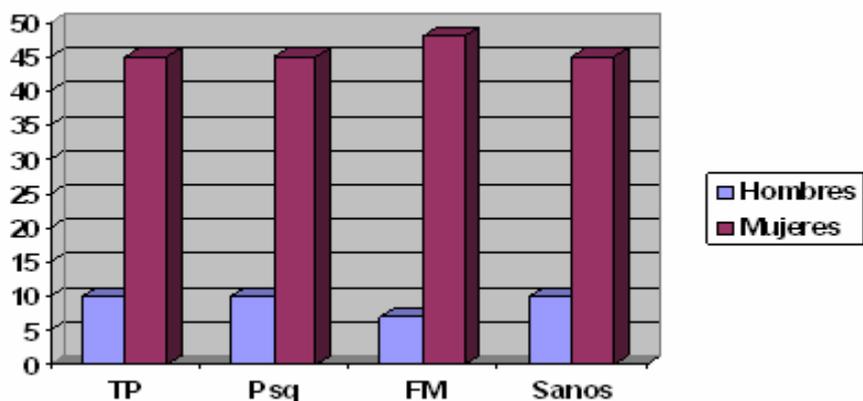


Tabla XX. Distribución del sexo en la muestra

4.1.2.2. EDAD

En el grupo Trastorno de Pánico (TP) la edad media fue de 38,1 años, con una desviación típica de 10,5. En el grupo de Trastornos Psiquiátricos (Psq), la media de edad fue de 39,4, mientras que la desviación típica fue 10,8. En el grupo de Fibromialgia (FM) estos datos fueron 40,1 y 10,9; y, en el grupo de personas sanas, 38,2 y 10,4 (media y desviación típica respectivamente).

Como podemos observar, la edad más elevada correspondió al grupo FM.

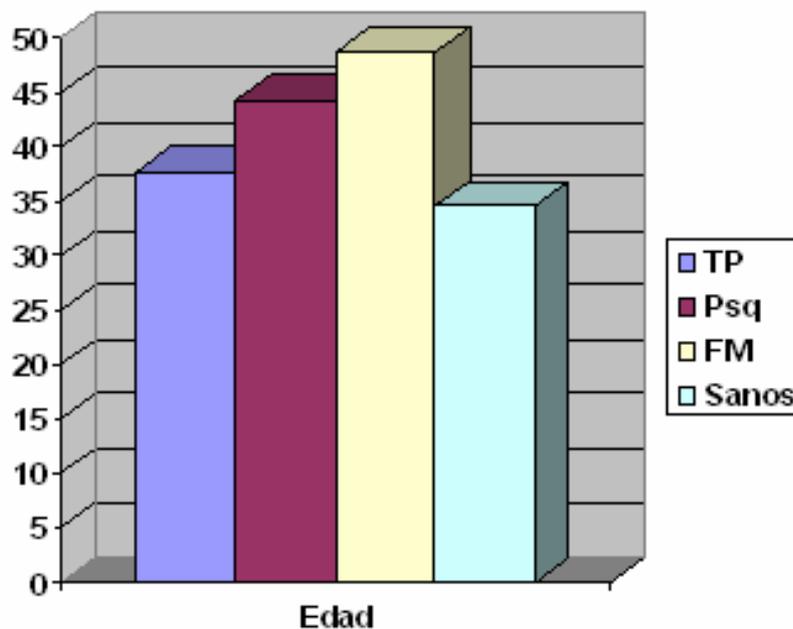


Tabla XXI. Distribución de la edad en la muestra

4.1.2.3. GRUPO ÉTNICO

Todos los pacientes que seleccionamos son del grupo étnico europeo.

4.1.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1.3.1. INDIVIDUOS CON TRASTORNO DE PÁNICO

De los casos de trastorno de angustia, 70,9 % (39/55) tenía diagnóstico de Trastorno de pánico con agorafobia y el resto 29,1 % (16/55) fueron clasificados como trastorno de pánico sin agorafobia.

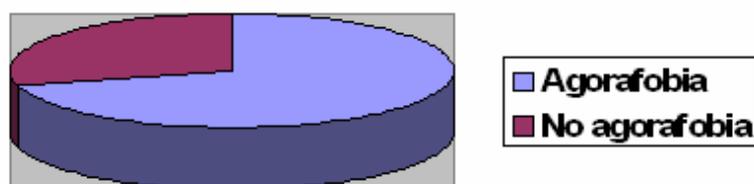


Tabla XXII. Distribución de la Agorafobia

Para evaluar la gravedad del Trastorno de Angustia se pasó a los sujetos de este grupo la Escala PAS. La puntuación del PAS tiene un rango de 0 a 54. La puntuación media en esta Escala del grupo de TP fue de 22,5 (DE= 7,8).

4.1.3.2. INDIVIDUOS CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

En el grupo control psiquiátrico, los diagnósticos se distribuyeron así: trastorno depresivo mayor (TDM) (36/55=65,4%), trastorno distímico (9/55=16,3%), trastorno esquizofrenico (8/55=14,5%) y trastornos somatomorfos (6/55=10,9%), contando que alguno de los pacientes tenían varios diagnósticos a la vez.

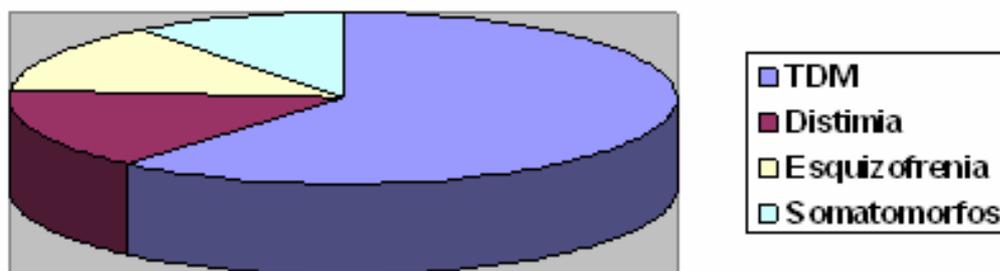


Tabla XXIII. Distribución de los diagnósticos psiquiátricos

En cuanto a la gravedad de la patología psiquiátrica predominante, la distribución de la gravedad de los casos (evaluada mediante la entrevista psiquiátrica EPEP) era la siguiente: 50% (28/55) leve; 30% (17/55) moderada, y 18% (10/55) grave.

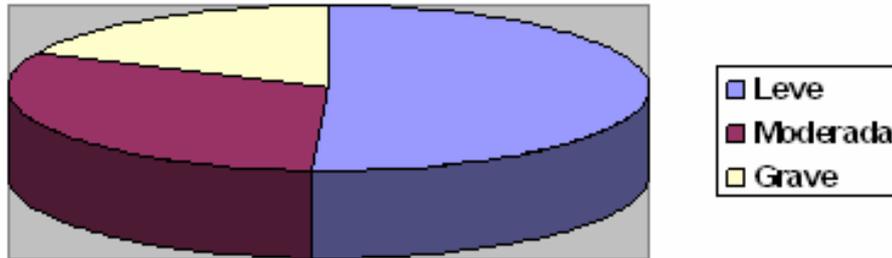


Tabla XXIV. Gravedad de los trastornos psiquiátricos según la EPEP

4.1.3.3. INDIVIDUOS DIAGNOSTICADOS DE FIBROMIALGIA

Los pacientes diagnosticados de Fibromialgia fueron también diagnosticados de trastorno depresivo en un 32,7% (18/55) y 4 de ellos (7,2%) fueron diagnosticados de trastorno de pánico.

Se pasaron test de HADS con un rango entre 0 y 21, a personas con fibromialgia obteniendo un valor de 6,5 (DE=3,0). La subescala de ansiedad puntuaba 3,3 (DE=1,7), mientras que la puntuación en la subescala de depresión fue 3,1 (DE=1,6).

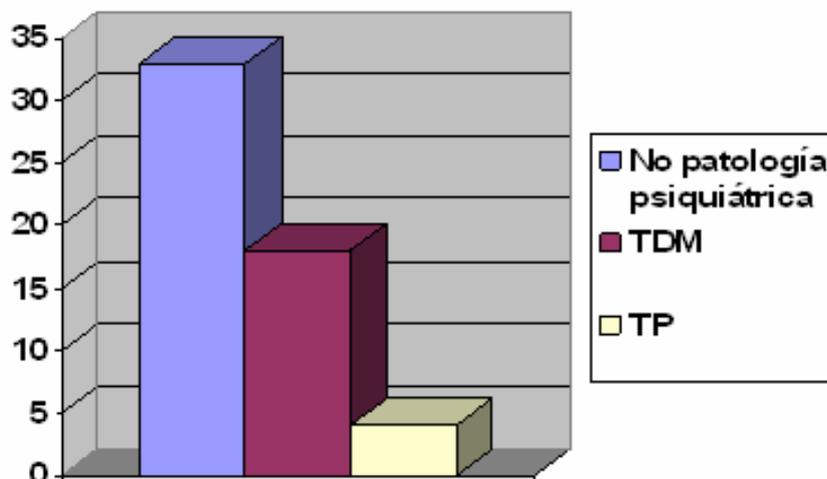


Tabla XXV. Diagnósticos psiquiátricos en el grupo Fibromialgia

4.1.3.4. INDIVIDUOS SANOS

A los controles sanos se les administró la escala STAI, dirigida a evaluar la ansiedad–estado y ansiedad–rasgo. La puntuación del STAI tiene un rango de 0-60 y los resultados son de 11,9 (DE = 6,4) para la situación de rasgo, y de 12,1 (DE = 7,5) para la de estado.

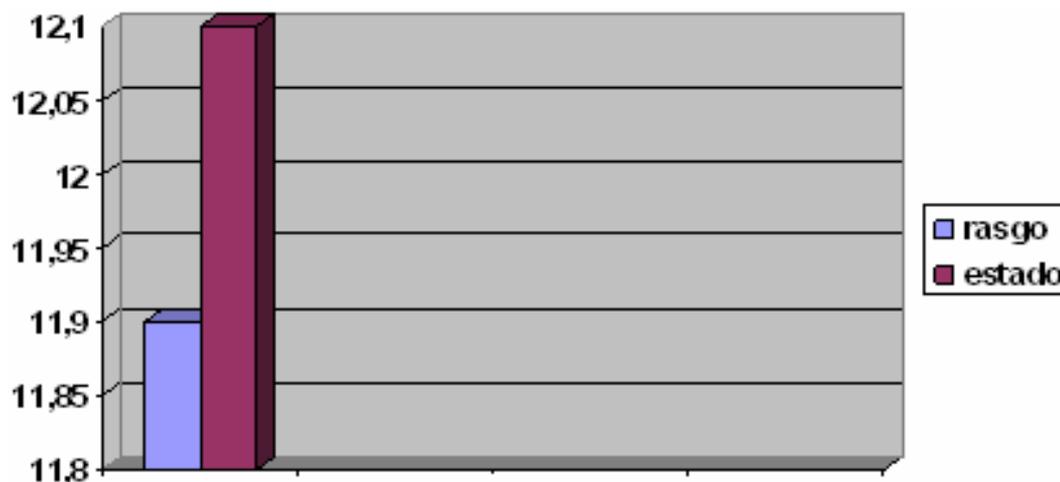


Tabla XXVI. Resultados del STAI en el grupo de pacientes sanos

4.2. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE HIPERLAXITUD

4.2.1. CRITERIOS DE BEIGHTON

La gran diferencia de resultados está en la puntuación de los criterios de Beighton. Se demuestra que tienen mas hiperlaxitud articular aquellas personas que padecen trastorno de pánico, comparado con los individuos que presentan otro tipo de trastornos psiquiátricos, con los individuos sanos y con los diagnosticados de fibromialgia. El rango de la escala se sitúa entre 0 y 9, considerándose como positivo a cifras iguales o superiores a 4 puntos. En los casos de trastorno de pánico el valor es de 5,4 (DE= 2,3) frente a 2,4 (DE=2,3) en controles sanos, 2,4 (DE=2,3) en individuos con trastornos psiquiátricos; y frente a 2,7 (DE=2,6) en pacientes con fibromialgia.

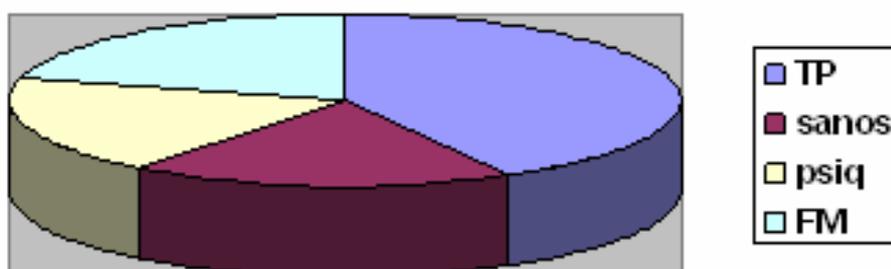


Tabla XXVII.. Resultados de criterios de Beighton

Dada la importancia de los criterios de Beighton, al evaluar el número de criterios positivos, establecemos una frecuencia y un porcentaje; objetivando de nuevo que dichos criterios se dan mas en pacientes que están diagnosticados de trastorno de pánico que en el resto de controles.

En el diagnóstico de trastorno de pánico la puntuaciones más frecuentes se sitúan entre 4 y 6, pero hasta 9 hacen un total de 47 pacientes hiperlaxos con estos criterios.

Nº CRITERIOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	2	3,6
1	1	1,8
2	3	5,5
3	2	3,6
4	13	23,6
5	5	9,1
6	12	21,8
7	5	9,1
8	5	9,1
9	7	12,7

Tabla XXVIII. Criterios de Beighton en pacientes con TP

Con mucha diferencia siguen el resto de grupos: en los pacientes con fibromialgia la mayoría tienen 0 criterios y solo 17 son hiperlaxos en este grupo.

Nº CRITERIOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	17	30,9
1	2	3,6
2	10	18,2
3	9	16,4
4	6	10,9
5	3	5,5
6	2	3,6
7	1	1,8
8	3	5,5
9	2	3,6

Tabla XXIX Criterios de Beighton en pacientes con FM

En pacientes con patología psiquiátrica ocurre igual que en sanos: la mayoría no poseen ningún criterio y sólo 13 dan positivo a la hiperlaxitud.

Nº CRITERIOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	28	47,3
1	2	3,6
2	9	16,4
3	5	9,1
4	8	14,5
5	2	3,6
6	0	0
7	3	5,5
8	0	0
9	0	0

Tabla XXX Criterios de Beighton en pacientes con patología psiquiátrica.

Entre los pacientes sanos, 33 no cumplen criterios de hiperlaxitud y 22 los cumplen.

Nº CRITERIOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	13	23,6
1	5	9,1
2	10	18,2
3	5	9,1
4	10	18,2
5	6	10,9
6	4	7,3
7	0	0
8	0	0
9	2	3,6

Tabla XXXI Criterios de Beighton en sanos

En este cuadro resumen se agrupan los datos anteriores. Se observa la ausencia de hiperlaxitud en sanos, fibromiálgicos y, sobre todo, pacientes psiquiátricos. Destaca también que la puntuación en trastorno de pánico se sitúe mayoritariamente entre 4 y 6.

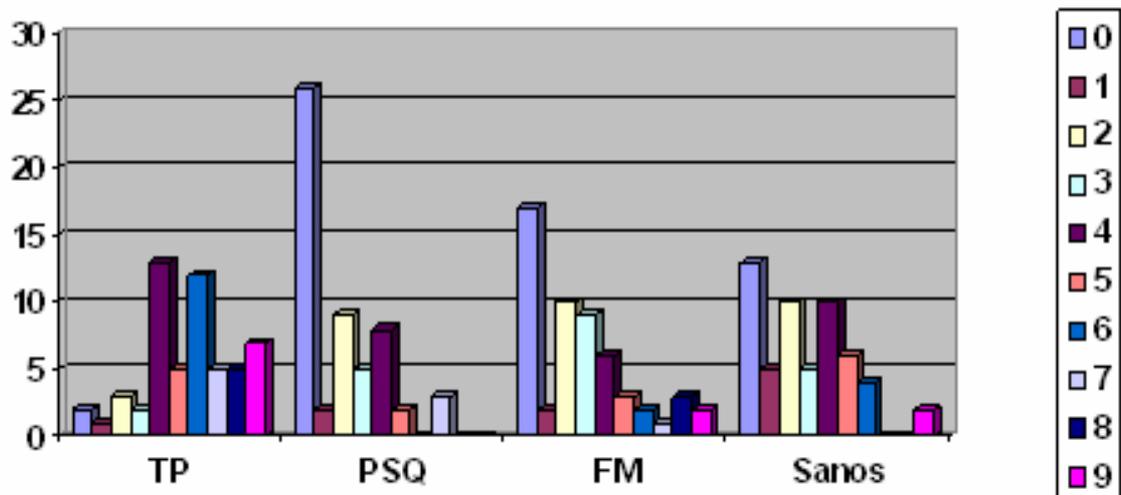


Tabla XXXII. Resultados globales de los criterios de Beighton

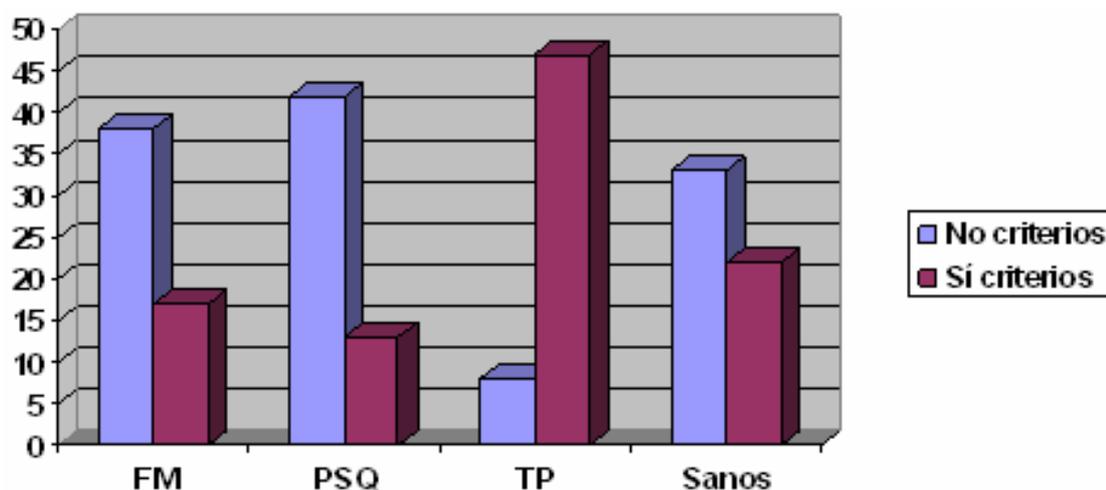


Tabla XXXIII, Cumplimiento de criterios en los distintos grupos

4.2.2. CRITERIOS DE BRIGHTON

Otros criterios que hemos utilizado en el estudio han sido los criterios de Brighton, que tienen en cuenta no sólo la exploración articular, sino también la clínica de los pacientes.

- Criterios de Brighton en pacientes con TP:

		FRECUENCIA	PORCENTAJE
No cumplen criterios		22	40,0
SI cumplen criterios	2M	33	14
	1M y 2m		17
	4m		2
			3,6

Tabla XXXIV

- Criterios de Brighton en pacientes con FM:

		FRECUENCIA	PORCENTAJE
No cumplen criterios		8	14,5
SI cumplen criterios	2M	47	9
	1M y 2m		35
	4m		3
			5,5

Tabla XXXV

- Criterios de Brighton en pacientes con patología psiquiátrica:

		FRECUENCIA	PORCENTAJE
No cumplen criterios		31	56,4
SI cumplen criterios	2M	24	1
	1M y 2m		15
	4m		8
			1,8
			27,3
			14,5

Tabla XXXVI

- Criterios de Brighton en sanos:

		FRECUENCIA	PORCENTAJE
No cumplen criterios		50	90,9
SI cumplen criterios	2M	5	1
	1M y 2m		3
	4m		1
			1,8
			5,5
			1,8

Tabla XXXVII

En estos cuadros anteriores hay alguna discrepancia con respecto a los criterios de Beighton, sobre todo en la positividad en los criterios de hiperlaxitud, en pacientes con fibromialgia (47 hiperlaxos) en comparación con el grupo de Trastorno de Pánico (33 hiperlaxos), psiquiátricos (24 hiperlaxos) y sanos (5 hiperlaxos).

El cuadro resumen de esto en particular con cada subgrupo:

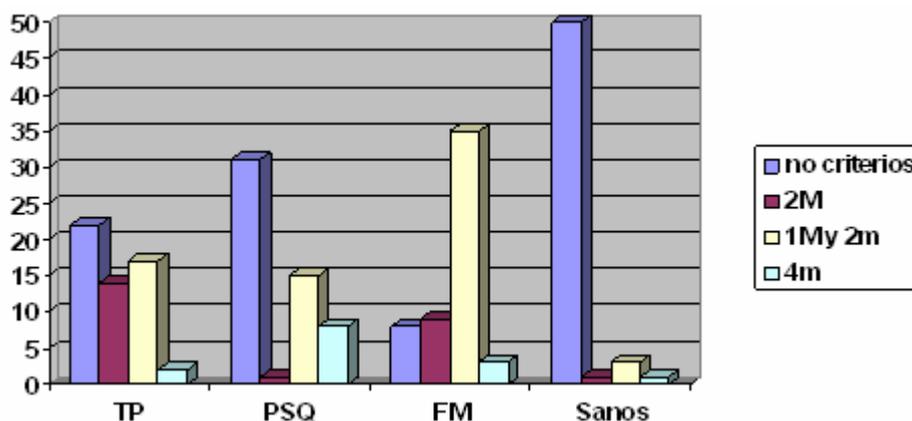


Tabla XXXVIII

Y en general de la existencia de criterios o no:

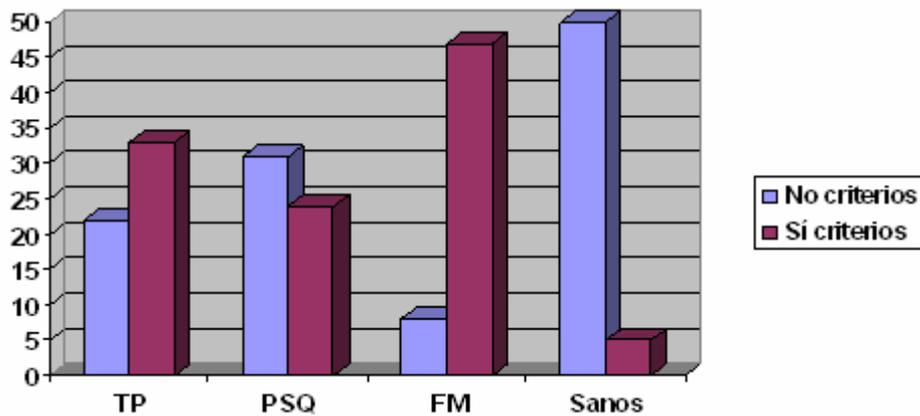


Tabla XXXIX

4.2.3. CRITERIOS DEL HOSPITAL DEL MAR

Además de los criterios de Beighton y Brighton, los criterios del Hospital del Mar nos sirven para diferenciar la hiperlaxitud, como en los criterios de Beighton, mediante exploración articular pero objetivando más número de articulaciones y teniendo en cuenta que la positividad de los criterios es por encima de 5 puntos:

- Criterios del Hospital del Mar en pacientes con TP

Nº CRITERIOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	1	1,8
1	1	1,8
2	3	5,5
3	5	9,1
4	6	10,9
5	6	10,9
6	6	10,9
7	7	12,7
8	8	14,5
9	8	14,5
10	4	7,3

Tabla XL

- Criterios del Hospital del Mar en pacientes con FM

Nº CRITERIOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	6	10,9
1	8	14,5
2	6	10,9
3	9	16,4
4	8	14,5
5	4	7,3
6	3	5,5
7	5	9,1
8	2	3,6
9	0	0
10	4	7,3

Tabla XLI

- Criterios del Hospital del Mar en pacientes con patología psiquiátrica

Nº CRITERIOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	17	30,9
1	11	20,0
2	10	18,2
3	4	7,3
4	4	7,3
5	4	7,3
6	2	3,6
7	1	1,8
8	0	0
9	2	3,6
10	0	0

Tabla XLII

- Criterios del Hospital del Mar en sanos

Nº CRITERIOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	12	21,8
1	8	14,5
2	8	14,5
3	5	9,1
4	4	7,3
5	8	14,5
6	7	12,7
7	0	0
8	1	1,8
9	2	3,6
10	0	0

Tabla XLIII

Observamos en las tablas mayores puntuaciones, 5 a 10 criterios positivos, en el trastorno de pánico. Sin embargo, se observan puntuaciones bajas en pacientes con patología psiquiátrica y en sanos.

Estos datos se resumen en el siguiente cuadro:

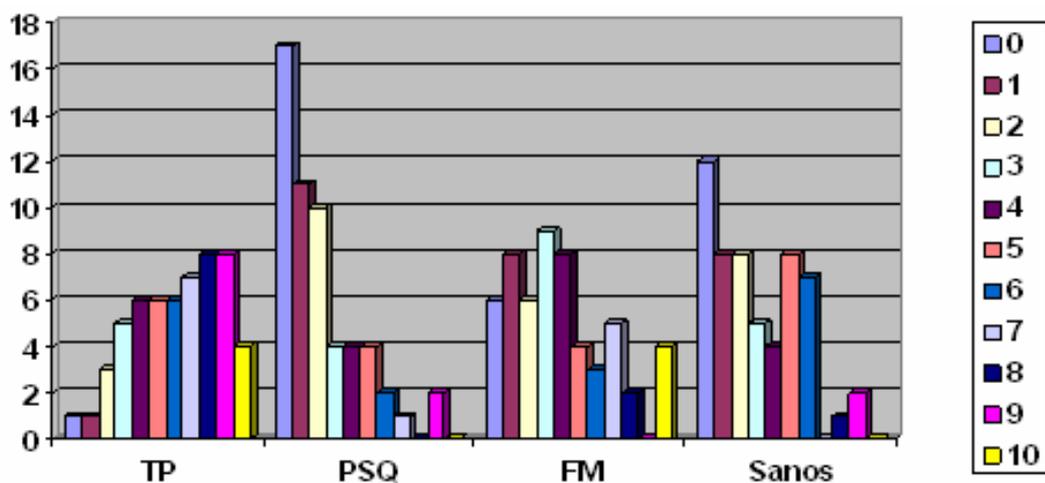


Tabla XLIV

La mayoría de pacientes psiquiátricos no tienen criterios de hiperlaxitud articular, fenómeno que también ocurre, aunque con menor intensidad, en individuos sanos.

Por el contrario, en el grupo de trastorno de pánico sobre todo y, algo menos, en el de Fibromialgia existe un importante número de personas con hiperlaxitud, como apreciamos en la siguiente tabla:

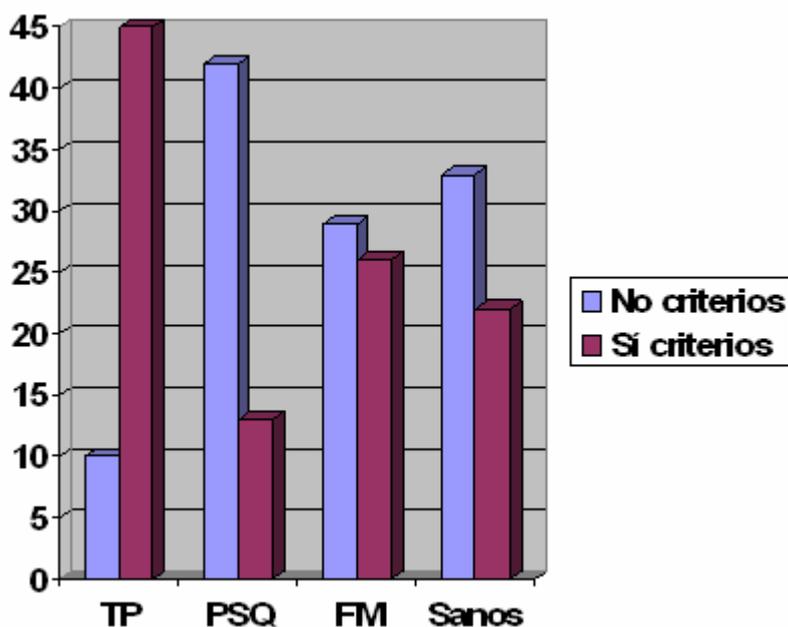


Tabla XLV

4.3. CÁLCULO DE RIESGO DE HIPERLAXITUD ARTICULAR EN CADA GRUPO DIAGNOSTICO

4.3.1. RIESGO DE HIPERLAXITUD ARTICULAR EN INDIVIDUOS CON DIAGNÓSTICO DE TRASTORNO DE PÁNICO

Se confirmó que existía una correlación significativa entre el número de criterios de Beighton y la puntuación del PAS en pacientes con trastorno de pánico (Spearman $Rho=0,520$; $p<0,001$).

La puntuación del PAS era también más alta en pacientes diagnosticados de trastorno de pánico con hiperlaxitud articular (media=19,8; SD=4,3) que en pacientes con trastorno de pánico, pero no hiperlaxos (media=13,7; SD=6,0) (Mann-Whitney $U=137$; $Z=-3,8$; $p<0,001$)

4.3.2. RIESGO DE HIPERLAXITUD ARTICULAR EN INDIVIDUOS CON TRASTORNO DE PANICO FRENTE A CONTROLES PSIQUIÁTRICOS

Las principales características de los pacientes estudiados, en cuanto a sexo (N=45, 81,8%) y grupo étnico (N=55 100%), mediante test de Chi cuadrado son exactamente iguales, respectivamente, y sin diferencias significativas.

Tampoco hay diferencias significativas en cuanto al total de la edad aplicando los test de T de Student, pero sí se aprecia una pequeña diferencia de edad no significativa, mayor en el grupo de controles psiquiátricos (39,4; DE=10,8) y algo menor en el grupo de trastorno de pánico (38,1; DE=10,5).

Además puede verse diferencias estadísticamente significativas según los criterios de Beighton mediante otros estudios estadísticos, comparando grupo psiquiátrico (Mann-Whitney $U=391$; $Z=-6,7$; $p<0,001$) y pacientes con el trastorno de pánico.

No había correlación entre número de criterios de Beighton y la puntuación STAI-estado (Spearman $Rho=0,213$; $p=0,428$) o entre número de criterios de Beighton y la puntuación de STAI-rasgo (Spearman $Rho=0,220$; $p=0,105$) para pacientes psiquiátricos.

	<u>TRASTORNO DE PÁNICO</u> <u>(N=55)</u>	<u>CONTROLES PSIQUIÁTRICOS</u> <u>(N= 55)</u>	<u>DIFF.</u>
Sexo (N, % mujeres)	45 (81.8%)	45 (81.8%)	NS*
Edad en años (DS)	38.1 (10.5)	39.4 (10.8)	NS**
Grupo étnico (N, %, europeos blancos)	55 (100%)	55 (100%)	NS*
PAS (media, DS)	22.5 (7.8)	6.7 (2.3)	$p<0.05^{**}$
HADS ansiedad (media, DS)	6.5 (3.0)	5.8 (2.8)	$p<0.05^{**}$
STAI rasgo (media, DS)	20.5(9.8)	19.4 (9.6)	$p<0.05^{**}$
STAI estado (media, DS)	21.7 (8.8)	20.5(9.8)	$p<0.05^{**}$
Criterios de Beighton (media, DS)	5.4 (2.3)	2.4 (2.3)	$p<0.001^{***}$

Tabla XLVI Características socio-demográficas y clínicas entre trastorno de pánico y controles psiquiátricos.
*Chi cuadrado **T de Student. *** Test de U Mann-Whitney.

4.3.3. RIESGO DE HIPERLAXITUD ARTICULAR EN INDIVIDUOS CON TRASTORNO DE PÁNICO FRENTE A CONTROLES CON FIBROMIALGIA

En cuanto al sexo, es el grupo que no se ha podido ajustar en número, porque la proporción de mujeres era mayor (N=47, con 85,4%), frente al grupo de referencia de casos de trastorno de pánico (N=45 con 81,8%), sin existir diferencias significativas.

Tampoco las había en cuanto a la edad, aunque sí teníamos una media mayor en el grupo de fibromialgia (40,1 DS=10,9) frente a 38,1 (DS=10,5) del trastorno de pánico.

El grupo étnico tampoco tiene diferencias significativas, al igual que en los demás grupos.

No había correlación entre número de criterios de Beighton y la puntuación HADS-anx para pacientes con fibromialgia (Spearman Rho=0,205; p= 0,113).

Puede verse diferencias estadísticamente significativas según los criterios de Beighton mediante otros estudios estadísticos, comparando pacientes con fibromialgia (Mann-Whitney U=631,5; Z=-5,3; p<0,001) con el trastorno de pánico.

	<u>TRASTORNO DE PÁNICO</u> <u>(N=55)</u>	<u>FIBROMIALGIA</u> <u>(N=55)</u>	<u>DIFF.</u>
Sexo (N, % mujeres)	45 (81.8%)	47 (85.4%)	NS*
Edad en años (DS)	38.1 (10.5)	40.1 (10.9)	NS**
Grupo étnico (N, %, europeos blancos)	55 (100%)	55 (100%)	NS*
PAS (media, DS)	22.5 (7.8)	7.8 (2.6)	p<0.05**
HADS ansiedad (media, DS)	6.5 (3.0)	6.2 (3.1)	p<0.05**
STAI rasgo (media, DS)	20.5 (9.8)	17.8 (8.2)	p<0.05**
STAI estado (media, DS)	21.7(8.8)	18.6 (7.9)	p<0.05**
Criterios de Beighton (media, DS)	5.4 (2.3)	2.7 (2.6)	p<0.001***

Tabla XLVII Características socio-demográficas y clínicas entre trastorno de pánico y fibromialgia.
*Chi cuadrado. **T de Student. *** Test de U Mann-Whitney.

4.3.4. RIESGO DE HIPERLAXITUD ARTICULAR EN INDIVIDUOS CON TRASTORNO DE PÁNICO FRENTE A CONTROLES SANOS

En cuanto a la edad, sexo y grupo étnico no hay diferencias significativas, como en los grupos anteriores.

Sin embargo, no había correlación entre el número de criterios de Beighton y la puntuación del STAI-estado (Spearman Rho=0,038; p=0,780), o entre número de criterios de Beighton y la puntuación de STAI-rasgo (Spearman Rho=0,055; p=0,690) para individuos sanos.

Puede verse diferencias estadísticamente significativas según los criterios de Beighton mediante otros estudios estadísticos, comparando grupo de sanos (Mann-Whitney U=622,5; Z=-5,3; p<0,001), con el trastorno de pánico.

	<u>TRASTORNO DE PÁNICO (N=55)</u>	<u>CONTROLES SANOS (N=55)</u>	<u>DIFF.</u>
Sexo (N, % mujeres)	45 (81.8%)	45(81.8%)	NS*
Edad en años (media, DS.)	38.1 (10.5)	38.2 (10.4)	NS**
Grupo étnico (N, %, Europeos blancos)	55 (100%)	55 (100%)	NS*
PAS (media, DS)	22.5 (7.8)	5.6 (1,7)	p<0.01**
HADS ansiedad (media, DS)	6.5 (3.0)	2.3 (0.3)	p<0.01**
STAI rasgo (media, DS)	20.5 (9.8)	11.9 (6.4)	p<0.05**
STAI estado (media, DS)	21.7 (8.8)	12.1 (7.5)	p<0.05**
Criterios de Beighton (media, DS)	5.4 (2.3)	2.4 (2.3)	p<0.001***

Tabla XLVIII Tabla XXIV. Características socio-demográficas y clínicas entre trastorno de pánico y controles sanos.

*Chi cuadrado. **Test T de Student ***Test de U Mann-Whitney

4.4. DISTRIBUCIÓN DE LA HIPERLAXITUD ARTICULAR EN EL TRASTORNO DE PÁNICO EN RELACIÓN AL SEXO Y LA EDAD

4.4.1. DIFERENCIAS ENTRE INDIVIDUOS CON TRASTORNO DE PÁNICO Y CONTROLES SANOS

Artículo I.

GRUPO	GRUPO DE TRASTORNO DE PANICO* (N=55)			GRUPO DE CONTROL SANOS (N=55)					
	N	%	OR	N	%	X2**	p	OR	95% IC
Total	34	61.8	1.0	6	10.9	28.6	<0.001	13.2	4.8-36.2
Genero									
Hombres	4/10	40	1.0	1/10	10	1.0	0.302	-----	
Mujeres	30/45	66.6	1.0	5/45	11.1	26.9	<0.001	16	5.2-48.9
<45 años	28/40	70	1.0	5/40	12.5	24.9	<0.001	16.3	5.1-51.8
≥45 años	6/15	40	1.0	1/15	6.6	2.9	0.085	-----	

Tabla XLIX Prevalencia del Síndrome de Hiperlaxitud en pacientes de Atención Primaria con Trastorno de Pánico y controles sanos: *Grupo de Referencia **con la corrección de Yates (df=1)

La hiperlaxitud articular, tal como vemos en la Tabla XLIX, teniendo en cuenta los criterios de Beighton es significativamente más frecuente entre pacientes con Trastorno de pánico (34/55:61,8%) que entre pacientes control sanos (6/55:10,9%) (Yates corregido Chi cuadrado=28,6; df=1; p <0,001), siendo la Odds ratio 13,2 (95% CI: 4,8-36,2).

4.4.2. DIFERENCIAS ENTRE INDIVIDUOS CON TRASTORNO DE PÁNICO Y CONTROLES PSIQUIÁTRICOS

	GRUPO DE TRASTORNO DE PANICO* (N=55)			GRUPO CONTROL PSIQUIÁTRICO (N=55)					
GRUPO	N	%	OR	N	%	X2**	p	OR	95% IC
Total	34	61.8	1.0	5	9.0	31.1	<0.001	16.1	5.5-47.1
Genero									
Hombres	4/10	40	1.0	1/10	10	1.0	0.302	-----	
Mujeres	30/45	66.6	1.0	4/45	8.8	29.5	<0.001	20.5	6.1-68.0
<45 años	28/40	70	1.0	4/40	10	27.5	<0.001	21	6.1-72.1
≥45 años	6/15	40	1.0	1/15	6.6	2.9	0.085	-----	

Tabla L Prevalencia del Síndrome de Hiperlaxitud en pacientes de Atención Primaria con Trastorno de Pánico y controles psiquiátricos: *Grupo de Referencia **con la corrección de Yates (df=1)

Es también mucho más prevalente en el grupo de trastorno de pánico que en el grupo control psiquiátricos (5/55:9,0%) (Yates-correcto Chi cuadrado= 31,1; df=1; $p<0,001$) siendo la Odds ratio de 16,1 (95% CI: 5,5-47,1) como podemos comprobar en la tabla L.

4.4.3. DIFERENCIAS ENTRE INDIVIDUOS CON TRASTORNO DE PÁNICO Y CONTROLES FIBROMIÁLICOS

	GRUPO DE TRASTORNO DE PANICO* (N=55)			GRUPO CONTROL DE FIBROMIALGIA (N=55)					
GRUPO	N	%	OR	N	%	X2**	p	OR	95% IC
Total	34	61.8	1.0	14	25.4	13.3	<0.001	4.7	2.0-10.7
Genero									
Hombres	4/10	40	1.0	1/8	12.5	0.5	0.444	-----	
Mujeres	30/45	66.6	1.0	13/47	27.6	12.5	<0.001	5.2	2.1-12.7
<45 años	28/40	70	1.0	12/40	30	11.2	<0.001	5.4	2.0-14.1
≥45 años	6/15	40	1.0	2/15	13.3	1.5	0.215	-----	

Tabla LI Prevalencia del Síndrome de Hiperlaxitud en pacientes de Atención Primaria con Trastorno de Pánico y controles con fibromialgia: *Grupo de Referencia **con la corrección de Yates (df=1)

Con el grupo de Fibromialgia ocurre lo mismo, según vemos en la Tabla LI, es más frecuente en el grupo de trastorno de pánico que en el de fibromialgia: (14/55: 25,4%) (Yates-correcto Chi cuadrado=13,3; df=1; p<0,001) la Odds ratio es 4,7 (95% CI: 2,0-10,7).

En un análisis estratificado por edad y sexo donde el punto de corte es 45 años, mostró diferencias significativamente entre mujeres y el grupo de menores de 45 años, pero no en el de mayores de 45 años y hombres.

Entre los pacientes con trastorno de pánico, comparamos los grupos con y sin hiperlaxitud articular. Encontramos que el subgrupo con hiperlaxitud articular eran más

jóvenes (media=35,2; SD=10,7) que los pacientes con trastorno de pánico pero sin laxitud articular (media=41,7; SD=9,8) ($t=-2,2$; $df=53$; $p<0,05$).

No hay diferencias en la proporción de mujeres entre el grupo de hiperlaxitud (30/34=88%) comparado con los sujetos no laxos (15/21=71,4%) (Corrección de Yates Chi Cuadrado=1,4; $df=1$; $p=0,226$).

4.5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DIFERENCIALES ENTRE PACIENTES CON TRASTORNOS DE PÁNICO CON Y SIN LAXITUD ARTICULAR

Cuando se administra la entrevista psiquiátrica EPEP (sección trastornos de ansiedad) a ambos grupos de pacientes de trastorno de angustia, solo hay diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin laxitud articular en los ítems “temblores o sacudidas musculares” (30/34=88,2% vs 10/21=47,6%; OR=8,2; 95% CI=2,1-31,8) y “escalofríos o sofocaciones” (31/34=91,1% vs 12/21=57,1%; OR=7,7; 95% CI=1,7-33,5). Sin embargo, el número total de síntomas de pánico, la severidad de síntomas medidos con la EPEP y la edad de comienzo de la enfermedad no tenían diferencias significativas en los distintos grupos. No había diferencias significativas en la puntuación de agorafobia.

5. DISCUSIÓN

Este es el primer estudio a nivel internacional, según nuestro conocimiento, que replica los estudios de Bulbena et al. (BULBENA A et al, 1988; 1993; 2004; MARTIN-SANTOS R et al., 1998) que describieron por primera vez la asociación entre hiperlaxitud articular y trastorno de angustia en pacientes reumatológicos, así como la mayor prevalencia de hiperlaxitud en pacientes con trastorno de angustia o la asociación, en individuos sanos, de hiperlaxitud con ansiedad estado y rasgo (BULBENA A et al, 1988; 1993; 2004; MARTIN-SANTOS R et al., 1998).

Como hemos explicado parcialmente en la introducción, la replicación de este grupo de estudios era imprescindible porque:

1. La gran mayoría de los estudios sobre el tema, han sido realizados por el mismo grupo de investigadores, el de Bulbena et al, y la metodología científica requiere la replicación de cualquier conocimiento por otros investigadores diferentes a quienes han divulgado el hallazgo.
2. Sólo existían tres replications parciales sobre el tema que ofertaban resultados contradictorios y poco concluyentes:

a) La primera (GULPEK D et al, 2004) presentaba unas prevalencias de hiperlaxitud en población sana tan elevadas (52,6%), que convierten el estudio en poco extrapolable por sesgos de selección (las prevalencias descritas en población general se sitúan alrededor del 10%, como así hemos encontrado en nuestro estudio). Este estudio no encontraba asociación hiperlaxitud-trastorno de angustia,

pero dada la prevalencia tan exagerada en población control, resultaba casi imposible encontrarlas.

b) El segundo estudio de replicación (BENJAMIN J et al, 2001) tampoco encontraba dicha asociación, pero también presentaba limitaciones metodológicas ya que los instrumentos psicométricos empleados para medir ansiedad eran, no sólo diferentes a los empleados por Bulbena et al., sino poco utilizados en la psiquiatría. Por esta razón, aparte de difícilmente comparable con el estudio original, podrían argumentarse limitaciones en los instrumentos usados para encontrar dicha asociación.

c) La tercera y última replicación (GÜLSÜN M et al, 2007), que metodológicamente no parece presentar grandes limitaciones, sólo ha sido publicada en idioma turco, con casi nula repercusión en la comunidad científica. Curiosamente, este es el único estudio que confirma la asociación hiperlaxitud-angustia.

3. La asociación confirmada entre ambos fenómenos daría pie para investigar una posible asociación genética. De hecho, el grupo original de Bulbena (GRATACOS M et al., 2001) identificaron una duplicación intersticial del cromosoma 15q24-26, denominado (DUP25) que consideraron que se asociaba, como factor de vulnerabilidad a la aparición de ambos trastornos. Esta duplicación sólo aparece en el 7% de los individuos sanos, pero es mucho más prevalente en estas dos patologías. Sin embargo, dos replicaciones de este hallazgo genético (TABINER et al. 2003; WEILAND Y et al. 2003) no encontraron dicha asociación. Nuestro

estudio resulta relevante porque un nuevo apoyo clínico a la existencia de esta asociación justificaría volver a intentar identificar factores genéticos subyacentes, bien el DUP25 u otros cromosomas.

5.1. FORTALEZAS Y DEBILIDADES

5.1.1. FORTALEZAS

Desde el punto de vista metodológico, los principales puntos fuertes de nuestro estudio son los siguientes:

1. **RECLUTAMIENTO DE LOS PACIENTES EN ATENCIÓN PRIMARIA:** La muestra ha sido reclutada en consultas de Atención Primaria, para evitar el sesgo típico de las consultas especializadas a las que suelen acudir pacientes más graves. De esta forma, la representatividad y validez externa del estudio es mayor. Como ejemplo, comprobamos que el síndrome de hiperlaxitud articular ocurre en un 25% en consultas reumatológicas en España (GUMA M et al., 2001), mientras que las cifras en población general, como luego veremos, son menos de la mitad.
2. **SE HA UTILIZADO EL MISMO DISEÑO DE LOS AUTORES ORIGINALES** para facilitar al máximo la comparabilidad. De hecho, como el diagnóstico de hiperlaxitud es básicamente clínico, he realizado un curso de estandarización con el grupo de Bulbena en Barcelona, hasta conseguir una fiabilidad interexaminadores aceptable ($\kappa=0,85-0,90$).

3. SE HAN UTILIZADO INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS ADECUADOS: El diagnóstico psiquiátrico se ha realizado con una entrevista psiquiátrica estandarizada como la EPEP (LOBO A et al. 1993), con la que nuestro grupo posee una amplia experiencia. También se ha utilizado el test PAS para medir niveles de angustia, una herramienta mucho más sofisticada para este fin que la empleada por Bulbena y su grupo. En el momento en que ellos realizaron el estudio no se encontraba disponible. El resto de instrumentos son los mismos que se han empleado en los estudios previos.

5.1.2. DEBILIDADES

En cuanto a las debilidades de nuestro trabajo, las principales serían las siguientes:

1. ESCASO TAMAÑO MUESTRAL PARA ALGUNOS ANÁLISIS: Dado que en un solo estudio queríamos alcanzar conclusiones logradas por el grupo de Bulbena en varios estudios independientes, hemos incluido 4 poblaciones a estudio, con lo cual hemos tenido que reducir el tamaño muestral a proporciones accesibles. Así aunque la muestra global (N=220) es comparable a la de cualquier otro estudio, las submuestras de cada grupo (N=55) son discretamente menores. Esto no nos ha impedido llegar a conclusiones en relación al objetivo principal (conocer la posible asociación entre hiperlaxitud y trastorno de angustia en varias poblaciones de pacientes), pero sí en cuanto al análisis estratificado por sexo y edad en cada uno de los subgrupos, en alguno de los cuales sólo contábamos con potencias de 0,72 (inferiores al 0,80 utilizado habitualmente).

2. NO ESTUDIO DE OTRAS ENTIDADES COMORBIDAS FRECUENTEMENTE ASOCIADAS A HIPERLAXITUD Y ANGUSTIA: Una entidad comórbida frecuentemente asociada tanto a hiperlaxitud como a trastorno de angustia es el prolapso de la válvula mitral. Debido a la mayor complejidad de su diagnóstico no la hemos incluido en el estudio. No obstante, hubiese sido interesante para conocer su comorbilidad cruzada y la posible coexistencia de un trastorno del colágeno como se ha sugerido en algunos estudios (CHILD A, 1986; TAMURA M et al. 1994).

5.2. EL PROBLEMA DEL DIAGNÓSTICO DE LA HIPERLAXITUD ARTICULAR

No existen criterios consensuados para definir el Síndrome de Hiperlaxitud Articular. Por ejemplo, los médicos no se ponen de acuerdo en cuántas articulaciones tienen que estar afectadas para poder realizar el diagnóstico de hiperlaxitud articular. Así, en un estudio reciente, de 319 reumatólogos consultados, 185 consideraban que haría falta una puntuación de 5 en la valoración de Beighton, 93 opinaban que con una puntuación de 3 era suficiente, 3 afirmaban que 1 y 35 preferían no opinar del tema. (GRAHAME R., 2000).

La valoración o los criterios de Beighton se han utilizado durante 30 años con esta finalidad. Sin embargo, no fueron creados para ayudar a hacer un diagnóstico en una situación clínica dada, sino para realizar estudios epidemiológicos. Para realizar el diagnóstico, los criterios de Beighton no se consideran adecuados por dos razones:

- a) **Primera:** porque sólo se refieren a una pequeña muestra del total de las articulaciones del cuerpo.

- b) **Segunda:** porque el Síndrome de hiperlaxitud articular incluye no sólo la hiperlaxitud, sino también síntomas como alteraciones de piel (suave, delgada, laxa, con venas transparentes, hematomas, estrías, cicatrices queloides), hernias, prolapso uterino y/o rectal, venas varicosas, prolapso de válvula mitral, miopía, etc. En estos enfermos no sólo existe una fragilidad de los tendones sino también alteraciones de otros órganos y tejidos debido a una supuesta alteración genética de la fibra de colágena, que es lo que se ha propuesto como base etiológica.

Se ha estudiado la fiabilidad y la validez de distintos criterios de laxitud en una muestra de pacientes reumatológicos ambulatorios (BULBENA A. et al, 1992). La fiabilidad interexaminadores (kappa) de los cinco criterios de Beighton osciló entre 0,79 y 0,93; mientras que la validez concurrente frente a otros criterios de laxitud articular, como los de Rotés-Querol (ROTÉS-QUEROL J, 1983) y Carter y Wilkinson (CARTER C, WILKINSON J., 1964) arrojó una proporción de casos bien clasificados de entre 95,4 y 96,7 %. Como resultado de este estudio, se propuso una cierta ampliación de los criterios de Beighton, que resultaban particularmente adecuados para la detección de laxitud articular en el sexo masculino, y que se denominaron Criterios del Hospital del Mar. Sin embargo, estos criterios no han tenido una gran repercusión en la bibliografía internacional.

Más recientemente, el grupo de Grahame (British Society for Rheumatology, 1992) ha propuesto unos nuevos criterios para la hiperlaxitud articular, denominados Criterios de Brighton (GRAHAME R et al, 2000) con la intención de definir el síndrome de una forma

más adecuada y poder identificar diferencias entre subgrupos: hombres y mujeres, individuos jóvenes y ancianos, etc. Con este objeto se incluye, además de criterios articulares, sintomatología extraarticular.

Los criterios de Brighton han sido validados en adultos pero no en niños menores de 16 años. Estos criterios han demostrado su capacidad para detectar este trastorno en la mayoría de personas que lo padecen (adecuada sensibilidad) y de excluirla en la mayoría de personas que no lo presentan (adecuada especificidad). Pero, de nuevo, tampoco han alcanzado la popularidad de los criterios de Beighton.

Nosotros, en este trabajo, hemos utilizado los 3 grupos de criterios (Beighton, Hospital del Mar y Brighton), para cumplir uno de los objetivos secundarios que nos habíamos propuesto inicialmente, que consistía en conocer la validez concurrente de los 3 criterios en población española. Estos datos no los reflejamos aquí por su escasa relación con la psiquiatría, ya que son objeto de otro trabajo independiente. No obstante, a efectos de medir el Síndrome de Hiperlaxitud Articular de una forma comparable con otros estudios, hemos empleado sistemáticamente los criterios de Beighton, que son los más utilizados en la bibliografía. En cualquier caso, no hemos encontrado grandes variaciones entre la utilización de cualquiera de los 3 criterios y, aunque varían ligeramente algunas prevalencias, los resultados básicos que describimos en este trabajo, no se modifican independientemente de que se utilicen unos criterios de hiperlaxitud u otros.

5.3. PREVALENCIA Y ASOCIACION (ODDS-RATIO) DE LA HIPERLAXITUD ARTICULAR

5.3.1. EN POBLACIÓN GENERAL

La prevalencia de la hiperlaxitud articular entre la población general varía considerablemente según los criterios utilizados para su cuantificación, la edad y el sexo del paciente, el origen étnico y el grado e intensidad de la actividad física del grupo estudiado. En general, la mayoría de los estudios sobre el tema comunican una prevalencia de entre el 5% y el 15% (BEIGHTON PH et al., 1973), aunque algunos trabajos muestran una prevalencia de hiperlaxitud articular generalizada en rangos del 5% al 35% (AL-RAWI ZS, et al., 1985). La prevalencia de la hiperlaxitud articular en niños sanos varía según las distintas series entre 10,5% y 50% (CARTER C, et al., 1964; GEDALIA A, et al., 1985; GEDALIA A, et al., 1991; ARROYO IL, et al., 1988; CHENG J, et al., 199; EL-GARF AK, et al., 1998; BIRRELL FN, et al., 1994; QVINDERSLAND A, et al., 1999; DURO JC, et al., 2000).

Las cifras encontradas en nuestro estudio, realizado sólo en adultos, se encuentran en este rango (9%) y son también similares a las encontradas por Bulbena en población española. De nuevo, confirman que el 52,4% de GULPEK D et al (2004) son poco extrapolables a nuestra realidad.

5.3.2. EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE TRASTORNO DE ANGSTIA

Históricamente, Rotés-Querol había observado repetidamente el notable grado de tensión nerviosa y ansiedad que presentaban los pacientes hiperlaxos que acudían a su consulta. Por otra parte, rastreando en la literatura psicósomática clásica, encontramos alusiones indirectas a la relación entre «hipotonía» con la existencia de ansiedad y fobias (FLANDERS DUMBAR J, 1950). La hipotonía, según este autor, quien la clasifica como localizada o generalizada, «es el síntoma predominante en aquella entidad vaga conocida como visceroptosis. En este cuadro parecen afectarse igualmente los músculos estriados y los viscerales». También afirmaba que, aunque no existían estudios específicos sobre el tema, la observación clínica indicaba una frecuente presentación de megaviscerosis (ej. megacolon) en muchos de los pacientes laxos.

Uno de los primeros estudios sobre hiperlaxitud y patología psiquiátrica es el de Carlsson y Rundgren (1980), realizado en pacientes con alcoholismo. Encuentran en este estudio una prevalencia más alta de laxitud en mujeres afectas de alcoholismo respecto a la hallada en controles. La hipótesis considerada por estos autores se basa en los efectos de la hepatopatía sobre la configuración endocrina de esas pacientes y, por ende, sobre el metabolismo del colágeno. No obstante, como limitación metodológica cabría mencionar la posibilidad que, en ese grupo, hubiera un alto porcentaje de enfermas ansiosas, circunstancia que no se comprobó porque no se administró ninguna entrevista psiquiátrica estandarizada.

La historia reciente de la asociación ansiedad-laxitud parte de la observación clínica a la que aludíamos anteriormente y del consecuente estudio clínico-psicopatológico, con un

diseño caso-control, buscando, en una consulta reumatológica, la prevalencia de trastornos de ansiedad en pacientes con y sin de hiperlaxitud (BULBENA et al., 1988; DURÓ, 1990; BULBENA et al., 1993). Casos y controles fueron explorados sin conocimiento de su estado reumatológico con un protocolo psiquiátrico que incluía, entrevista estructurada y diversas escalas que miden diferentes constructos de ansiedad (ansiedad rasgo, estado o angustia).

Alrededor del 70% de los laxos presentaban algún trastorno de ansiedad, mientras que ello sólo ocurría en el 22% de los controles (cifra habitual en otras muestras de enfermos reumatológicos crónicos). Esto representa para los laxos una probabilidad, ajustada por edad y sexo, unas 10 veces mayor de padecer trastornos de ansiedad que los controles: Cuando se analizaba por diagnósticos específicos el riesgo era de 5 veces mayor para la agorafobia y 7 veces mayor para el trastorno de pánico.

Los diagnósticos comórbidos de trastorno por angustia, agorafobia y fobia simple, se produjeron de forma significativamente mayor en los hiperlaxos que en los controles, mientras que esto no se producía en los diagnósticos de trastorno de ansiedad generalizada, trastorno distímico y depresión mayor. (BULBENA A., et al., 1988; DURO JC., 1990; BULBENA A et al., 1993). De alguna forma se confirmaba que trastorno de angustia y fobias (agorafobia, fobia simple) eran entidades clínica y etiológicamente diferentes al trastorno de ansiedad generalizada, que es sólo una categoría residual.

En el otro estudio donde se analiza la presencia de hiperlaxitud en enfermos ansiosos y cuyos controles son psiquiátricos y no psiquiátricos de un hospital general, los resultados son similares: existía laxitud en casi 70% de los casos de ansiedad, frente a poco

más de 10% en los controles (MARTIN SANTOS R., 1993). Estos datos se ratificaron en estudio en el que se analizaba población rural (y no urbana como en todos los anteriores) donde el 70% de los sujetos con agorafobia, el 79% de los afectos de pánico y el 77% de los diagnosticados de fobia social cumplían los criterios Beighton de hiperlaxitud articular (GAGO J, 1992).

En nuestro estudio, la prevalencia de la hiperlaxitud articular según los criterios de Beighton en sujetos con trastorno de pánico es del 61,8%. Este resultado es muy similar al 67,7% descrito por el grupo de Bulbena (MARTIN-SANTOS R et al., 1998) y significativamente mayor que el 10,9% observado en nuestro grupo de controles sanos, o que el 9% observado en el grupo control psiquiátrico. Los datos encontrados en el grupo de controles sanos y grupo de psiquiátricos son similares a los descritos por el grupo de Bulbena en población española (MARTIN-SANTOS R et al., 1998) y también parecido al rango del 10-15% descritos en la población general (BEIGHTON PH et al., 1973).

Sobre estos datos, la asociación (odds-ratio) encontrada en nuestro estudio entre hiperlaxitud y trastorno de angustia (en relación a la población general) es de 20,6 (IC 95%: 6,5-64,5), confirmando el hallazgo descrito por el grupo de Bulbena, y respondiendo a la pregunta considerada como el objetivo principal de nuestro estudio.

5.3.3. PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE FIBROMIALGIA

Otros estudios como los del grupo de Bulbena (BULBENA A et al, 1988; 1993; 2004; MARTIN-SANTOS R et al., 1988), incluían dos grupos controles: el de población general (ya descrito) y otro de pacientes con enfermedades médicas. Ellos incluían, dentro de este último grupo, individuos con enfermedades reumatológicas en general, pero

también cardiológicas, respiratorias y de otras ramas de la medicina interna. Resultaba así un grupo muy heterogéneo y representativo de todo tipo de enfermedades no psiquiátricas. Nosotros, hemos preferido homogeneizar el grupo de control con trastornos médicos, seleccionando sólo pacientes con fibromialgia. La razón de esta selección ha sido doble:

- a) En primer lugar porque la fibromialgia es una entidad reumatológica (a la vez que psiquiátrica), de las pocas en las que se ha demostrado una cierta asociación con hiperlaxitud articular. Era importante confirmar que la asociación de la hiperlaxitud con el trastorno de angustia era no sólo superior al encontrado en la población general; sino al menos tan relevante como el encontrado en una enfermedad como la fibromialgia, en la que se considera que la hiperlaxitud puede jugar algún papel etiológico, aspecto que luego describiremos.
- b) En segundo lugar, porque la fibromialgia es una patología en la que llevamos algún tiempo investigando sus aspectos psicológicos (GARCIA CAMPAYO J, et al., 2002; 2005; 2006). Por otra parte, desde el año 2006, pertenecemos a una consulta específica multidisciplinar que es la única reconocida por los Servicios Sanitarios de Aragón (SALUD). Por todo ello, conocemos a fondo la enfermedad.

Existen diferentes estudios sobre prevalencia de hiperlaxitud en fibromialgia. Los más relevantes son los siguientes:

1. ESTUDIO DEL GRUPO DE BUSKILA EN POBLACION INFANTIL: Este autor es uno de los más fecundos investigadores en fibromialgia y está considerado una de las autoridades mundiales en el tema. Su estudio, realizado en 1993 en Israel en

asociación con el grupo de Gedalia de Nueva York. (GEDALIA A et al., 1993), analiza (a la inversa que nosotros) presencia de fibromialgia en individuos ya diagnosticados de hiperlaxitud. Para aumentar la captación de hiperlaxos, su muestra estudia uno de los grupos donde la prevalencia en individuos sanos es mayor, la infancia. De esta forma, incluye un total de 338 niños de 9 a 15 años. De ellos, 43 niños mostraban hiperlaxitud y 21 cumplían criterios diagnósticos de fibromialgia. En su investigación, la prevalencia de fibromialgia en niños fue del 6% y la de hiperlaxitud articular de un 40%. Sin embargo, un 81% de los pacientes con fibromialgia presentaban también hiperlaxitud articular. Esta es la comorbilidad médica más alta descrita en la hiperlaxitud.

2. ESTUDIO EN ADULTOS CON FIBROMIALGIA EN TURQUÍA: Por el contrario, en un trabajo realizado por investigadores de Ankara (Turquía) en mujeres adultas diagnosticadas de fibromialgia (KARAASLAN Y, et al., 2000) no se encontró relación entre fibromialgia e hiperlaxitud. El estudio incluyó 88 mujeres supuestamente diagnosticadas de fibromialgia y 84 controles sanos. Cumplían criterios estrictos de Fibromialgia sólo 56 de las 88 mujeres inicialmente incluidas y, de entre todas ellas, solo 8% tenía síntomas de hiperlaxitud, frente a 6% de los controles sanos.

3. ESTUDIO ESPAÑOL DE FIBROMIALGIA E HIPERLAXITUD: Fue realizado en 1998 por Acasuso-Díaz y Collantes-Estevez de Córdoba (ACASUSO-DIAZ M, et al., 1998). Compararon 66 mujeres diagnosticadas de fibromialgia (hay que tener en cuenta que en ese momento los criterios no eran los actuales y muy estrictos del Colegio Americano de Reumatología (ACR) frente a 70 mujeres diagnosticadas de

otras patologías reumáticas. Los análisis estadísticos revelaron una diferencia estadísticamente significativa entre estos dos grupos, un 27% de mujeres con fibromialgia tenían articulaciones hiperlaxas comparadas con sólo un 11,4% de mujeres con otras enfermedades reumáticas. Los autores llegaron a afirmar no sólo que la Hiperlaxitud y la Fibromialgia están relacionadas, sino que la hiperlaxitud podría jugar un papel muy importante en la causa subyacente de la fibromialgia.

En nuestro estudio encontramos prevalencias de hiperlaxitud en la fibromialgia del 25,4%, en el rango de las cifras encontradas por ACASUSO et al (1998), aunque ya hemos dicho que los criterios son algo diferentes ya que nosotros nos hemos adherido a los que se emplean actualmente, los del ACR. Cuando se compara con la población general, existe cierta asociación (OR=4,7; 95% IC=2,0-10,7) pero mucho menos importante que la encontrada en individuos con trastorno de pánico y ya referida anteriormente.

5.3.4. OTROS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Aparte del grupo de control sano (población general) y del grupo de control médico (pacientes con fibromialgia), hemos incluido un grupo de control psiquiátrico representado por trastornos psiquiátricos no psicóticos y con exclusión de abuso de sustancias. La composición de este grupo de control es muy similar al utilizado por el grupo de Bulbena en algunos de sus estudios (MARTIN SANTOS et al, 1988). Apenas hay estudios sobre hiperlaxitud en pacientes psiquiátricos con patologías diferentes al trastorno por angustia, destacando uno también del grupo de Bulbena (BULBENA et al, 2006) en individuos con miedos patológicos (sin criterios de fobia) en los que también se demuestra la asociación con la hiperlaxitud. En base a este estudio, los autores hipotetizan sobre una posible enfermedad del colágeno subyacente a la hiperlaxitud y el trastorno de angustia.

La prevalencia que encontramos en nuestro estudio de hiperlaxitud en pacientes psiquiátricos en general es del 9%, cifras similares a las encontradas por el grupo de Bulbena (MARTIN SANTOS et al, 1988). La prevalencia es similar a la encontrada en la población general tanto en nuestro estudio (10,9%) como en la mayoría de los estudios, ya que oscila en el rango del 5-15% como hemos dicho (BEIGHTON PH et al., 1973). Por tanto el odds-ratio encontrado cuando se compara pacientes con trastorno de angustia frente a pacientes psiquiátricos en general es también muy elevado (OR=16,1; 95%IC=5,5-47,1) y similar al 20,6 (no sé de dónde sale) descrito en nuestro estudio en relación a la población general.

5.4. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E HIPERLAXITUD

Cuando analizamos la influencia de distintas características sociodemográficas encontramos lo siguiente:

- EDAD Y GÉNERO:

La hiperlaxitud ocurre más en la infancia y disminuye ligera y progresivamente al aumentar la edad, con diferente perfil en ambos sexos: en hombres declina a partir de los 20 años y en mujeres a partir de los 40 años. Ya en 1983, Rotés-Queról (ROTES-QUEROL J, 1983) identificó unos criterios donde identificaba dos subgrupos según tuviesen menos o más de 15 años de edad. Con respecto al sexo, los estudios confirman que las mujeres son, generalmente, más laxas que los varones, y se afectan con una mayor gravedad

(BEIGHTON PH, 1989). Este hallazgo se ha replicado en poblaciones muy dispares como la población general, las consultas de reumatología, los servicios de salud laboral, etc.

Dada la influencia de ambos factores, en nuestro estudio hemos apareado los grupos control (población general, fibromialgia y pacientes con trastornos psiquiátricos) en las variables sexo y edad al grupo de estudio (pacientes con trastorno de angustia). Lo hemos conseguido, realizando el método “head to head” (aparear los individuos por sexo y edad individualmente, no como grupo) en todos los grupos excepto en el de pacientes con fibromialgia. La razón ha sido que la enorme predominancia del género femenino en esta patología, del orden de 7-9/1 (NEUMANN L et al., 2003), que nos ha impedido seleccionar suficientes controles varones.

Cuando en nuestro estudio realizamos un análisis estratificado por sexo y edad de la prevalencia de la hiperlaxitud articular en pacientes con trastorno de angustia, encontramos diferencias altamente significativas para mujeres y para el grupo de los mas jóvenes (< 45 años), pero no se encuentra en personas mayores de 45 años (aunque en este grupo las diferencias eran casi significativas con significación de $p=0,08$) ni en varones. Ya hemos explicado que la ausencia de diferencias podría explicarse por el escaso tamaño muestral de estas subpoblaciones, con lo cual hemos alcanzado una potencia de 0,72, ligeramente menor del habitual 0,80. Este dato es similar al encontrado por Bulbena et al. (MARTIN-SANTOS R et al, 1998) quienes describieron la asociación más elevada de hiperlaxitud articular en mujeres y jóvenes dentro del grupo de trastorno de pánico y grupo control psiquiátrico.

- GRUPO ETNICO:

Se han objetivado diferencias en cuanto a hiperlaxitud en función del grupo étnico: Así, los asiáticos son más laxos que los individuos de raza negra y éstos, a su vez, son más laxos que los caucásicos (GEDALIA A, et al., 1993; GRAHAME R, 1990 y GRAHAME R, 1997). Por esta razón, una de las variables por las que hemos ajustado los grupos de pacientes, aparte de por edad y por sexo, ha sido por grupo étnico. Todos los individuos de nuestro trabajo son blancos europeos (etnia autorreportada), por lo que no hemos podido extraer conclusiones sobre la hiperlaxitud y el grupo étnico.

- GRADO DE ACTIVIDAD FISICA:

Otra de las variables que se ha descrito como moduladoras en la hiperlaxitud articular es el ejercicio que realiza el individuo. A muy corto plazo, el efecto del entrenamiento físico en atletas de competición aumenta la laxitud articular en el curso del calentamiento y se mantiene durante el entrenamiento, pero luego decae hasta los niveles previos (BIRD HA et al., 1987). A largo plazo, estudios realizados en gimnastas olímpicos con años de entrenamiento deportivo, demuestran que no presentan una mayor prevalencia de hiperlaxitud articular que los controles, aunque sí que aumentaba su movilidad articular, sin que con ello se lleguen a cumplir los criterios de hiperlaxitud articular.

En nuestro estudio no hemos valorado específicamente el grado de entrenamiento deportivo como tal. No obstante, era nulo en pacientes con fibromialgia (extraordinariamente limitadas para realizar cualquier actividad física por el dolor), y muy escaso tanto en el grupo pacientes psiquiátricos en general como en el grupo específico de

trastornos de angustia (se sabe que los individuos con trastornos psiquiátricos presentan una mayor tendencia al sedentarismo y mayor riesgo de síndrome metabólico en general). Por último, el grupo de población sana tampoco mostraba una gran tendencia al ejercicio físico como es habitual en la población general española.

- **INGESTA DE PSICOFARMACOS:**

No existen datos concluyentes sobre el efecto de los fármacos en general y específicamente los psicofármacos en la hiperlaxitud. Cabría pensar que el uso de fármacos como algunas benzodiazepinas, etc. pudiesen modificar, al menos temporalmente, si no el grado como tal de hiperlaxitud del individuo si los resultados cuando es explorado para su evaluación. Por esa razón, en nuestra muestra, se solicitó a los pacientes que interrumpiesen los tratamientos una semana previa a la evaluación de la hiperlaxitud. La mayoría de ellos lo hicieron así. En el pequeño subgrupo que no cumplieron esta petición, se analizó en los 3 subgrupos con diagnósticos médicos y psiquiátricos (trastorno de angustia, fibromialgia y patología psiquiátrica general) que el consumo de psicofármacos por grupos específicos (ansiolíticos, antidepresivos, neurolépticos) no mostrase diferencias significativas entre los diferentes grupos.

5.5. ASOCIACIÓN ENTRE HIPERLAXITUD ARTICULAR Y TRASTORNO DE ANGUSTIA

En nuestro estudio observamos que existe una significativa correlación entre hiperlaxitud (medida por el número de criterios de Beighton) y los niveles de angustia (medidos por el PAS). Sin embargo, no encontramos ninguna correlación entre criterios de Beighton y ansiedad general (medida por la puntuación de STAI-estado o STAI-rasgo en

sanos y pacientes con patología psiquiátrica, o del HADS en pacientes con fibromialgia) en individuos sanos, pacientes psiquiátricos o pacientes con fibromialgia.

Esta correlación es la primera vez que se describe en la literatura científica y refuerza una posible asociación genética entre trastorno de angustia e hiperlaxitud articular como ya ha sido sugerida (GRATACOS M et al, 2001). También hace sospechar que el único subtipo de ansiedad que correlaciona con la hiperlaxitud es la angustia (como en nuestro trabajo o en los de Bulbena) o las fobias/miedos, como hemos comentado anteriormente (BULBENA et al, 2006). La ansiedad generalizada, que constituye un subtipo de ansiedad completamente independiente, no tendría ninguna relación con la hiperlaxitud.

5.6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA EN PACIENTES CON Y SIN HIPERLAXITUD

Cuando se analizan las características clínicas de los pacientes con trastorno de angustia según tengan hiperlaxitud o no, encontramos que los hiperlaxos en relación a los no hiperlaxos presentan significativamente más temblores o sacudidas (OR=8,2; 95%IC= 2,1-31.8) y escalofríos u oleadas de calor (95%IC= 1,7-33,5). No existen diferencias en ninguna otra característica clínica. Tampoco existen diferencias en cuanto a número de síntomas de angustia o gravedad de dichos síntomas (medidos con al entrevista psiquiátrica EPEP), puntuaciones del PAS o edad de inicio del trastorno de angustia. Estos datos son similares a los encontrados por el grupo de Bulbena en sus estudios (BULBENA A et al, 1988; 1993; 2004; MARTIN-SANTOS R et al., 1988). Por desgracia existen escasos estudios sobre el tema y las replicaciones del estudio original de Bulbena (GULPEK et al, 2004; BENJAMIN J et al, 2001; GÜLSÜN et al, 2006) apenas analizaron aspectos clínicos

sino que se centraron exclusivamente en el estudio de la prevalencia en las diferentes poblaciones estudiadas.

5.7. IMPLICACIONES CLÍNICAS

Hemos revisado algunos de los principales hallazgos de ese trabajo. Sin el deseo de ser demasiado especulativos ni exhaustivos, algunas de las principales implicaciones clínicas de estos datos serían las siguientes:

1. IMPORTANCIA DE DESCARTAR HIPERLAXITUD EN EL TRASTORNO DE

ANGUSTIA Y VICEVERSA: A nivel clínico ésta es, seguramente la implicación más importante: Dado que ambos trastornos se encuentran infradiagnosticados, que presentan complicaciones clínicas y producen una menor calidad de vida, que se asocian a nivel individual y que existe cierta agregación familiar en ambos, sería recomendable que el médico de familia explorase la existencia de trastorno de angustia cuando diagnostica hiperlaxitud y viceversa, tanto en los pacientes como en sus familiares. Por otro lado, como hemos visto en nuestro estudio, no existen características clínicas específicas en los trastorno de angustia que permitan predecir cuáles se acompañan de hiperlaxitud y cuáles no. La mayor prevalencia de síntomas como temblores o sacudidas y escalofríos u oleadas de calor no parece suficientemente eficaz como para servir de screening.

2. NECESIDAD DE INVESTIGAR LAS BASES NEUROFISIOLOGICAS

COMUNES DE LA HIPERLAXITUD Y EL TRASTORNO DE ANGUSTIA: A nivel neurofisiológico, investigar esta posibilidad parece razonable. De hecho, en base a los estudios previos, el grupo de Bulbena (BULBENA et al. 2006) defiende

la posible existencia de un circuito cerebral en relación con el miedo que pudiera ser común a ambos.

3. NECESIDAD DE CONFIRMAR LA ETIOLOGIA GENETICA DE LA ASOCIACION HIPERLAXITUD-TRASTORNO DE ANGUSTIA: Hemos dicho que se desconoce la etiología de esta asociación. La hiperlaxitud parece ser una característica constitucional de los pacientes con trastorno de angustia y parece razonable una posible etiología genética de ambos trastornos. Aunque los datos sobre la asociación con el DUP25 son contradictorios, ya que los trabajos de Bulbena (GRATACÓS et al, 2001) apoyan esta hipótesis y el estudio de TABINER et al (2003) y WEILAND et al (2003) la contradicen, los hallazgos de nuestro estudio sugieren la necesidad de seguir investigando las bases genéticas de estos trastornos.

4. NUEVOS MARCADORES GENETICOS EN FIBROMIALGIA: Se han revisado algunos datos sobre a asociación entre estos dos trastornos, así como el resultado de nuestro trabajo. Los estudios actuales sobre genética de la fibromialgia se centran sobre todo en tres genes: los transportadores de la serotonina (región promotora del gen transportador de serotonina o 5HTTLPR) y dopaminérgico (exon III del gen receptor D4) , así como con el metabolismo de las catecolaminas (alelo Met 158 de la Catecol O Metiltransferasa o COMT Vall58Met) (ALFONSO P et al, 2001) (BUSKILA D, et al 2007)pero el DUP25 no ha sido nunca estudiado. En base a estos estudios sería recomendable descartar definitivamente la asociación del DUP25 con la fibromialgia.

Lógicamente, se requieren nuevos estudios y más específicamente diseñados para confirmar y refinar algunas de estas hipótesis, pero este trabajo permite resolver algunas cuestiones previamente planteadas e identificar nuevas metas y objetivos para futuras investigaciones.

6. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de la hiperlaxitud articular según criterios de Beighton, en pacientes con trastorno de angustia según criterios DSM IV, es elevada (61,8%); siendo mayor que la encontrada en pacientes con fibromialgia (25,4%) y mucho mayor que la hallada en pacientes psiquiátricos (9%) o en la población general (10,9%).
2. Existe una asociación significativa entre hiperlaxitud articular y trastorno de angustia, cuando se compara con la población general o con pacientes con enfermedades psiquiátricas. También existe asociación, aunque de menor intensidad, entre hiperlaxitud y fibromialgia.
3. Cuando se realizan análisis estratificados por sexo y edad, la asociación entre hiperlaxitud y trastorno de angustia es máxima en mujeres y en pacientes de menos de 45 años. En trastorno de angustia, la asociación era de 66,6% (N: 30/45), en las mujeres, frente a 40% (N: 4/10) de hombres; en el grupo de fibromialgia de 27,6% (N: 13/47) mujeres frente a 12,5% (N: 1/8) de hombres; en controles de 11,1 % (N: 5/45) mujeres, frente a 10%(N: 1/10) de hombres; y en el grupo control psiquiátrico es de 8,8% (N: 4/45) de mujeres, frente a 10% (N: 4/45) de hombres. Referente a la edad: en Trastorno de pánico con < 45 años hay 70% (N: 28/40) y en >45 años: 40% (N: 6/15); en controles fibromiálgicos de <45 años es de 30% (N: 12/40) frente a los 13,3% (N: 2/15) en > de 45 años; en controles sanos <45 años: 12,5% (N: 5/40) y en >45 años: 6,6% (N: 1/15); y en controles psiquiátricos <45 años es de 10% (N: 4/40) frente a 6,6% (N: 1/15) en > 45 años.

4. En pacientes con trastorno de angustia, existe correlación entre los niveles de angustia (medidos con el cuestionario PAS), con un total de 22,5, frente a 6,7 en controles psiquiátricos, 7,8 en fibromialgia y 5,6 en sanos; y la gravedad de la laxitud articular (medida con los criterios de Beighton), con un total de 5,4 en trastorno de angustia frente a 2,7 en fibromialgia y 2,4 en psiquiátricos y sanos.

5. Cuando se analizan las características clínicas de los pacientes con trastorno de angustia según tengan hiperlaxitud o no, encontramos que los hiperlaxos en relación a los no hiperlaxos presentan significativamente más temblores o sacudidas (30/34=88,2% vs 10/21=47,6%) y más escalofríos u “oleadas de calor” (31/34=91,1% vs 12/21=57,1%) . No existen diferencias en ninguna otra característica clínica. Tampoco existen diferencias en cuanto a número de síntomas que definen la angustia ni a la gravedad de éstos síntomas, ni las puntuaciones totales del PAS o la edad de inicio del trastorno de angustia.

6. Se desconoce la etiología de esta asociación. La hiperlaxitud parece ser una característica constitucional de los pacientes con trastorno de angustia y parece razonable una posible etiología genética de ambos trastornos. Aunque los datos sobre la asociación con el DUP25 son contradictorios, los hallazgos de nuestro estudio sugieren la necesidad de seguir investigando las bases genéticas de estos trastornos. También en la fibromialgia sería interesante analizar una base genética común y, concretamente, investigar el papel del DUP25, que nunca ha sido estudiado en este trastorno.

7. Otras implicaciones de estos datos son:

a) A nivel clínico: la necesidad de que el médico de familia explore trastorno de angustia cuando diagnostica hiperlaxitud y viceversa, tanto en pacientes como en familiares, ya que ambos trastornos se encuentran infradiagnosticados.

b) A nivel neurofisiológico, la posible existencia de un circuito cerebral en relación con el miedo que pudiera ser común a ambos.

8. Se requieren nuevos estudios y más específicamente diseñados para confirmar y refinar algunas de estas hipótesis, pero este trabajo permite resolver algunas cuestiones previamente planteadas e identificar nuevas metas y objetivos para futuras investigaciones.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. ACASUSO-DIAZ M, COLLANTES-ESTEVEZ E. Joint hypermobility in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res* 1998; 11:39-42.
2. ACASUSO-DIAZ M, COLLANTES-ESTEVEZ E. La hiperlaxitud articular. ¿síndrome o factor de riesgo? *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología* 2001; 2 (1): 43-47.
3. ALAMO M, MORAL RR, PERULA DE TORRES LA. Evaluation of a patient-centered approach in generalized musculoskeletal chronic pain/fibromyalgia patients in primary care. *Patient Educ Couns* 2002; 48: 23-31.
4. ALFONSO P, CENARRO A, PÉREZ-CALVO JI. Mutation prevalence among 51 unrelated Spanish patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2001; 27:882-891.
5. AL-RAWI Z, AL-RAWI Z. Joint hypermobility in women with genital prolapse. *Lancet* 1982; 1: 1439-1441.
6. AL-RAWI ZS, ADNAN J, AL-ASZAWI AJ, et al. Joint mobility among university students in Iraq. *Br J Rheumatol* 1985; 24: 326-31.
7. AL-RAWI ZS, AL-ASZAWI AJ, AL-CHALABI T. Joint mobility among university students in Iraq. *Br J Rheumatol* 1985; 24: 326-331.
8. AHERN J, GALEA S, RESNICK H, VLAHOV D. Television images and probable posttraumatic stress disorder after September 11: the role of background characteristics, even exposures, and perievent panic. *J Nerv Ment Dis* 2004; 192(3): 217-26.
9. AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION (APA) (1980) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3ª edición DSM-III*. APA, Washington, DC. (Versión española: Masson, Barcelona, 1984).

10. AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION (APA) (1987) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3ª edición revisada (DSM-III-R). APA, Washington, DC. (Versión española: Masson, Barcelona, 1988).
11. AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION (APA) (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4ª edición DSM-IV). APA, Washington, DC. (Versión española: Masson, Barcelona, 1996).
12. AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION (APA) (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4ª edición DSM-IV-TR). APA, Washington, DC. (Versión española: Masson, Barcelona, 2001).
13. ANDERBERG UM, MARTEINSDOTTIR I, VON KNORRING L. Citalopram in patients with fibromyalgia –a randomized, double-blind, placebo –controlled study. Eur J Pain 2000; 4(1): 27-35.
14. ANGUIANO JB. Trastorno de ansiedad en esquizofrenia y su relación con la laxitud articular. Tesis. Universidad del País Vasco, 2000.
15. ARNOLD LM, HESS EV, HUDSON JI, BERNO SE, KECK PEA. Randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. Am J Med 2002; 112: 191 – 197.
16. ARNOLD LM, KECK PE. Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. Psychosomatics 2000; 41: 104 – 113.
17. ARNOLD LM, LU Y, CROFFORD LJ, WOHLREICH M, DETKE MJ, IYENGAR S, GOLDSTEIN DJ. A double –blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. Arthritis Rheum 2004; 50 (9): 2974–2984.
18. ARROYO JF, COHEN ML. Abnormal responses to electrocutaneous stimulation in fibromyalgia. J Rheumatol 1993; 20: 1925 – 31.

19. ARROYO IL, BREWER EJ, GIANNINI EH. Arthritis/arthralgia and hypermobility of the joints in schoolchildren. *J Rheumatol*. 1988 Jun;15(6):978-80.
20. AVIA MD. Hiperventilación, ansiedad persistente y control respiratorio. Análisis y modificación de conducta. 1986; 12: 347-367.
21. BALLESTER R, BOTELLA C, GIL MD, FERRER R. La eficacia terapéutica del tratamiento cognitivo del pánico. Congreso Internacional Stress, Ansiedade e Desordens Emocionais. Universidad do Minho, Braga, Portugal. Del 1 al 3 de Julio de 1991.
22. BANDELOW B. Assessing the efficacy of treatments for panic disorder and agoraphobia. II. The Panic and Agoraphobia Scale. *International Clinical Psychopharmacology*. 1985; 10:73-81.
23. BANDELOW B, BRUNNER E, BROOCKS A, BEINROTH D, HAJAK G, PRALLE L y cols. The use of the Panic and Agoraphobia Scale in a clinical trial. *Psychiatry REs* 1998; 77: 43-49.
24. BARGMAN H, STEWART WD. A case of Ehlers-Danlos syndrome (type IV) with persisting duct cyst. *Cutis*. 1980 apr 25 (4): 411-4.
25. BARLOW DH, CERNY JA. Psychological treatment of panic. The Guildford Press. 1988.
26. BARLOW DH, CRASKE MG, CERNY JA, KLOSKO JS. Behavioral treatment of panic disorder. *Behavior Therapy*. 1989; 20: 261-282.
27. BARLOW DH. Obsessive-compulsive disorder. En Barlow DH. Anxiety and its disorders. The nature and treatment of anxiety and panic. Guilford Press, Nueva York; 1988.

28. BARLOW DH, GORMAN JM, SHEAR MK, WOODS SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. JAMA. 2000; 283:2529–2536.
29. BAYAZIT YA, GURSOY S, OZER E, KARAKURUM G, MADENCI E. Neurology manifestations of the fibromyalgia syndrome. J Neurol Sci 2002 Apr 15; 196(1-2): 77-80.
30. BECK AT, EMERY G. Anxiety disorders and phobias. A cognitive perspective. 1985. New York, Basic Book.
31. BEIGHTON PH, SOLOMON L, SOLKOLNE CL. Articular mobility in an African population. Ann Rheum Dis 1973 32:413-418.
32. BEIGHTON PH, DE PAEPE A, DANKS D y cols. International nosology of Heritable disorders of connective tissue, Berlín, 1986. Am J Med Genet 1988; 29:581-594.
33. BEIGHTON PH, GRAHAME R, BIRD HA. Hypermobility of joints. (2ª ed.). 1989. Ed. Springer Verlag, Berlín.
34. BEIGHTON P, GRAHAME R, BIRD H. Assesment of hypermobility. En hypermobility of joints. Third Edition. London: Springer-Verlag London limited 1999; 9-22.
35. BEIGHTON P, GRAHAME R, BIRD H. Clinical features of hypermobility. En hypermobility of joints. Third Edition. London: Springer-Verlag London limited 1999; 53-80.
36. BELLOMETTI S, GALZIGNA L. Function of the hypothalamic adrenal axis in patients with fibromyalgia syndrome undergoing mud-pack treatment. Int J Clin Pharmacol Res 1999; 19(1):27-33.

37. BENJAMIN J, BEN-ZION IZ, DANNON P, SCHREIBER S, MEIRI G, OFEK A, PALATNIK A. Lack of association between joint hyperlaxity and, I: panic disorder, and II: reactivity to carbon dioxide in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2001 Mar;16(2):189-192.
38. BENNETT RM (Ed.). *The clinical neurobiology of fibromyalgia and myofascial pain*. New York: The Haworth Medical Press, 2002.
39. BENNETT RM, CLARK SC, WALCZYK JA. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998; 104: 227 - 231.
40. BENNETT RM, COOK DM, CLARK SR, BURCKHARDT CS, CAMPBELL SM. Hypothalamic –pituitary –insulin –like growth factor –I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997; 24: 1384-1389.
41. BENNETT RM, KAMIN M, KARIN R, ROSENTHAL N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain. *Am J Med* 2003; 114: 537 – 545.
42. BENNETT RM. A raw vegetarian diet for patients with fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* 2002 Aug; 4(4): 284.
43. BERNARD AL, PRINCE A, EDSALL P. Quality of life issues for fibromyalgia patients. *Arthritis Care Res*. 2000 Feb; 13(1): 42 – 50.
44. BEZCHLIBNYK-BUTLER KZ, Jeffries JJ eds. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. Seventh revised edition. Toronto: Hogrefe and Huber; 1997.
45. BIASI G, MANCA S, MANGANELLI S, MARCOLONGO R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998; 18: 13 – 19.

46. BIRD HA, TRIBE CR, BACON PA. Joint hypermobility leading to osteoarthritis and chondrocalcinosis. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 203-211.
47. BIRD HA. Laxitud articular y de los tejidos (I). *Rheumatol Rev Rep* 1984; 4 (4):11-22.
48. BIRD HA, WALKER A, NEWTON J. A study of hyperlaxity in olimpic gymnasts. *Br J Rheumatol* 1987; 26 (suppl 2): 111-112.
49. BIRRELL FN, ADEBA-JO AO, HAZLEMAN BL, SILMAN AJ. High prevalence of joint laxity in West Africans. *Br J Rheumatol*. 1994 Jan;33(1):56-9.
50. BOBES J, BOUSOÑO M, GONZÁLEZ MP, SÁIZ P. Trastornos de ansiedad y trastornos depresivos en atención primaria. Barcelona: Masson, 2001.in alleviating panic attacks a meta-analysis. *Int J Psychopharmacol* 1995; 10: 45-90.
51. BOTELLA C, ROBERTS C, PEIRO G, RUVIRA P, BALLESTER R, ROMERO R. Tratamiento cognitivo de los ataques de pánico. Congreso de psicología de Barcelona. Hacia una Psicología del año 2000. Noviembre, 1990.
52. BOYER W. Serotonin uptake inhibitors are superior to imipramine and alprazolam in alleviating panic attacks: a meta-analysis. *International Clinical Psychopharmacology*. 1995; 10(1): 45-49.
53. BRAVO J. Importancia de la Hipermovilidad articular como causa frecuente de morbilidad, no sólo músculo-esquelética, sino también sistémica: criterios diagnósticos. *Reumatología* 2003; 19:33-38.
54. BRAVO JF, WOLFF C. Clinical study of hereditary disorders of connective tissues in a Chilean population: joint hypermobility syndrome and vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Arthritis Rheum*.2006 feb;54(2):515-23.
55. BRIDGES AJ, SMITH E, REID J. Joint hypermobility in adults referred to rheumatology clinics. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 793-796.

56. British Society of Rheumatology. Joint hypermobility. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 205-208.
57. BUCKELEW SP, CONWAY R, PARKER J, DEUSER WE, READ J, WITTY TE, et al. Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: a prospective trial. *Arthritis Care Res* 1998 Jun; 11(3): 196-209.
58. BULBENA A, DURÓ JC, MATEO A, PORTA M, VALLEJO J. Joint hypermobility síndrome and anxiety disorders. *Lancet* 1988; 2 :694.
59. BULBENA A, DURÓ JC, PORTA M, MARTÍN-SANTOS R, MATEO A, MOLINA L, VALLESCAR R, VALLEJO J: Anxiety disorder in the joint hypermobility syndrome. *Psychiatry Res* 1993; 46: 59-68.
60. BULBENA A, DURÓ JC, PORTA M, FAUS S, VALLESCAR R, MARTÍN-SANTOS R. Clinical assessment of hypermobility of joints: assembling criteria. *J Rheumatol* 1992; 19: 115-122.
61. BULBENA A, MARTÍN-SANTOS R, PORTA M y cols. Somatotype in panic patients. *Anxiety* 1996; 2:80-85.
62. BULBENA A, AGULLO A, PAILHEZ G, MARTIN SANTOS R, PORTA M, GUITAR J, GAGO J. Is joint hypermobility related to anxiety in a nonclinical population also? *Psychosomatics* 2004; 45(5):432-7.
63. BULBENA A, GAGO J, SPERRY L, BERGÉ D. The relationship between frequency and intensity of fears and a collagen condition. *Depress Anxiety* 2006; 23: 412-17.
64. BURCKHARDT CS, BJELLE A. Education programmes for fibromyalgia patients: description and evaluation. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 935-955.
65. BURCKHARDT CS, CLARK SR, BENNET RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991; 18: 728-733.

66. BURCKHARDT CS, MANNERKORPI K, HEDENBERG L, BJELLE AA. Randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *Rheumatol* 1994; 21: 714-720.
67. BUSKILA D, ABU-SHAKRA M, NEUMANN L, ODES L, SHNEIDER E, FLUSSER D, SUKENIK S. Balneotherapy for fibromyalgia at the Dead Sea. *Rheumatol Int* 2001 Apr; 20(3): 105-8.
68. BUSKILA D. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and myofascial pain syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 117 – 27.
69. BUSKILA D, SARZI-PUTTINI P, ABLIN JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics*. 2007; 8:67-74.
70. Canadian Psychiatric Association, Clinical Practice Guidelines. Management of Anxiety Disorders. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 2006.
71. CANTINI F, BELLANDI F, NICCOLO L, et al. Fluoxetine combined with cyclobenzaprine in the treatment of fibromyalgia. *Minerva Med* 1994; 85: 97 – 100.
72. CARDOSO AB, VASCONCELOS BC, OLIVEIRA DM. Comparative study of eminectomy and use of bone miniplate in the articular eminente for the treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)*. 2005.Jan-Feb;71(1):32-7. Epub 2006 Jan 2.
73. CARETTE S, BELL MJ, REYNOLDS WJ, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia: a randomized, doubleblind clinical trial. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 32 – 40.
74. CARETTE S, OAKSON G, GUIMONT C, STERIADE M. Sleep electroencephalography and the clinical response to amitriptyline in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1995 Sep; 38(9): 1211-7.

75. CARISSON C, RUNDGREN A. Hypermobility of joint in women alcoholics. *JJ Stud Alcohol*. 1980;41:78-81.
76. CARTER C, WILKINSON J. Persistent joint laxity and congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg* 1964; 46(b): 40-45.
77. CARUSO I, SARZI PUTTINI P, CAZZOLA M, AZZOLINI V. Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 1990; 18: 201 – 209.
78. CASSANO GB, PETRACCI A, PERUGY C et al. Clomipramine for panic disorder:I. The first 10 weeks of a long-term comparison with imipramine. *J Affect Disord* 1998; 14: 123-7.
79. CHENG JC, CHAN PS, HUI PW. Joint laxity in children. *J Pediatr Orthop*. 1991 Nov-Dec; 11(6):752-6.
80. CHILD A. Joint hypermobility syndrome: inherited disorder of collagen synthesis. *J Rheumatol* 1986. Apr; 13(2):239-43.
81. CITERA G, ARIAS MA, MALDONADO –COCCO JA, LARAZO MA et al. The effects of melatonina in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000; 19 (1): 9-13.
82. CLARK DM, SALKOVSKIS P. Cognitive model of panic: a comparative outcome study. Ponencia presentada en la International Conference on Panic Disorders. 1990. Gothenburg, Sweden.
83. COHEN H, NEUMANN L, ALHOSSHLE A, KOTLER M, ABU –SHAKRA M, BUSKILA D. Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001; 28 (3): 581 – 589.

84. COHEN H, NEUMANN L, SHORE M, AMIR M, CASSUTO Y, BUSKILA D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 217 – 227.
85. COLBERT AP, MARKOV MS, BANERJI M, ET AL. Magnetic mattress pad use in patients with fibromyalgia: a randomized double-blind pilot study. *J Back Musculoskeletal Rehabilitation*. 1999; 13: 19-31.
86. COTTRAUX J, NOTE ID, CUNGI C, LEGERON P, HEIM F, CHEINWEISS L, et al. A controlled study of cognitive behavior therapy with buspirone or placebo in panic disorder with agoraphobia. *British Journal Psychiatric*. 1995; 167:635-641.
87. CRASKE MG, GOLINELLI D, STEIN MB, ROY-BYRNE P, BYSTRITSKY A, SHERBOURNE C. Does the addition of cognitive behavioural therapy improve panic disorder treatment outcome relative to medication alone in the primary-care setting? *Psychological Medicine*. 2005; 35(11): 1645-54.
88. CRIPPA JA, ZUARDI AW. Duloxetine in the treatment of panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006. Oct,9(5):633-4. Epub 2005. Nov 17.
89. CROFFORD L, RUSSELL IJ, MEASE P, et al. Pregabalin improves pain associated with fibromyalgia syndrome in a multicenter, randomized, placebocontrolled monotherapy trial [abstract]. *Arthritis Rheum* 2002; 46: S613.
90. DAVIDSON JRT. Use of benzodiazepines in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 supl 2: 26-31.
91. DE BEURS E, VAN BALCOM JLM, LANGE A, KOELE P, VAN DYCK R. Treatment of panic disorder with agoraphobia: comparison of fluvoxamine, placebo and psychological panic management combined with exposure and exposure in vivo alone. *Am J Psychiatry* 1995; 152, 683-691.

92. DE COSTER PJ, VAN DEN BERGHE LI, MARTENS LC. Generalized joint hypermobility and temporomandibular disorders: inherited connective tissue disease as a model with maximum expression. *J Orofac Pain*. 2005. Winter; 19(1):47-57.
93. DE VOS M, NUYTINCK L, VERELLEN C, DE PAEPE A. Preterm premature rupture of membranes in a patient with the hypermobility type of the Ehlers-Danlos syndrome. A case report. *Fetal Diagn Ther*. 1999 Jul-Aug; 14(4): 244-7.
94. DEMITRACK MA, CROFFORD LJ. Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue. *Ann N Y Academy of Sciences* 1998; 840: 684– 697.
95. DURÓ JC. Laxitud articular. Aspectos clínicos y psicopatológicos (tesis). Barcelona: Universidad de Barcelona, 1990.
96. DURÓ JC, VEGA E. Prevalence of articular hypermobility in schoolchildren: a one-district study in Barcelona. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Oct; 39(10):1153.
97. DWIGHT MM, ARNOLD LM, O'BRIEN H et al. An open clinical trial of venlafaxina treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 1998; 39: 14 – 17.
98. EICHOLZER M, LUTHY J, MOSER U, STAHELIN HB, GUTZWILLER F. Safety aspects of folic acid for the general population. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 2002 Jan 9; 91 (1-2): 7-16.
99. EL-GARF AK, MAHMOUD GA, MAHGOUB EH. Hypermobility among Egyptian children: prevalence and features. *J Rheumatol*. 1998 May;25(5):1003-5.
100. EL O, AKCALI O, KOSAY C, KANER B, ARSLAN Y, SAGOL E, SOYLEV S, IYIDOGAN D, CINAR N, PEKER O. Flexible flatfoot and related factors in primary school children: a report of a screening study. *Rheumatol Int*. 2006; Mayo 3.
101. ELLIS, F.E.; BUNDICK, WR. Cutaneous elasticity and hyperelasticity. *Arch derm*,.1956; 74, 22.

102. ENGELBERT RH, BANK RA, SAKKER RJ, HELDERS PJ, BERMER FA, VITERWAAL C. Pediatric generalized joint hypermobility with and without musculoskeletal complaints: A localized or systemic disorders pediatrics. 2003; 3(3): 248-54.
103. EVICK D, KIZILAY B, GOKCEN E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 2002 Jun;22(2):56-9.
104. FERGUSON JM, KHAN A, MANGANO R, ENTSUAH R, TZANIS E. Relapse prevention of panic disorder in adult outpatient responders to treatment with venlafaxine extended release. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2007; 68(1):58-68.
105. FERRACCIOLI G, GHIRELLI L, SCITA F, NOLLI M, MOZZAN M, FONTANA S, SCORSONELLI M, TRIDENTE A, DE RISIO C. EMG-biofeedback training in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1987 Aug; 14 (4): 820 – 5.
106. FIGUEROA, G. Anxiety disorder and Freud's disease. *Rev Med Child*. 1997, Mar, 127 (3): 363-70. Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Valparaíso, Chile.
107. FISEKOVIC S, LOGA-ZEC S. Sertraline and alprazolam in the treatment of panic disorder. *Bosn J Basic Med Sci*. 2005; 5(2):78-81.
108. FITZCHARLES MA, ESDAILE JM. Hypermobility in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1996; 23: 1462.
109. FITZCHARLES MA, BOULOS P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. *Rheumatology* 2003 Feb; 42 (2): 263 – 7.
110. FLANDERS DUMBAR J. Diagnóstico y tratamiento psicossomático José Janés. Buenos Aires, 1950.
111. FLINT AJ, GAGNON N. Diagnosis and management of panic disorder in older patient. *Drugs Aging*. 2003;20(12):881-91.

112. FURUKAWA TA, WATANABE N, CHURCHILL R. Psicoterapia combinada más antidepresivos para el trastorno por pánico con o sin agorafobia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
113. GAGO J. Estudio de prevalencia y de la asociación entre laxitud articular y trastornos por ansiedad en población general rural. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 1992.
114. GALEOTTI N, GHELARDINI C, ZOPPI M, DEL BENE E, RAIMONDI L, BENEFORTI E, BARTOLINI A. A reduced functionality of Gi Proteins as a posible cause of fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001; 28 (10): 2298 – 2304.
115. GARCÍA-CAMPAYO J, SANZ-CARRILLO C, PÉREZ-ECHEVERRÍA MJ, CAMPOS R, LOBO A. Screening of somatization disorder: validation of the Spanish version of the Othmer and deSouza test. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1996; 94: 411-415.
116. GARCÍA-CAMPAYO J, CAMPOS R, MARCOS G, PÉREZ-ECHEVERRÍA MJ, LOBO A, GMPPZ. Somatisation in primary care in Spain. II. Differences between somatisers and psychologisers. *British Journal of Psychiatry* 1996; 168: 348-353.
117. GARCÍA-CAMPAYO J, LOBO A, PÉREZ-ECHEVERRÍA MJ, CAMPOS R. Three forms of somatization presenting in primary care settings in Spain. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1998; 186: 554-560.
118. GARCÍA CAMPAYO J, LARRUBIA J, LOBO A, PÉREZ-ECHEVERRÍA MJ, CAMPOS R, GMPPZ. Attribution in somatisers: stability and relationship to outcome at 1-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1997; 95: 433-438.

119. GARCIA CAMPAYO J, SALVANÉS R, ÁLAMO C. Avances en trastornos somatomorfos. Madrid: Editorial Panamericana 2002.
120. GARCÍA CAMPAYO J. Ansiedad: epidemiología, definición y clasificación de los distintos trastornos de ansiedad. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico diferencial. FMC. Curso 2004;12 (0)11-20.
121. GARCÍA CAMPAYO J, ARNAL P, MARQUÉS H, et al., Intervención psicoeducativa en pacientes con fibromialgia: efectividad y diferencias entre intervención individual y grupal. Cuadernos de Medicina Psicosomática 2005; 73:32-41.
122. GARCIA CAMPAYO J, PASCUAL A. Aprender a vivir con fibromialgia. Barcelona: Edika Med, 2006.
123. GAZIT Y, NAHIR AM, GRAHAME R, JACOB G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. Am J Med. 2003; 115(1):33-40.
124. GEDALIA A, PERSON DA, BREWER EJ JR, GIANNINI EH. Hypermobility of the joints in juvenile episodic arthritis/arthritis. J Pediatr. 1985 Dec;107(6):873-6.
125. GEDALIA A, PRESS J. Articular symptoms in hypermobile schoolchildren: a prospective study. J Pediatr. 1991Dec ; 119(6):944-6.
126. GEDALIA A, PRESS J, KLEIN M, BUSKILA D. Joint hypermobility and fibromyalgia in schoolchildren. Ann Rheum Dis 1993; 52: 494-6.
127. GEDALIA A, BREWER EJ Jr. Joint hypermobility in pediatric practice- a review. J Rheumatol 1993; 20: 371-374.
128. GEENEN R, JACOBS JW, BIJLSMA JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am 2002 May; 28(2): 389-404.

129. GENDREAU RM, MEASE PJ, RAO SR, KRANZLER JD, CLAUW DJ. Minacipran: a potential new treatment of fibromyalgia [abstract]. *Arthritis Rheum* 2003; 48: S616.
130. GERACIOTY TD. Venlafaxine treatment of panic disorder: A case series. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 408-410.
131. GIBSON SJ, GRANGES G, LITTLEJOHN GO, HELME. Increased thermal pain sensitivity in patients with fibromyalgia syndrome. In: Bromm B, Desmedt JE, editors. *Pain and the brain*. New York, NY: Raven Press; 1995. p. 401–11.
132. GOLDENBERG D, MAYSKIY M, MOSSEY CJ, RUTHAZER R, SCHMID CA. Randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1852 – 1859.
133. GOLDENBERG D, SMITH N. Fibromyalgia, rheumatologists, and the medical literature: a shaky alliance. *J Rheumatol* 2003; 30: 151 – 153.
134. GOLDENBERG DL, BURCKHARDT C, CROFFORD L. Management of Fibromyalgia Syndrome. *JAMA* 2004; 292 (19): 2388 – 1395.
135. GOLDENBERG DL, FELSON DT, DINERMAN HA. Randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1371-1377.
136. GOLDENBERG DL, KAPLAN KH, NADEAU MG, BRODEUR C, SMITH S, SCHMID CH. A controlled study of a stress –reduction, cognitive behavioural treatment program in fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain* 1994; 2: 53-66
137. GOLDENBERG DL. Office management of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002 May; 28(2): 437-446.
138. GOODWIN RD. The prevalence of panic attacks in the United States: 1980 to 1995. *J Clin Epidemiol*. 2003 Sep;56(9):914-6.

139. GOOSSENS ME, RUTTEN –VAN MOLKEN MP, LEIDL RM, BOS SG et al. Cognitive –educational treatment of fibromyalgia: a randomized clinical trial. Clinical effects. Economic evaluation. *J Rheumatol* 1996; 23 (7): 1246-54.
140. GORDIS L. *Epidemiology*. Philadelphia: Saunders, 1996.
141. GOWERS WR. Lumbago: its lessons and analogues. *Br Med J* 1904; 1: 117 – 21.
142. GRAHAME R. Joint hypermobility- asset or liability. *Ann Rheum Dis* 1972;31: 109-11.
143. GRAHAME R, EDWARDS JC, PITCHER D, GABELL A, HARVEY WA. A clinical and echocardiographic study of patients with the hypermobility syndrome. *Rheumatic Diseases* 1981; 40: 541-546.
144. GRAHAME R. Clinical comundrun: how often, when and how does joint hypermobility lead to osteo arthritis?. *Br J rheumatol*. 1989; 28:320.
145. GRAHAME R. The hipermobility Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:199-200.
146. GRAHAME R. Hypermobility Syndrome. In *Rheumatology*. Second Edition. Edited by: Kipplel jh and Dieppe PA. Vol II. London: Mosby; 1997:51.1-6.
147. GRAHAME R. Joint hypermobility and genetic collagen disorders: are they related? *Arch Dis Child*. February 1999; 80: 188-191.
148. GRAHAME R. Brighton Diagnosis Criteria for the Benign Joint Hypermobility Síndrome. *Br J Rheumatol* 2000; 27: 1777-79.
149. GRAHAME R. Pain, distress and joint hyperlaxity. *Joint Bone Spine*. 2000; 67: 157-63.
150. GRAHAME R. Time to take hypermobility seriously. *Rheumatology* 2001; 40:485-87.
151. GRATACÒS M, NADAL M, MARTÍN-SANTOS R, PUJANA MA, GAGO J, PERAL B, ARMENGOL L, PONSA I, MIRÓ R, BULBENA A, ESTIVILL X. A

- polymorphic genomic duplication on human chromosome 15 is a susceptibility factor for panic and phobic disorders. *Cell*.2001 Aug 10; 106(3):367-79.
152. GULBAHAR S, SAHIN E, BAYDAR M, BIRCAN C, KIZIL R, MANISALI M, AKALIN E, PEKER O. Hypermobility síndrome increase the risk for low bone mass. *Clin Rheumatol*. 2005. Nov 26; 1-4.
153. GULPEK D, BAYRAKTAR E, AKBAY SP, CAPACI K, KAYIKCIOGLU M, ALIYEV E, SOYDAS C. Joint hypermobility síndrome and mitral valve prolapse in panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Sep; 28(6): 969-73.
154. GULSUN M, YILMAZ MB, PINAR M, TONBUL M, CELIK C, OZDEMIR B, DUMLU K, ERBAS M. Thorax deformity, joint hypermobility, and anxiety disorders. *SAUDI MED J*. 2007 Dec; 28(12):1840-4.
155. SAUDI MED J. 2007 Dec; 28(12):1840-4.
156. GUMA M, OLIVÉ A, KOLGADO S, CASADO E, ROCA J, FORCADA J, DURÓ JC Y TENA X. Una estimación de la laxitud articular en la consulta externa. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28:298-300.
157. GURSOY S, ERDAL E, HERKEN H, MADENCI E, ALAAEHIRLI B, ERDAL N. Significance of catechol-Omethyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2003; 23: 104-107.
158. GURSOY S, ERDAL E, HERKEN H, MADENCI E, ALASEHIRLI B. Association of
159. T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2001; 21: 58-61.
160. HAKIM AJ, GRAHAME R. Un cuestionario sencillo para detectar la hiperlaxitud. Un adjunto a la evaluación de los pacientes con dolor musculoesquelético difuso. *Int J Clin Pract* 2003; 57(3): 163-166.

161. HALES RE, HILTY DA, WISE M. Treatment algorithm for the management of Anxiety in Primary Care Practice. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 supl 3: 76-80.
162. HARRISON. *Principios de Medicina Interna*. Ed 14^a 1998. Enfermedades hereditarias del tejido conectivo. 348: 2483-2497.
163. HAYWARD C, KILLEN JD, TAYLOR CB. The relationship between agoraphobia symptoms and panic disorder in a non-clinical sample of adolescents. *Psychol Med*. 2003 May; 33(4):733-8.
164. HENCH PK. Noarticular rheumatism. 22nd Rheumatism review. Review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum* 1976; 19 (Supl): 1081 – 9.
165. HOPPER JL, JUDD FK, DERRICK PL, BURROWS GD. A family study of panic disorder. *Genet Epidemiol*. 1987;4(1):33-41.
166. HUBBARD TJ, HERTEL J. Mechanical contributions to chronic lateral ankle instability. *Sports Med*. 2006; 36(3): 263-77.
167. HUDSON N, STARR MR, ESDAILE JM, FITZCHARLES MA. Diagnostic associations with hypermobility in rheumatology patients. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 1157-1161.
168. HUDSON N, FITZCHARLES MA, COHEN M, STARR MR, ESDAILE JM. The association of soft tissue rheumatism and hypermobility. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 382-6.
169. JEFFERSON JW. Use of antidepressants in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 supl 2: 20-25.
170. JENTOFT ES, KVALVIK AG, MENGSHOEL AM. Effects of pool –based aerobic exercise on women with fibromyalgia/chronic widespread muscle pain. *Arthritis Rheum* 2001; 45 (1): 42-7.

171. JESSEE EF, OWN DS, SAGAR KB. The benign hypermobile joint syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1053-6.
172. JHA S, ARUNKALAIVANAN AS, SITUNAYAKE RD. Prevalence of incontinence in women with benign joint hypermobility syndrome. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007 Jan; 18(1):61-4. Epub 2006 Mar 31.
173. JOHNSTON M, POLLARD B, HENNESSEY P. Construct validation of the hospital anxiety and depression scale with clinical populations. *J Psychosom Res* 2000; 48 (6): 579 – 84.
174. KARAASLAN Y, HAZNEDAROGLU S, OZTURK M. Joint hypermobility and primary fibromyalgia: a clinical enigma. *J Rheumatol* 2000; 27: 1774-6.
175. KATSCHNIG H, AMERING M. The long-term course of panic disorder and its predictors. *J Clin Psychopharmacol.* 1998 Dec;18(6 Suppl 2):6S-11S.
176. KEEL PJ, BODOKY C, GERHARD U, MULLER W. Comparison of integrated group therapy and group relaxation training for fibromyalgia. *Clin J Pain* 1998; 14(3): 232-8.
177. KEER R, GRAHAME R. *Hypermobility syndrome: Recognition and Management for physiotherapists.* Edited by Butterworth and Heinemann 2003.
178. KELLY D. Phenelzine in phobic states. *Proc R Soc Med.* 1973; 66: 949-50.
179. KENDLER KS, GARDNER CO, PRESCOTT CA. Panic syndroms in a population-based sample of male and female twins. *Psychol Med.* 2001 Aug;31(6):989-1000.
180. KHOKHLOV AM, DOBOVA MN, GLADKIKH SP, KONSTANTINOVA IE. Role of electrolytes in the pathogenesis of arterial spasm and muscle cramps in varicose veins of the lower limbs. *Khirurgiia (Mosk).* 1989 Sep; (9): 88-92.

181. KHOSTANTEEN I, TUNKS ER, GOLDSMITH CH, ENNIS J. Fibromyalgia: can one distinguish it from simulation? An observer-blind controlled study. *J Rheumatol* 2000 Nov; 27(11): 2671 – 6.
182. KIRK JH, ANSELL B, BYWATERS EGL. The hypermobility Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1967; 26:419-425.
183. KLEIN DF. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacologia* 1964; 5: 397-408.
184. KLOSKO JS, BARLOW DH, TASSINARI R, CERNY JA. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1990; 58(1): 77-84.
185. KNOFF WF. A history of the concept of neurosis, with a memoir of William Cullen. *Am J Psychiatry*. 1970. Jul; 127(1): 80-4.
186. KRANZLER JD, GENDREAU JF, RAO SG. Psychopharmacology of fibromyalgia: a drug development perspective. *Psychopharmacol Bull* 2002; 36: 165 – 213. 88:1710-12.
187. KRAUS VB, LI YJ, MARTIN ER, JORDAN JM, RENER JB, DOHERTY M et al. Articular hypermobility is a protective factor for hand osteo arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7): 2178-83.
188. KUMAR S, OAKLEY-BROWNE M. Panic disorder [actualizada en mayo de 2006; acceso 17 de junio de 2007]; *BMJ Clinical Evidence* (base de datos en Internet). London: British Medical Journal; 2006
189. LARSSON LG, BAUM J, MUDHOLKAR GS. Hypermobility prevalence and features in a Swedish population arthritis *Rheum*. 1987; 30: 1426-30.
190. LARSSON LG, BAUM J, MUDHOLKAR GS, KOLLIA GD. Benefits and disadvantages of joint hypermobility among musicians. *N Engl J Med* 1993; 329:1079-82.

191. Lautenschlager J, Seglias J, Bruckle W, Muller W. Comparisons of spontaneous pain and tenderness in patients with primary fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 1993; 10: 168–73.
192. LEWKONIA RM. The biology and clinical consequences of articular hypermobility. *J rheumatol* 1993; 20:220-223.
193. LEY R. Agoraphobia, the panic attack and the hyperventilation síndrome. *Behavioral research therapy*. 1995; 23: 79-81.
194. LIENCE E. Laxitud articular. En: Moleres ferrandis R (ed): *Reumatología* tomo II. 1987. Valencia: Ediciones Cea.
195. LISTER RE. An open, pilot study to evaluate the potential benefits of coenzyme Q10 combined with Ginkgo biloba extract in fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 2002 Mar –Apr; 30(2): 195 – 9.
196. LOBO A, GARCÍA-CAMPAYO J, CAMPOS R, MARCOS G, PÉREZ-ECHEVERRÍA MJ, GMPPZ. Somatisation in primary care in Spain. I. Estimates of prevalence and clinical characteristics. *British Journal of Psychiatry* 1996; 168: 344-348.
197. LOBO A, CAMPOS R, GARCÍA-CAMPAYO J, MONTON C, PÉREZ-ECHEVERRÍA MJ, SÁNCHEZ CALAVERA A, CARRERAS S. *Los trastornos de ansiedad en atención primaria*. Madrid: Emisa, 1997.
198. LOBO A, CAMPOS R, PÉREZ-ECHEVERRÍA MJ, IZUZQUIZA J, GARCÍA-CAMPAYO J, SAZ P, MARCOS G. A new interview for the multiaxial assessment of psychiatric morbidity in medical settings. *Psychological Medicine* 1993; 23: 505-510.
199. LURIE M, CAIDAHL K, JOHANSSON G, BAJE B. Respiratory function in chronic primary fibromyalgia. *Scand J Rehab Med* 1990; 22: 151 – 15.

200. LUM LC. The syndrome of habitual chronic hyperventilation. En O.W.Hill (ed): Modern trends in psychosomatic medicine.1976. Vol 3. London.
201. MALLIK AK, FERELL WR, Mc DONALD AG, STURROCK RD. Impaired proprioceptive acuity at the proximal interphalangeal joint in patients with the hypermobility syndrome. Br j Rheumatol 1994; 33: 631-7.
202. MANNING J, KORDA A, BENNES C, SOLOMON M. The association of obstructive defecation, lower urinary tract dysfunction and the benign joint hypermobility syndrome: a case-control study Int urogynecol J. 2003; 14(2): 128-32.
203. MARCHESI C, CANTONI A, FONTC2 S, GIANNELLI MR, MAGGINI C. The effect of pharmacotherapy on personality disorders in panic disorder: a one year naturalistic study. J Affect Disord. 2005; 89(1-3):189-94.
204. MARTIN-SANTOS R. Trastorno por Ansiedad y laxitud articular: más allá de la coincidencia. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 1993.
205. MARTÍN-SANTOS R, BULBENA A, PORTA M, GAGO J, MOLINA L,DURÓ JC:Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. Am J Psychiatry 1998; 155:1578-1583.
206. MARTIN-SANTOS R, SANGORRIN J, BULBENA A. Tratamiento de los trastornos de ansiedad. Medicine 1996; 7: 39-46.
207. MARKS IM, SWINSON RP, BASAGLU M,KUCH K, NASHIRVANI H, O’SULLIVAN G, et al. Alprazolam and exposure alone and combined in panic disorder with agoraphobia: A controlled Study in London and Toronto. British Journal Psychiatry. 1993; 162:776-787.
208. MASI AT, WHITE KP, PILCHER JJ. Semin Arthritis Rheum 2002; 32: 71 – 93.
209. MATHET F, MARTIN-GUEHL C, MAURICE-TISON S, BOUVARD MP. Prevalence of depressive disorders in children and adolescents attending primary care.

- A survey with the Aquitaine Sentinelle Network. *Encephale*. 2003 Sep-Oct;29(5):391-400.
210. MCCAIN GA, BELL DA, MAI F, HALLIDAY PD. A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of the primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1135 – 1141.
211. Medicamentos autorizados en España (uso humano). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS; 2007.
212. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Press releases updated product information for Efexor (venlafaxine). 2007 [acceso 29 de octubre de 2007].
213. MENÉNDEZ ALEJO FM, MARTINEZ RODRÍGUEZ V, MEDEROS OVIEDO A. La hipermovilidad articular en consulta de reumatología. *Rev Cub de Reumatología* 1999; 1(1): 32-35.
214. MENENDEZ F, MENENDEZ I , RODRÍGUEZ M. Hiperlaxitud e hipermovilidad articular en adolescentes. *Revista mexicana de Pediatría*. Vol 61 nº4 Lul-Agos. 1994, pp 188-191.
215. MEYER BB, LEMLEY KJ. Utilizing exercise to affect the symptomology of fibromyalgia: a pilot study. *Med Sci Sports Exerc* 2000 Oct; 32(10): 1691 -7.
216. MICHELSON LK, MARCHIONE K. Behavioral, cognitive and pharmacological treatments of panic disorder with agoraphobia: critique and synthesis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1991; 59(1): 100-114.
217. MILLER LJ, KUBES KL. Serotonergic agents in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Ann Pharmacother* 2002 Apr; 36(4): 707 – 12.
218. MILROD B, BUSCH F. Long-term outcome of panic disorder treatment: a review of the Literature. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1996; 184(12): 723-730.

219. MISHRA MB, RYAN P, ATKINSON P, TAYLOR H, BELL J, CALVER D, FOGELMAN I, CHILD A, JACKSON G, CHAMBERS JB, GRAHAME R. Extra-articular features of benign joint hypermobility syndrome. *Br J Rheumatol*. 1996 Sep; 35(9): 861-6.
220. MODIGH L, WESTBERG P, ERIKSSON E. Superiority of clomipramine over imipramine in the treatment of panic disorder: a placebo –controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 51:53-8.
221. MOGREN IM, POHJANEN AI. Low back pain and pelvic pain during pregnancy: prevalence and risk factors. *Spine*. 2005 Apr 15; 30(8): 983-91.
222. MOH Clinical Practice Guidelines 7. Anxiety Disorders. Singapore: Ministry of Health, 2003.
223. MOLDOFSKY H, LUE FA, MOUSLY C et al. The effect of Zolpidem in patients with fibromyalgia: a dose ranging, double blind, placebo controlled, modified crossover study. *J Rheumatol* 1996; 23 (3): 529 – 33.
224. MONTERDE S, SALVAT I, MONTULL S, FERNÁNDEZ –BALLART J. Validación de la versión española del Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31(9): 507 – 13.
225. MUELLER HH, DONALDSON CC, NELSON DV, LAYMAN M. Treatment of fibromyalgia incorporating EEG-Driven stimulation: a clinical outcomes study. *J Clin Psychol* 2001 Jul; 57(7): 933 – 52.
226. MURRAY KJ, WOO P. Benign Joint Hypermobility in childhood *Rheumatology*. 2001; 40: 489-491.
227. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical Guideline 22 (amended). Anxiety: management of anxiety (panic disorder, with or without

- agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007.
228. NEERINCKX E, VAN HOUDENHOVE B, LYSSENS R, VERTOMMEN H. What happens to the Fibromyalgia Concept? *Clin Rheumatol* 2000; 19: 1 – 5.
229. NERETIN VIA, KIR'IAKOV VA, GUSEVA AR, LAGUTINA TS. Síndrome of excessive growth of the cutaneous integument in spinal cord hernias. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1986;86(11):1652-4.
230. NICASSIO PM, RADOJEVIC V, WEISMAN MH, et al. A comparison of behavioral and educational interventions for fibromyalgia. *JRheumatol* 1997; 24: 2000 – 2007.
231. NICOLODI M, SICUTERI F. Fibromyalgia and migraine, two faces of the same mechanism. Serotonin as the common clue for pathogenesis and therapy. *Adv Exp Med Biol* 1996; 398: 373 – 9.
232. NIJS J, AERTS A, DE MEIRLEIR K. Generalized joint hypermobility is more common in chronic fatigue syndrome than in healthy control subjects. *J Manipulative Physiol Ther*. 2006 Jan; 29(1): 32-9.
233. NORREGAARD J, VOLKMANN H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995; 61(3): 445 – 9.
234. NORTON, G.R.; DORWARD, J. y COX, B.J. (1986). Factors associated with panic attacks in nonclinical subjects. *Behavior therapy*, 17, 239-252.
235. OEHRBERG S, CHRISTEANSSEN PE, BEHNKE K, BORUP AL, SEVERIN B, SOEGAARD J et al. Paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized double-blind, placebo controlled study. *Br J Psychiatry* 1995; 167: 374-379.

236. OFFENBAECHER M, BONDY B, DEJONGE S, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2482-2488.
237. OFLUOGLU D, GUNDUZ OH, KUL-PANZA E, GUVEN Z. Hypermobility in women with fibromyalgia síndrome. *Clin Rheumatol*. 2006 May; 25(3): 291-3. Epub 2005 Oct 16.
238. OKIFUJI A, TURK D, SHERMAN J. Fibromyalgia Syndrome. Why aren't all patients depressed? *J Rheumatol* 2000; 27: 212 – 219.
239. ONDRASIK M, RYBAR I, RUS V, BOSAK A. Joint hypermobility in mitral valve prolapse patients. *Clin Rheumatol* 1988; 7(1): 69-73.
240. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) (1977) Novena revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. (CIE-9) OMS, Madrid.
241. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) (1992) Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. (CIE-10) OMS, Madrid.
242. PALAO VIDAL D, MÁRQUEZ ROWE M, JÓDAR ORTEGA I. Guía psiquiátrica en Atención Primaria. SmithKline Beecham; 1996.
243. PANS A, ALBERT A. Joint mobility in adult patients with groin hernias. *Hernia*. 2003. Mar 7 (1): 21-4. Epub 2003 Jan 24.
244. PAPP LA, SINNA SS, MARTINEZ JM, COPIAN JD, AMCHIN J, GORMAN JM. Low-dose venlafaxine treatment in panic disorder. *Psychopharmacol Bull*. 1998; 34(2): 207-9.
245. PASCUAL LÓPEZ A, ALDA DÍEZ M, GARCÍA CAMPAYO J. Abordaje psicosocial en enfermedades con dolor crónico: el ejemplo de la fibromialgia. En: *Relación y Comunicación (ampliación)*. Editorial Difusión Avances de Enfermería. Madrid. 2002.

246. PASCUAL LÓPEZ A, GARCÍA CAMPAYO J, LOU S, IBÁÑEZ JA. Evaluación psicométrica en fibromialgia. Cuadernos de Medicina Psicosomática y Psiquiatría de Enlace 2004; 71 – 72: 13 – 21.
247. PERNA G, CALDIROLA D, ARANCIO C, BELLODI L. Panic attacks: a twin study. Psychiatry res. 1997 Jan 15;66(1):69-71.
248. PETZKE F, CLAW DJ, AMBROSE K, KHINE A, GRACELY RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: pain effects of stimulus type and mode of presentation. 2003; 105: 403 – 413.
249. PITCHER D, GRAHAME R. Mitral valve prolapse and joint hypermobility: evidence for a systemic connective tissue abnormality ? Ann Rheum Dis 1982; 41: 352-354.
250. POLLACK MH, OTTO MW, KASPI SP, HAMMERNESS PG, ROSSENBAUM JF. Cognitive behavioural therapy for treatment refractory panic disorder. Journal of Clinical Psychiatry 1994 ; 55 (5):200-5.
251. POLLACK MH, WORTHINGTON JJ, OTTO MW et al. Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. Psychopharmacol Bull. 1996; 32: 667-70.
252. POLLACK MH, LEPOLA U, KOPONEN H, SIMON NM, WORTHINGTON JJ, EMILIEN G, TZANIS E, SALINAS E, WHITAKER T, GAO B. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. Depress Anxiety. 2007; 24(1):1-14.
253. PRIOLLET P, BOISSEAU MR. Drugs for veno-lymphatic insufficiency. Rev Prat 2000; Jun 1; 50(11):1195-8.
254. PUTTICK M. Evaluation of the patient with pain all over. CMAJ 2001; 164 (2): 223 – 227.

255. PUTTINI PS, CARUSO I. Primary fibromyalgia syndrome and 5-hydroxy-L-tryptophan: a 90-day open study. *J Int Med Res* 1992; 20: 182 – 189.
256. QVINDESLAND A, JÓNSSON H. Articular hypermobility in Icelandic 12-year-olds. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Oct; 38(10):1014-6.
257. RACHMAN S. Panic and their consequences: a review. In S. Rachman and JD Maser (Comps). *Panic: Psychological Perspectives*. Lawrence Erlbaum Associates.
258. RAPPE R. The alleviation of panic attacks in the case of panic disorder. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. 1985; 16: 63-65.
259. REED V, WITTCHEN HU. DSM-IV panic attacks and panic disorder in a community sample of adolescents and young adults: how specific are panic attacks?. *J psychiatr Res*. 1998 Nov-Dec;32(6):335-45.
260. RICKELS K, POLLACK MH, SHEEHAN DV, HASKINS JT. Efficacy of extended-release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(6): 968-74.
261. RIVERA J, GONZÁLEZ T. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: a validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22 (5): 554 – 60.
262. RIVERA J. Controversias en el diagnóstico de la fibromialgia. *Rev Esp Reumatol* 2004; 31(9): 501 – 6.
263. RIVERA REDONDO J, MORATALLA JUSTO C, VALDEPEÑAS MORALEDA F, GARCÍA VELAYOS Y, OSÉS PUCHE JJ, RUIZ ZUBERO J, GONZÁLEZ HERNÁNDEZ T, CARMONA ORTELLS L, VALLEJO PAREJA MA. Long –term efficacy of the therapy in patients with fibromyalgia: a physical exercise –based program and a cognitive –behavioral approach. *Arthritis Rheum* 2004; 51 (2): 184 – 192.

264. ROCA,E. Cómo superar el pánico. Programa de autoayuda. (2001).
265. ROOKS DS, SILVERMAN CB, KANTROWITZ FG. The effects of progressive strength training and aerobic exercise on muscle strength and cardiovascular fitness in women with fibromyalgia: a pilot study. *Arthritis Rheum* 2002 Feb; 47(1): 22 – 8.
266. ROTÉS-QUEROL J, ARGANY A. La laxitud articular como factor de alteraciones del aparato locomotor. *Rev Esp Reuma Enf Osteo-Articulares* 1957; 1:59-62.
267. ROTÉS-QUEROL J. Reumatología clínica. Espaxs. Barcelona. 1983.Vol II, Pp.525-527.
268. ROWE PC, BOU HOLAIGAH I, KAN JS, CALKINS H. Is neurally mediated hypotension an unrecognised cause of chronic fatigue? *Lancet* 1995; 345: 623 – 4.
269. ROY-BYRNE PP, CRASKE MG, STEIN MB. SULLIVAN G, BYSTRITSKY A, KATON W, GOLINELLI D, SHERBOURNE CD. A Randomized Effectiveness Trial of Cognitive-Behavioral Therapy and Medication for Primary Care Panic Disorder. *Arch General Psychiatry*. 2005; 62(3):290-298.
270. RUSSEK LN. Examination and treatment of patient with hypermobility syndrome. *Phys Ther*. 2000. Apr, 80(4): 386-98.
271. RUSSELL IJ, FLETCHER EM, MICHALEK JE et al. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo –controlled study. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 552 – 60.
272. RUSSELL IJ. The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002 May; 28(2): 329 – 42.
273. RUSSELL J, KAMIN M, BENNET RM, et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000; 6: 250 – 257.

274. SÁIZ RUIZ J, IBÁÑEZ CUADRADO A, MONTES RODRÍGUEZ JM. Trastorno de angustia. Crisis de pánico y agorafobia en atención primaria. Barcelona: MASSON S.A.; 2001.
275. SANDIN B, CHOROT P. trastornos de pánico: consideraciones sobre su naturaleza, etiología y tratamiento. En G. Buela-Casal y V.E. Caballo (eds.): Manual de Psicología Clínica Aplicada.1991. Madrid: S° XXI.
276. SANSONE RA, LEVENGOOD JV, SELBOM M. Psychological aspects of fibromyalgia: research vs. clinical impressions. *J Psychosom Res* 2004; 56: 185 – 188.
277. SANTOS-OCAMPO AS, HOFFMAN GS. Aneurysms and hypermobility in a 45-year-old woman. *Cleve Clin J Med*. 1999 Jul-Aug; 66(7): 426-33.
278. SANZ-CARRILLO C, GARCÍA-CAMPAYO J, RUBIO A, SANTED MA, MONTORO M. Validation of the Spanish version of the Perceived Stress Questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research*, 2002 Mar; 52(3):167-72.
279. SARTORIUS N, USTUN TB, LECRUBIER Y, WITTCHEN HU. Depresión comorbid with anxiety: results from the WHO study on psychological disorders in primary care. *Br J Psychiatry* 1996;30(Suppl):38-43.
280. SAYAR K, AKSU G, AK I, TOSUM M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1561 – 1565.
281. SCHATZBERG AF, COLE JO, DEBATTISTA C, eds. Manual of clinical psychopharmacology. Third edition. Washington: American Psychiatric Press; 1997.
282. SCHNEIDER T, FINK B, STRAUSS JM, RUTHER W, SCHULITZ KP. Critical assessment of indications for arthroscopic lateral release and medial tightening of the knee joint. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*.1996. May-Jun; 134(3): 238-45.
283. SCHWEIZER E, POHL R, BALON R et al. Lorazepam versus alprazolam in the treatment of panic disorder. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23:90-3.

284. SEGUI J, SALVADOR L, CANET J, ARAGON C, HERRERA C. Comorbidity of panic disorder and alcoholism (II). Alcoholism of 148 patients with panic disorders. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1995. Nov-Dec;23(6):288-92.
285. SEGUI J, SALVADOR L, CANET J, ARAGON C, HERRERA C.. Comorbidity of panic disorder and alcoholism in a sample of 100 alcoholic patients. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1994. May-Jun;22(3): 137-42. 1995. Nov-Dec;23(6):288-92.
286. SEGUI J, SALVADOR L, GARCIA L, CANET J, MARQUEZ M, ORTIZ M. Validation of the Panic Attack Symptoms Scale. *Actas Esp Psiquiatr* .1999; 27:177-83.
287. SHARP DM, POWER KG, SIMPSON RJ, SWANSON V, ANSTEE JA. Global measures of outcome in a controlled comparison of pharmacological and psychological treatment of panic disorder and agoraphobia in primary care. *British Journal of General Practice*. 1997; 47:150-155.
288. SHEAR MK, BROWN TA, BARLOW DH et al. Multicenter collaborative Panic Disorder Severity Scale. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1571-75.
289. SHEEHAN DV. Benzodiazepines in panic disorder and agoraphobia. *J Affect Disord*. 1987; 13: 169-81.
290. SHEEHAN DV, HARNETT-SHEEHAN K. The role of SRRIs in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 supl 10: 51-60.
291. SHEEHAN DV, SHEEHAN KH, RAJ BA. The speed of onset of action of alprazolam-XR compared to alprazolam-CT in panic disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2007; 40(2):63-81.
292. SLAWSON JG, MEURER L. Are antidepressants effective in the treatment of fibromyalgia and is this effect independent of depression? *J Fam Pract* 2001; 50: 14.

293. SORENSEN J, BENGTSSON A, AHLNER J, HENRIKSSON KG, EKSELIUS L, BENGTSSON M. Fibromyalgia: are there different mechanisms in the processing of pain? A double blind crossover comparison of analgesic drugs. *J Rheumatol* 1997 Aug; 24(8): 1615 – 1621.
294. SORENSEN J, BENGTSSON A, BACKMAN E, HENRIKSSON KG, BENGTSSON M. Pain analysis in patients with fibromyalgia. Effects of intravenous morphine, lidocaine, and ketamine. *Scand J Rheumatol* 1995; 24(6): 360 – 5.
295. STRATZ T, FARBER L, VARGA B, BAUMGARTNER C, HAUS U, MULLER W. Fibromyalgia treatment with intravenous tropisetron administration. *Drugs Exp Clin Res* 2001; 27 (3): 113 – 118.
296. SUTRO J. Hipermobility of knees due to overlengthed capsular and ligamentous tissues. *Surgery* 1947; 21:67-76.
297. SZ TAJNBOK FR, SERRA CR, RODRIGUES MC, MENDOZA E. Rheumatic diseases in adolescence. *J Pediatr (Rio J)*. 2001. Nov, 77.Suppl 2:S234-44.
298. TABINER M, YOUINGS S, DENNIS N, BALDWIN D, BUIS C, MAYERS A, JACOBS PA, CROLLA JA. Failure to find DUP25 in patients with anxiety disorders, in control individuals, or in previously reported positive control cell lines. *Am J Hum Genet*. 2003 Mar; 72(3):535-8. Epub 2003 Jan 24.
299. TAMURA M, SHIMOKAWA H, SASAKI S. Primary structure of bovine interstitial collagenase deduced from cDNA sequence. *DNA Seq*. 1994; 5(1):63-6.
300. TEJERO A, GUIMERÁ EM, FARRÉ JM et al. Uso clínico del HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) en población psiquiátrica: un estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez. *Rev Depto Psiquiatría Facultad de Med Barna* 1986; 13: 233-238.

301. TESAR G, ROSENBAUM L, POLLACK M et al. Clonazepam versus alprazolam in the treatment of panic disorder: interim analysis of data from a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 16-19.
302. THASE ME, ENTSUAH AR, RUDOLPH RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 234-41.
303. TOFFERI JK, JACKSON JL, O'MALLEY PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 9 – 13.
304. TORPY DJ, PAPANICOLAOU DA, LOTSIKAS AJ, WILDER RL, CHROUSOS GP, PILLEMER SR. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic –pituitary –adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 872 – 80.
305. TORRES LM. Fibromialgia. *Rev Soc Esp Dolor*. 2008; 8:501-2.
306. UEBELHART B, RIZZOLI R. Osteoporosis treatment. *Rev Med Suisse*. 2006 Jan 4;2(47):47-51.
307. UHLENHUTH EH, STARCEVIC V, QUALLS C, ANTAL EJ, MATUZAS W, JAVAID JI, BARNHILL J. Abrupt discontinuation of alprazolam and cognitive style in patients with panic disorder: early effects on mood, performance, and vital signs. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2006; 26(5):519-23.
308. VALVERDE M, JUAN A, RIBAS B, BENITO URBINA JC, CARMONA I, y grupo de trabajo EPISER 2000 Prevalencia de la fibromialgia en la población española. Estudio EPISER 2000 [resumen]. *Rev Esp Reumatol* 2000; 27: 157.
309. VASSILIOU VS. Glucosamine and chondroitin sulphate for knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006. May 18; 354(20):2184-5.

310. VOLKMANN H, NORREGAARD J, JACOBSEN S, et al. Double-blind, placebo-controlled cross-over study of intravenous S-adenosyl-L-methionine in patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 206 – 211.
311. WAGSTAFF A J, CHEER S M, MATHESON A J, ORMROD D, GOA K L. Paroxetine: an update of its use in psychiatric disorders in adults. *Drugs*. 2002; 62(4): 655-703.
312. WEILAND Y, KRAUS J, SPEICHER MR. A multicolor FISH assay does not detect DUP25 in control individuals or in reported positive control cells. *Am J Hum Genet*. 2003 May; 72(5):1349-52.
313. WHITE A. The fibromyalgia syndrome. Electroacupuncture is a potentially valuable treatment. *BMJ* 1995; 27: 1406.
314. WINNE-DAVIES, R. Familial joint laxity. *Proc. roy. Soc. Med.* 1971. 64, 689.
315. WOLFE J, SMYTHE HA, YUNUS MB, et al. American College of Rheumatology 1990. Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthr. Rheum* 1990; 33: 160 – 172.
316. WORDSWORTH P, OGILVIE D, SMITH R, SYKES B. Joint mobility with particular reference to racial variation and inherited connective tissue disorders. *Br J Rheumatol* 1987; 26:9-12.
317. YILDIZ S, KIRALP MZ, AKIN A, KESKIN I, AY H, DURSUN H, CIMSIT M. A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: hyperbaric oxygen therapy. *J Int Med Res*. 2004 May-Jun; 32 (3): 263 – 7.
318. YUNUS M. Dysfunction spectrum syndrome: A unified concept for many common maladies. *Fibromyalgia Frontiers* 1996; 4 (4).

319. ZACHRISSON O, REGLAND B, JAHRESKOG M, KRON M, GOTTFRIES CG.
A rating scale for fibromyalgia and chronic fatigue syndrome (the FibroFatigue Scale).
J Psychosom Res. 2002 Jun; 52 (6): 501 – 9.
320. ZIGMOND AS, SNAITH RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta
Psychiatr Scand 1983; 67: 361-370.
321. ZIJSLTRA TR, BARENDREGT PJ, VAN DE LAAR MA. Venlafaxine in
fibromyalgia: results of a randomized placebo –controlled, double-blind trial
[abstract]. Arthritis Rheum 2002; 46: S105.

8. ANEXOS

ANEXO I

CRITERIOS DE BEIGHTON

- 1°.- Dorsiflexión pasiva del 5° dedo de la mano > 90°.
- 2°.-Aposición pasiva del dedo pulgar a la cara flexora del antebrazo
- 3°.- Hiperextensión activa del codo > de 10°.
- 4°.- Hiperextensión de la rodilla > de 10°.
- 5°.- Flexión del tronco hacia delante, con las rodillas en extensión, de modo que las palmas de las manos se apoyen sobre el suelo

Cada uno de los criterios puntúa 1 ó 2, según la afectación de la articulación sea unilateral o bilateral respectivamente, excepto en el 5° criterio. El diagnóstico de hiperlaxitud es positivo si se obtiene una puntuación > de 4.

ANEXO II

PROTOCOLO DE ESTUDIO GENÉTICO DE LAXITUD Y ANSIEDAD DE EL HOSPITAL DEL MAR

Nombre y apellidos

Edad:

Diestro/Zurdo

Fecha de nacimiento:

Lx: Si /No

Antecedentes traumatológicos:	SI	NO
Fracturas		
Luxaciones en más de una articulación o en una articulación varias veces		
Antecedentes reumatológicos	SI	NO
Artralgias de más de tres meses de duración en cuatro o más articulaciones o dolor de espalda o espondilosis, espondilolisis o listesis.		
.Artrosis		
Artritis reumatoide		
Síndrome del túnel carpiano		
Osteoporosis		
Síndrome sacroilíaco del 3º trimestre del embarazo		
Tortícolis aguda		
Meniscopatía		
Tres o más lesiones en tejidos blandos (epicondilitis, tenosinovitis, bursitis)		
Antecedentes médicos	SI	NO
Hernias inguinales, crurales o umbilicales		
Prolapso uterino, vejiga urinaria o rectal		
Eventración abdominal		
Equimosis frecuentes		
Párpados caídos, miopía o hendidura palpebral antimongólica		
Venas varicosas		
Piel:estrías o hiperextensibilidad de la piel o piel delgada y frágil		
Prolapso de la válvula mitral (diagnóstico ecocardiográfico)		
Embarazo: rotura prematura de bolsa de las aguas		

Criterios de Beighton	Dcho	Izdo
1. Dorsiflexión pasiva del 5º dedo que sobrepase los 90º.		
2. Aposición pasiva de los pulgares a la cara flexora del antebrazo		
3. Hiperextensión activa de los codos >10º		
4. Hiperextensión de las rodillas que sobrepase los 10º.		
5. Flexión del tronco hacia delante, con las costillas en extensión, las palmas de las manos se apoyen sobre el suelo.		
Criterios de El Hospital del Mar	Dcho	Izdo
1. 2º criterio de Beighton.		
2. 1º criterio de Beighton.		
3. 3º criterio de Beighton		
4. Rotación externa del hombro 85º.		
5. Abducción de las caderas 85º.		
6. Hipermovilidad rotuliana		
7. Hipermovilidad de los tobillos		
8. Angulo metatarsfalángico 90º		
9. 4º criterio de Beighton		
10. Equimosis.		

ANEXO III

CRITERIOS DE BRIGHTON O DE GRAHAME

Criterios mayores:

1. Puntuación en los criterios de Beighton mayor de 4 (actual o en otro momento).
2. Artralgias de más de 3 meses de duración en 4 ó más articulaciones.

Criterios menores:

1. Puntuación en los criterios de Beighton de 1,2 ó 3 (0, 1, 2 ó 3 en mayores de 50 años).
2. Artralgias hasta en tres articulaciones o lumbalgia de más de tres meses de duración, espondilosis, espondilolisis/espondilolistesis.
3. Luxación/subluxación en más de una articulación o en una articulación en más de una ocasión.
4. Tres o más lesiones en tejidos blandos (p.ej., epicodilitis, tenosinovitis, bursitis).
5. Hábito marfanoide (alto, delgado, ratio segmento superior/inferior <0,89, aracnodactilia).
6. Piel hiperextensible, con estrías o con cicatrices atróficas de aspecto papiráceo.
7. Signos oculares: párpados abombados o hendidura palpebral antimongólica.
8. Venas varicosas, hernias o prolapsos uterinos y rectales.

ANEXO IV

ESCALA DE PÁNICO Y AGORAFOBIA DE BANDELOW (PAS)

Este cuestionario está diseñado para personas que sufren ataques de pánico y agorafobia. Puntúe la severidad de sus síntomas en la semana pasada.

Los ataques de pánico se definen como descargas súbitas de ansiedad, acompañadas de algunos de los siguientes síntomas:

- Palpitaciones o taquicardia
- Sudoración
- Temblor o sacudidas
- Boca seca
- Dificultad para respirar
- Sensación de shock
- Dolor torácico o molestias
- Náuseas o malestar abdominal
- Sensación de vértigo, inestabilidad
- Sensación de que los objetos son irreales (como en un sueño), o que uno mismo está distanciado o “no realmente aquí”
- Miedo a perder el control, volverse loco
- Miedo a morir
- Sofocos o escalofríos
- Sensación de hormigueo

A.1. ¿Con qué frecuencia tuvo ataques de pánico?

0. No ataques de pánico la semana pasada
1. 1 ataque de pánico en la semana pasada
2. 2 ó 3 ataques de pánico en la semana pasada
3. 4 – 6 ataques de pánico en la semana pasada
4. Más de 6 ataques de pánico

A.2. ¿Cómo de severos fueron los ataques de pánico en la semana pasada?

0. No ataques de pánico la semana pasada
1. Los ataques fueron generalmente leves
2. Los ataques fueron generalmente moderados
3. Los ataques fueron generalmente graves
4. Los ataques fueron generalmente muy graves

A.3. Normalmente, ¿cuánto duraron los ataques de pánico?

0. No ataques de pánico la semana pasada
1. De 1 a 10 minutos
2. Entre 10 y 60 minutos
3. Entre 1 y 2 horas
4. Más de 2 horas

U. La mayor parte de los ataques, ¿fueron esperados (sucieron en situaciones temidas) o inesperados (espontáneos)?

0. No ataques de pánico
1. Principalmente inesperados
2. Más inesperados que esperados
3. Algunos inesperados y algunos esperados
4. Más esperados que inesperados

B.1. Durante la última semana, ¿evitó determinadas situaciones por miedo a tener un ataque de pánico o una sensación de incomodidad?

0. No evitación (o mis ataques no suceden en situaciones determinadas)
1. Evitación infrecuente de situaciones temidas
2. Evitación ocasional de situaciones temidas
3. Evitación frecuente de situaciones temidas
4. Evitación muy frecuente de situaciones temidas

B.2. Por favor, marque las situaciones que evita o en las cuales se producen ataques de pánico o una sensación de incomodidad:

- | | |
|---|------------------------|
| Aviones | Sitios altos |
| Autobuses, trenes | Cruzando puentes |
| Teatros, cines | Viajando lejos de casa |
| Haciendo cola | Quedarse en casa solo |
| Fiestas o reuniones sociales | Metro |
| Restaurantes | Barcos |
| Sitios cerrados (p. ej., túneles) | Supermercados |
| Aulas, salones de conferencias | Auditorios, estadios |
| Conduciendo o yendo en coche (p. ej., en un atasco) | Multitudes |
| Grandes habitaciones (vestíbulos) | Museos |
| Caminando por la calle | Ascensores |
| Campos, grandes avenidas | |

Otras situaciones: _____

0. Ninguna (o no agorafobia)
1. 1 situación
2. 2-3 situaciones
3. 4-8 situaciones
4. Ocurre en muchas situaciones distintas

B.3. ¿Qué grado de importancia tenían las situaciones evitadas?

0. No importantes (o no agorafobia)
1. No muy importantes
2. Moderadamente importantes
3. Muy importantes
4. Extremadamente importantes

C.1. En la semana pasada, ¿tuvo temor a tener un ataque de pánico (ansiedad anticipatoria)?

0. No ansiedad anticipatoria
1. Temor infrecuente a tener un ataque de pánico
2. A veces temor a tener un ataque de pánico
3. Temor frecuente a tener un ataque de pánico
4. Temor constante a tener un ataque de pánico

C.2. ¿Qué intensidad tenía ese “temor de temor”?

0. Nula
1. Leve
2. Moderada
3. Marcada
4. Extrema

D.1. En la semana pasada, ¿sus ataques de pánico o agorafobia le causaron restricciones (deterioro) en sus relaciones familiares (con su pareja, los niños)?

0. No deterioro
1. Deterioro leve
2. Deterioro moderado
3. Deterioro marcado
4. Deterioro extremo

D.2. En la semana pasada, ¿sus ataques de pánico o agorafobia le causaron restricciones (deterioro) en su vida social y actividades de ocio (p. ej., no ha sido capaz de ir al cine o una fiesta)?

0. No deterioro
1. Deterioro leve
2. Deterioro moderado
3. Deterioro marcado
4. Deterioro extremo

D.3. En la semana pasada, ¿sus ataques de pánico o agorafobia le causaron restricciones (deterioro) en sus responsabilidades en el trabajo (o en las tareas del hogar)?

0. No deterioro
1. Deterioro leve
2. Deterioro moderado
3. Deterioro marcado
4. Deterioro extremo

E.1. En la semana pasada, ¿se preocupó por sufrir algún daño por sus síntomas de ansiedad (p. ej., tener un ataque de corazón, o desmayarse y herirse)?

0. No cierto
1. Escasamente cierto
2. Parcialmente cierto
3. Principalmente cierto
4. Totalmente cierto

E.2. ¿Algunas veces pensó que su médico estaba equivocado cuando le decía que sus síntomas del tipo golpes de corazón, respiración entrecortada, vértigo, etc., tenían una causa psicológica? ¿Cree que, en realidad, detrás de esos síntomas existía una causa somática (física, corporal) que todavía no había sido descubierta?

0. No cierto (más bien enfermedad psíquica)
1. Escasamente cierto
2. Parcialmente cierto
3. Principalmente cierto
4. Totalmente cierto (más bien enfermedad orgánica)

Puntuaciones

- A. Ataques de pánico: _____
- B. Agorafobia, conductas de evitación: _____
- C. Ansiedad en los periodos interataques: _____
- D. Discapacidad: _____
- E. Preocupaciones por la salud: _____
- T. Puntuación total (suma de todos los ítems excepto el “U”): _____

ANEXO V

INVENTARIO DE ANSIEDAD ESTADO-RASGO (STAI)

ANSIEDAD-ESTADO

Instrucciones: A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo.

Lea cada frase y señale la puntuación de 0 a 3 que indique mejor cómo se siente usted ahora mismo, en este momento.

No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

1. Me siento calmado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
2. Me siento seguro	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
3. Estoy tenso	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
4. Estoy contrariado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
5. Me siento cómodo (estoy a gusto)	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
6. Me siento alterado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
7. Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
8. Me siento descansado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
9. Me siento angustiado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
10. Me siento confortable	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
11. Tengo confianza en mí mismo	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
12. Me siento nervioso	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
13. Estoy desasosegado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
14. Me siento muy «atado» (como oprimido)	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
15. Estoy relajado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
16. Me siento satisfecho	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
17. Estoy preocupado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
18. Me siento aturdido y sobreexcitado	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
19. Me siento alegre	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho
20. En este momento me siento bien	0. Nada 2. Bastante	1. Algo 3. Mucho

ANSIEDAD-RASGO

Instrucciones: A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo.

Lea cada frase y señale la puntuación de 0 a 3 que indique mejor cómo se siente usted en general, en la mayoría de las ocasiones.

No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa cómo se siente usted generalmente.

21. Me siento bien	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
22. Me canso rápidamente	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
23. Siento ganas de llorar	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
24. Me gustaría ser tan feliz como otros	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
25. Pierdo oportunidades por no decidirme pronto	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
26. Me siento descansado	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
27. Soy una persona tranquila, serena y sosegada	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
28. Veo que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
29. Me preocupo demasiado por cosas sin importancia	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
30. Soy feliz	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
31. Suelo tomar las cosas demasiado seriamente	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
32. Me falta confianza en mí mismo	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
33. Me siento seguro	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
34. No suelo afrontar las crisis o dificultades	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
35. Me siento triste (melancólico)	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
36. Estoy satisfecho	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
37. Me rondan y molestan pensamientos sin importancia	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
38. Me afectan tanto los desengaños que no puedo olvidarlo	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
39. Soy una persona estable	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre
40. Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales me pongo tenso y agitado	0. Casi nunca 2. A menudo	1. A veces 3. Casi siempre

- Proporciona una puntuación de ansiedad como estado (AE) y otra de ansiedad como rasgo (AR), cada una de las cuales se obtiene sumando las puntuaciones en cada uno de los 20 ítems correspondientes.
- La puntuación en los ítems de estado oscila entre 0 y 3, y los criterios operativos se establecen según la intensidad (0, nada; 1, algo; 2, bastante; 3, mucho). En algunos de los ítems ansiedad –estado es necesario invertir la puntuación asignada a la intensidad (3, nada; 2, algo; 1, bastante; 0, mucho); estos ítems son: 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 y 20.
- La puntuación en los ítems de rasgo también oscila entre 0 y 3, pero en este caso se basa en la frecuencia de presentación (0, casi nunca; 1, a veces; 2, a menudo; 3, casi siempre). En algunos de los ítems ansiedad –rasgo es necesario invertir la puntuación asignada a la frecuencia de presentación (3, casi nunca; 2, a veces; 1, a menudo; 0, casi siempre); estos ítems son: 21, 26, 27, 30, 33, 36 y 39.
- La puntuación total en cada uno de los conceptos oscila entre 0 y 60 puntos.
- No existen puntos de corte propuestos, sino q las puntuaciones directas q se obtienen se transforman en centiles en función del sexo y edad. En la siguiente tabla se detallan las puntuaciones correspondientes a los centiles 50, 75, 85 y 99.

	Centil 50		Centil 75		Centil 85		Centil 99	
	AE	AR	AE	AR	AE	AR	AE	AR
Puntuación directa en hombres								
Adolescentes	20	20	31	26	36	30	47-60	46-60
Adultos	19	19	28	25	33	29	47-60	46-60
Puntuación directa en mujeres								
Adolescentes	22	22	31	29	36	33	53-60	49-60
Adultos	21	24	31	32	37	37	54-60	49-60

Referencia: Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Cuestionario de Ansiedad Estado – Rasgo. Manual, 2ª Edición. Madrid: TEA Ediciones, 1986.

ANEXO VI

HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HADS)

Este cuestionario se ha construido para ayudar a quien le trata a saber cómo se siente. Lea cada frase y marque la respuesta que más se ajuste a cómo se sintió durante la semana pasada. No piense mucho las respuestas. Lo más seguro es que si contesta de prisa sus respuestas puedan reflejar mejor cómo se sintió.

- | | |
|--|--|
| <p>1. Me siento tenso o “nervioso”.</p> <ul style="list-style-type: none">- Todos los días- Muchas veces- A veces- Nunca <p>2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba.</p> <ul style="list-style-type: none">- Como siempre- No lo bastante- Sólo un poco- Nada <p>3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder.</p> <ul style="list-style-type: none">- Definitivamente, y es muy fuerte- Sí, pero no es muy fuerte- Un poco, pero no me preocupa- Nada <p>4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas</p> <ul style="list-style-type: none">- Al igual que siempre lo hice- No tanto ahora- Casi nunca- Nunca <p>5. Tengo mi mente llena de preocupaciones</p> <ul style="list-style-type: none">- La mayoría de las veces- Con bastante frecuencia- A veces, aunque no muy a menudo- Sólo en ocasiones <p>6. Me siento alegre:</p> <ul style="list-style-type: none">- nunca- No muy a menudo- A veces- Casi siempre <p>7. Puedo estar sentado tranquilamente y sentirme relajado</p> <ul style="list-style-type: none">- Siempre- Por lo general- No muy a menudo- Nunca | <p>8. Me siento como si cada día estuviera más lento</p> <ul style="list-style-type: none">- Por lo general, en todo momento- Muy a menudo- A veces- Nunca <p>9. Tengo una sensación extraña, como de “aleteo” en el estómago</p> <ul style="list-style-type: none">- Nunca- En ciertas ocasiones- Con bastante frecuencia- Muy a menudo <p>10. He perdido interés por mi aspecto personal</p> <ul style="list-style-type: none">- Totalmente- No me preocupo tanto como debiera- Podría tener un poco más de cuidado- Me preocupo igual que siempre <p>11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme</p> <ul style="list-style-type: none">- Mucho- Bastante- No mucho- Nada <p>12. Me siento optimista respecto al futuro</p> <ul style="list-style-type: none">- Igual que siempre- Menos de lo que acostumbraba- Mucho menos de lo que acostumbraba- Nada <p>13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico</p> <ul style="list-style-type: none">- Muy frecuentemente- Bastante a menudo- No muy a menudo- Nada <p>14. Me divierto con un buen libro, la radio o un programa de televisión</p> <ul style="list-style-type: none">- A menudo- A veces- No muy a menudo- Rara vez |
|--|--|

