

VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA

Facultad de Psicología (Ψ)

Departamento de Psicobiología

Programa de Doctorado: Psicobiología (268F)



**Fibromialgia: relación entre el estrés crónico, depresión,  
procesos inflamatorios y dolor**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

Pedro Tomás Sánchez Hernández

Dirigida por:

Dra. Alicia Salvador Fernández-Montejo

Valencia, 2015

VNIVERSITAT  
E VALÈNCIA

Facultad de Psicología  
Departamento de Psicobiología  
Programa de Doctorado: Psicobiología



**Fibromialgia: relación entre el estrés crónico, depresión,  
procesos inflamatorios y dolor. Medición de la primera muestra  
al despertar de Cortisol y  $\alpha$ -Amilasa Salivar.**

Pedro Tomás Sánchez Hernández

Dirigida por:

Dra. Alicia Salvador Fernández-Montejo

Valencia, 2015



Dña. ALICIA SALVADOR FERNÁNDEZ-MONTEJO, Catedrática del Departamento de Psicobiología de la Facultad de Psicología de la Universidad de Valencia.

CERTIFICA: que D. Pedro Tomás Sánchez Hernández, licenciado en Filosofía y Ciencias de la Educación, Sección Psicología por la Universidad de Valencia, ha realizado, bajo mi dirección, la investigación que lleva por título "**Fibromialgia: relación entre el estrés crónico, depresión, procesos inflamatorios y dolor. Medición de la primera muestra al despertar de Cortisol y  $\alpha$ -Amilasa Salivar.**" para la obtención del grado de Doctor.

Para que conste en cumplimiento de la legislación vigente firma el presente certificado en Valencia a \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2015.

Fdo. Dra. Alicia Salvador Fernández-Montejo



## RESUMEN

Por el término Fibromialgia (FM), asumimos un trastorno de etiología no conocida hasta el momento, aparentemente crónico, que se caracteriza por dolor muscular y articular generalizado incluyendo hipersensibilidad a numerosos estímulos como la presión, el frío o el calor. En la actualidad, la propia definición del cuadro, sus criterios diagnósticos y su etiopatogenia siguen siendo causa de debate.

En los últimos años han ido apareciendo en la literatura numerosas hipótesis sobre el proceso de desarrollo de la FM que, aunque siguen aparentemente un patrón opuesto no se puede descartar que sean complementarias y se retroalimenten. En nuestro estudio nos hemos centrado en las hipótesis basadas en procesos psicobioquímicos.

Por otra parte, el estrés, la depresión, y el dolor comparten vías fisiológicas y bioquímicas. La asociación o comorbilidad entre el estado de ánimo y la FM nos presenta tres hipótesis: El Dolor como causa del estado de ánimo observado. El estado de ánimo está implicado en la generación del dolor. O el estado de ánimo y el dolor son debidos a la disfunción de otros procesos centrales comunes.

En la presente investigación hemos intentado abordar la compleja relación existente entre el estrés, la depresión y el dolor, en la FM. En un contexto clínico específico, Unidad de Salud Mental donde todas las pacientes (sujetos y controles) presentan y han sido diagnosticadas de cuadros ansioso-depresivos.

Nuestra expectativa era encontrar diferencias significativas a través de dos biomarcadores salivares (Cortisol y  $\alpha$ -Amilasa) entre ambos grupos (FM y Control), así como diferencias en función del proceso emocional por el que estaban siendo tratadas en la Unidad (Depresión y No Depresión).

Los resultados obtenidos no corroboran las predicciones planteadas, pero aportan nuevos datos que establecen diferencias significativas, y sugieren una mayor complejidad de los mecanismos subyacentes a la interacción que observamos en la FM. Se discuten los resultados a la luz de los hallazgos planteados en la literatura.



*A mí ahijado Héctor,*

*In Memoriam.*

*1989-2015.*



## AGRADECIMIENTOS

*Si quieres ir rápido, camina solo.*

*Pero si quieres llegar lejos, camina acompañado.*

*(Proverbio Africano)*

Cuando exponga públicamente el presente trabajo se acabará una larga etapa de un camino que se inició hace muchos años.

Son tantas las personas que me han acompañado durante este tiempo, de las que he aprendido, con las que he compartido, que me sería imposible nombrarlas a todas sin olvidar a alguna, por esto quiero agradecerles a todos aún a los que no figuran explícitamente su apoyo y acompañamiento vital.

Quiero agradecer a la **Dra. Alicia Salvador**, la oportunidad de haber podido realizar con ella esta Tesis. La confianza y paciencia, sus conocimientos y dedicación en la dirección de un alumno atípico la han hecho posible.

A cada uno de los miembros de mi **Familia**, que siempre estuvieron ahí, con su Afecto y Confianza:

A mis **Padres** que me inculcaron la inquietud por el conocimiento y la crítica al pensamiento establecido.

A **Luisa**, cuya generosidad, apoyo y comprensión desde nuestra época de estudiantes, me han permitido la dedicación a todos estos proyectos de formación e investigación, con sus largas horas de estudio, revisión y escritura. Siempre ha estado ahí.

A **Julia**, con la que siempre puedo contar para sugerirme y ayudarme, y especialmente ahora por su inestimable ayuda en el diseño y maquetación de este trabajo.

A **Juan**, que siempre me transmite fuerza y coraje para afrontar los momentos más duros y amargos de la vida.

A **Antonio**, que me escucha, ayudándome a clarificar y expresar mis pensamientos.

A **Ruben**, que nos pone el contrapunto científico a las conversaciones filosóficas.

A **Hector**, que nos dejó sus ilusiones, proyectos, y constancia para la acción.

A **Todos los compañeros** de esta larga travesía:

Al Dr. **Gonzalo Musitu**, que me transmitió su pasión por la psicología y la investigación, y a los que siendo compañeros de Profesión, me enseñaron lo que hoy sé.

A los Psiquiatras **Roberto Montava y Celes Palomares**, que me acogieron y transmitieron su conocimiento de la Psicopatología, y al resto de Compañeros de la Unidad de Salud Mental de Massamagrell.

A los compañeros **SJ** del Centro Arrupe de Valencia: **José Vte Bonet, Vicente Lopez y Toni Catala**. Que me enseñaron a acoger el dolor y el sufrimiento ajeno, desde la humanidad que llevamos dentro, en los talleres, seminarios y cursos que compartimos.

A **Rosa, Rafa, Cristina, Lola, Gema** y otros compañeros y a todos los alumnos de la Unidad de Psicología Clínica, sin su esfuerzo nunca podríamos haber llegado a crear una experiencia pionera y tal vez, por su concepción, única.

A todos los compañeros del Hospital General que abrieron mis perspectivas a otros conocimientos más allá de la psicología: A los **Dres Gómez-Ferrer, Sancho y Medina**, entre otros; y en especial al personal del Servicio de Oncología Médica, Dres. **Camps, Sirera, Blasco, Caballero** etc. Empezar este Doctorado, tuvo mucho que ver con todos ellos, pero para dar el paso definitivo me influyó la visión y experiencia multi/pluri disciplinar, que compartí en las investigaciones oncológicas.

A todos los Compañeros de la Unidad de Salud Mental de "Pere Bonfill" por su apoyo en este trabajo, a **Angelina, Juan, Salva, Alicia**, etc.

He dejado para el final, expresamente, a los compañeros del Servicio de Análisis Clínicos, en especial a **Miguel de Lamo y Goitzane Marcaida**; que han apoyado este proyecto desde sus inicios, han colaborado en el desarrollo de la metodología analítica, han realizado el análisis estadístico y he contado con sus aportaciones y sugerencias en la redacción del trabajo.

Y por supuesto, a todas y cada una de los pacientes y las pacientes que han colaborado desinteresadamente en las sucesivas investigaciones que han desembocado en esta Tesis.

Sin el apoyo de todos y cada uno de ellos, sin duda, esta Tesis no habría sido posible.

La realización de la presente investigación ha sido posible gracias a la financiación del Ministerio de Ciencia y Tecnología. PSI2010-21343 (PSIC). Proyectos de Investigación Fundamental no orientada.

## TABLA DE CONTENIDO

Resumen .....	i
Dedicatoria .....	iii
Agradecimientos.....	v
Tabla de contenido .....	vii
Lista de figuras .....	xi
Lista de tablas.....	xiii
Glosario de abreviaturas .....	xiv
Prólogo.....	1
<b>Capítulo I Introducción.....</b>	<b>5</b>
I.1 Introducción .....	5
I.2 Antecedentes Históricos .....	7
I.3 Etiopatogenia.....	12
I.3.1 La hipótesis del estrés .....	14
I.3.2 La relación entre dolor y estrés en FM.....	19
I.4 Referentes Psicobioquímicos.....	21
I.4.1 Hormona del Crecimiento .....	22
I.4.2 Sustancia P (SP) .....	25
I.4.3 Neuropeptido Y (NPY) .....	26
I.4.4 Citocinas.....	27
I.4.5 Cortisol .....	30
I.4.6 $\alpha$ -Amilasa .....	31
<b>Capítulo II Objetivos e Hipótesis .....</b>	<b>35</b>
II.1 Objetivos.....	36
II.2 Hipótesis.....	37
<b>Capítulo III Material y Metodología .....</b>	<b>41</b>
III.1 Diseño del Estudio .....	41
III.2 Población.....	41
III.3 Muestra.....	42

III.3.1 Variables Psicosociales .....	46
III.4 Protocolo de estudio .....	47
III.4.1 Diseño y procedimiento.....	47
III.4.2 Instrumentos psicométricos utilizados .....	47
III.4.3 Muestras Salivares.....	48
III.4.3.1 Procedimiento de recogida.....	48
III.4.3.2 Procedimiento Analítico de las muestras.....	50
III.4.3.2.a Análisis de los niveles de cortisol de las muestras .....	51
III.4.3.2.b Análisis de los niveles de $\alpha$ -Amilasa de las muestras.....	52
III.4.4 Análisis Estadístico .....	52
<b>Capítulo IV Resultados .....</b>	<b>57</b>
IV.1 Determinación de los niveles salivares de la $\alpha$ -Amilasa mediante ensayo automatizado con prueba colorimétrica cinética versus Kit comercial Salimetric. Correlación y Concordancia. ....	57
IV.1.1 Introducción.....	57
IV.1.2 Análisis Previos .....	58
IV.1.3 Análisis definitivo .....	58
IV.1.4 Análisis Estadístico.....	59
IV.1.5 Análisis de los niveles de $\alpha$ -Amilasa.....	59
IV.2 Evaluación Psicológica .....	63
IV.2.1 Evaluación Psicológica de la experiencia del dolor en el Grupo FM.....	63
IV.2.1.1 Zonas de Dolor.....	63
IV.2.1.2 Niveles de Dolor .....	65
IV.2.1.2.a Niveles de Dolor atendiendo a su diagnóstico Psicopatológico.....	66
IV.2.2 Evaluación Psicológica del Estrés Percibido.....	67
IV.2.2.1 Estrés Percibido en el Grupo FM y en el Grupo Control.....	67
IV.2.2.2 Estrés Percibido en los pacientes atendiendo a su diagnóstico Psicopatológico...68	
IV.2.3 Evaluación Psicológica del nivel de Ansiedad.....	68
IV.2.3.1 Nivel de Ansiedad mediante la Escala de Hamilton de Ansiedad en el Grupo FM y en el Grupo Control .....	69
IV.2.3.2 Nivel de Ansiedad en los pacientes atendiendo a su diagnóstico Psicopatológico.....	69
IV.2.4 Evaluación Psicológica del nivel de Depresión .....	70

IV.2.4.1 Nivel de Depresión mediante la Escala de Hamilton de Depresión en el Grupo FM y en el Grupo Control. ....	70
IV.2.4.2 Nivel de Depresión en los pacientes atendiendo a su diagnóstico Psicopatológico. ....	71
IV.3 Análisis Bioquímico .....	72
IV.3.1 Análisis Bioquímico del Cortisol Salivar .....	72
IV.3.1.1 Evolución de las medias de los niveles de Cortisol al despertar .....	72
IV.3.1.2 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control .....	73
IV.3.1.3 Análisis Bioquímico del Cortisol durante los 6 meses de evaluación en el Grupo Ansiedad (Fibromialgia + Control) y en el Grupo Depresión (Fibromialgia + Control).....	74
IV.3.1.4 Análisis Bioquímico del Cortisol en las pacientes diagnosticadas de Ansiedad del Grupo Fibromialgia y del Grupo Control.....	76
IV.3.1.5 Análisis Bioquímico del Cortisol en las pacientes diagnosticadas de Depresión del Grupo Fibromialgia y del Grupo Control.....	77
IV.3.2 Análisis Bioquímico de la $\alpha$ -Amilasa .....	78
IV.3.2.1 Evolución de las medias de la $\alpha$ -Amilasa al despertar. ....	78
IV.3.2.2 Análisis Bioquímico de la $\alpha$ -Amilasa en el Grupo FM y en el Grupo Control .....	79
IV.3.2.3 Análisis Bioquímico de la $\alpha$ -Amilasa en el Grupo Ansiedad y en el Grupo Depresión .....	80
IV.3.2.4 Análisis Bioquímico de la $\alpha$ -Amilasa en las pacientes diagnosticadas de Ansiedad del Grupo Fibromialgia y del Grupo Control .....	81
IV.3.2.5 Análisis Bioquímico de la $\alpha$ -Amilasa en las pacientes diagnosticadas de Depresión del Grupo Fibromialgia y del Grupo Control .....	82
IV.4 Correlaciones entre las pruebas psicológicas y las determinaciones biológicas .....	83
<b>Capítulo V Discusión .....</b>	<b>87</b>
<b>Capítulo VI Conclusiones.....</b>	<b>97</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>99</b>
<b>Anejo A Consentimientos informados .....</b>	<b>119</b>
A.1 Impreso de información y consentimiento informado de los sujetos a incluir en el proyecto de investigación.....	119
A.2 Consentimiento del paciente sujeto de estudio .....	123
<b>Anejo B Escalas.....</b>	<b>125</b>
B.1 Escala Estrés Percibido Autoaplicada .....	126

B.2 Escala Hamilton de Ansiedad Heteroaplicada .....	127
B.3 Escala Hamilton de Depresión Heteroaplicada .....	128
B.4 Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor BPI Autoaplicado .....	130

## LISTA DE FIGURAS

Figura I-1 Opúsculo del Dr. Dupuy [Google Books].....	7
Figura I-2 Puntos Gatillo según criterios ACR 1990 [Tomada de Internet].....	8
Figura I-3 Zonas Dolorosas incluidas en el IDG de la ACR, 2010. [Tomada de Internet].....	11
Figura I-4 Sistema Nervioso [Tomada de Internet].....	15
Figura I-5 Activación de los ejes HPA y SAM.....	16
Figura I-6 Proceso del estrés. Sanchez, P.T. et al. (2008a) [REME].....	17
Figura I-7 Comunicación Bidireccional del Sistema Inmune y el Sistema Endocrino.....	21
Figura I-8 Vías hormonales implicadas en el estrés y la fibromialgia.....	24
Figura I-9 Papel de la Interleucina 1 en la respuesta de estrés.....	29
Figura III-1 Cronogramas de la Investigación.....	43
Figura III-2 Selección de la muestra definitiva.....	44
Figura III-3 Despacho USM Pere Bonfill.....	47
Figura III-4 Anatomía de las glándulas salivales.....	49
Figura III-5 Tubo Salivette Sarstedt® para recogida de saliva.....	49
Figura III-6 Vista General del Laboratorio del Servicio de Análisis Clínicos del CHGUV.....	50
Figura III-7 Viales Eppendorf.....	51
Figura III-8 Maquinas del Laboratorio del Servicio de Análisis Clínicos del CHGUV.....	51
Figura IV-1 Diagrama de los niveles de $\alpha$ -Amilasa obtenidos por ambos métodos.....	60
Figura IV-2 Método Bland & Altman.....	61
Figura IV-3 Modelo de Passing-Bablok.....	62
Figura IV-4 Modelo de Regresión No Lineal.....	63
Figura IV-5 Zonas predominantes de dolor en la muestra con FM.....	64
Figura IV-6 Evolución del Dolor percibido durante las sesiones de evaluación psicológica en las pacientes con FM.....	65
Figura IV-7 Evaluación Psicológica del Estrés Percibido en el Grupo FM y en el Grupo Control.....	67
Figura IV-8 Evaluación Psicológica del Estrés Percibido en el grupo de Ansiedad vs el grupo de Depresión.....	68
Figura IV-9 Evaluación Psicológica del nivel de Ansiedad en el Grupo FM y en el Grupo Control.....	69
Figura IV-10 Evaluación Psicológica del nivel de Ansiedad en el grupo de Ansiedad vs el grupo de Depresión.....	70
Figura IV-11 Evaluación Psicológica del nivel de Depresión en el Grupo FM y en el Grupo Control.....	71

Figura IV-12 Evaluación Psicológica del nivel de Depresión en el grupo de Ansiedad vs el grupo de Depresión .....	72
Figura IV-13 Evolución de las medias de los niveles de Cortisol al despertar.....	73
Figura IV-14 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control .....	74
Figura IV-15 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo Ansiedad y en el Grupo Depresión.....	75
Figura IV-16 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control .....	76
Figura IV-17 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control .....	77
Figura IV-18 Evolución de las medias de la $\alpha$ -Amilasa al despertar .....	78
Figura IV-19 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control .....	79
Figura IV-20 Análisis Bioquímico de la $\alpha$ -Amilasa en el Grupo Ansiedad y en el Grupo Depresión .....	80
Figura IV-21 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control .....	81
Figura IV-22 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control .....	82

## LISTA DE TABLAS

Tabla I-1 Criterios para el diagnóstico de Fibromialgia ACR, 1990.....	9
Tabla I-2 Factores y Síndromes asociados a la FM.....	10
Tabla I-3 Moléculas producidas por células del sistema inmunológico con actividad sobre el SNC.....	22
Tabla I-4 Citocinas, fuente y acción principal (Sánchez PT et al. 2008). ....	27
Tabla III-1 Número de pacientes y subgrupos de ansiedad y depresión conformados. ....	45
Tabla III-2 Número de muestras salivares y subgrupos de ansiedad y depresión conformados .....	45
Tabla III-3 Número de muestras salivares, por sesión y por grupos y subgrupos de ansiedad y depresión conformados. ....	45
Tabla IV-1 Estadísticos de la $\alpha$ -Amilasa según Método PCC vs ELISA.....	59
Tabla IV-2 Puntuaciones medias de dolor en las pacientes con FM en las últimas 24 horas antes de la entrevista en las tres sesiones.....	65
Tabla IV-3 Puntuaciones medias y el IC95% de la medición de la interferencia del dolor sobre un conjunto de variables en el grupo FM en las tres sesiones.....	66
Tabla IV-4 Evaluación Psicológica del Estrés Percibido en el Grupo FM y en el Grupo Control .....	67
Tabla IV-5 Evaluación Psicológica del Estrés Percibido en el grupo de Ansiedad vs el grupo de Depresión .....	68
Tabla IV-6 Evaluación Psicológica del nivel de Ansiedad en el Grupo FM y en el Grupo Control.....	69
Tabla IV-7 Evaluación Psicológica del nivel de Ansiedad en el grupo de Ansiedad vs el grupo de Depresión .....	70
Tabla IV-8 Evaluación Psicológica del nivel de Depresión en el Grupo FM y en el Grupo Control.....	71
Tabla IV-9 Evaluación Psicológica del nivel de Depresión en el grupo de Ansiedad vs el grupo de Depresión .....	72
Tabla IV-10 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control .....	73
Tabla IV-11 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo Ansiedad y en el Grupo Depresión .....	75
Tabla IV-12 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control .....	76
Tabla IV-13 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control .....	77
Tabla IV-14 Análisis Bioquímico de la $\alpha$ -Amilasa en el Grupo FM y en el Grupo Control .....	79
Tabla IV-15 Análisis Bioquímico de la $\alpha$ -Amilasa en el Grupo Ansiedad y en el Grupo Depresión .....	80
Tabla IV-16 Análisis Bioquímico de la $\alpha$ -Amilasa en el Grupo FM y en el Grupo Control .....	81
Tabla IV-17 Análisis Bioquímico de la $\alpha$ -Amilasa en el Grupo FM y en el Grupo Control .....	82

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AAS	$\alpha$ -Amilasa
ACR	American College of Rheumatology
ACTH	Hormona Adrenocorticotropa o Corticotropina
BDNF	Factor Neurotrófico derivado del Cerebro
CAR	Awakening Cortisol Response
CIE10	Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª versión
Cort	Cortisol
CRH	Hormona Liberadora de Corticotropina
ELISA	Enzyme Linked Inmunoabsorvent Assay
FM	Fibromialgia
GH	Hormona del Crecimiento
GHRH	Hormona liberadora de la Hormona del Crecimiento
GnRH	Hormona Liberadora de Gonadotropina
HPA	Eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal
IC	Intervalo de Confianza
IDG	Índice de Dolor Generalizado.
IGF-I	Factor de Crecimiento Insulínico tipo I
IL	Interleucina
ISS	Índice de Severidad de los Síntomas
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
NE	Norepinefrina

NKc	Células Asesinas Naturales
NK1	Neuroquinina 1
NPY	Neuropeptido Y
OMS	Organización Mundial de la Salud
SAM	Eje Simpático-Adreno-Medular
SN	Sistema Nervioso
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNAP	Sistema Nervioso Autónomo rama Parasimpática
SNAS	Sistema Nervioso Autónomo rama Simpática
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
SNS	Sistema Nervioso Somático
SP	Substancia P
SSC	Síndrome de Sensibilización Central
TEPT	Trastorno de Estrés Postraumático



*“Per me si va nella città dolente,  
per me si va ne l'eterno dolore,  
per me si va tra la perduta gente”.*

*Dante Alighieri.*

## **Prólogo**

Hay experiencias que te cambian la vida por sus repercusiones cognitivas y emocionales. Hay temas o trabajos intelectuales que conllevan en su reflexión pequeños giros o evoluciones en tu forma de pensar y, que de alguna forma, terminan cambiando tu rumbo profesional cotidiano.

El primer tema que me impactó, siendo estudiante de la carrera de Filosofía y Ciencias de la Educación (como se llamaba en aquella época la licenciatura de la que la Psicología era una Sección), fue la Teoría de la Comunicación Humana de la escuela de Palo Alto.

Después de licenciarme y obtener el entonces denominado “Grado en Psicología”, me interesó el altruismo. Sucesivos traslados y liquidaciones informáticas me han llevado a perder el conjunto de ese trabajo que me llevó un par de años y nunca se publicó. Del comportamiento altruista me interesó su abordaje multidisciplinar y complejo que implica profundizar en aspectos filosóficos, psicológicos y biológicos. La Teoría de la Evolución siempre me ha parecido atractiva, era además una época de debate candente en el contexto universitario sobre la vieja polémica natura / nurtura actualizada a partir del manifiesto de Edward O. Wilson " Sociobiology: The New Synthesis" y las réplicas interesantes de, entre otros, Stephen Jay Gould, Richard Lewontin o Richard Dawkins.

Mi trabajo como Psicólogo y mi formación han estado ligados en la mayor parte de mi vida profesional a los Servicios de Salud Mental de la Diputación de Valencia. Y por tanto, claramente enfocados a la clínica.

A finales de los ochenta abordé un trastorno (en aquella época) muy poco conocido, la Anorexia Nerviosa. La Anorexia me llevó a profundizar en las Psicoterapias Sistémicas, especialmente en el modelo

estructural de Salvador Minuchin. También me ayudó a descubrir y trabajar, con la autoestima siempre ligada a la comunicación (heteroestima) y al complejo proceso de las relaciones interpersonales. El trabajo con los trastornos del comportamiento alimentario me llevaron a iniciar una nueva etapa en el Hospital General Universitario de Valencia, un cambio de rumbo y de "paradigma sistémico".

En el Hospital, atendiendo pacientes con patologías orgánicas muy diversas, desde las más graves a las denominadas psicósomáticas, la perspectiva psicológica clínica se transforma. Frente al padecimiento con enfermedades incurables, frente al duelo de las familias, nuestras "razones" se desmoronan, y el planteamiento y proceso de la psicoterapia requiere un profundo cambio. Aprendí la importancia de acoger y aliviar, de profundizar en mis propias emociones, de escuchar y relacionarme afirmativamente, de valorar el acompañamiento desde los cuidados continuos hasta los cuidados paliativos, y también de descubrir la necesidad de la investigación en los procesos neurológicos y tumorales.

Tuve la oportunidad de ampliar mi formación sobre el pensamiento sistémico de Bunge, sobre la nueva visión termodinámica no lineal de Prigogine, las propuestas sobre los procesos de auto-organización de Maturana y Valera o de Kauffman, la visión de la neurociencia (p.e. Damasio), la Inmunología. La salud es básicamente interdisciplinar.

Fue entorno al año 2000 según recuerdo, en el contexto de la Unidad de Apoyo Psicológico del Hospital, cuando se produjo mi primer encuentro clínico con una paciente diagnosticada por el reumatólogo como Fibromialgia (FM). En aquella época, este y otros cuadros "funcionales", se remitían bajo una cualificación a caballo entre la esfera de la hipocondría y la de los trastornos conversivos.

Sin embargo, desde la perspectiva Sistémica podemos entender que el Ser humano (sistema) es fruto y condición emergente de la interacción del conjunto de sistemas orgánicos (subsistemas). Tal y como la mente es una condición emergente del cerebro. Por esto desde hace más de una década mi interés clínico e investigador se ha centrado en los procesos de estrés, depresión, dolor, e inflamación, en las distintas enfermedades, como expresión de la totalidad y complejidad de la interacción entre los diversos subsistemas. La Fibromialgia entra de lleno dentro de ese contexto en que todo interactúa consigo mismo y a través de nuestra mente con los demás.

Por tanto, esta Tesis responde a este acercamiento sistémico a la complejidad del ser humano, buscando la interacción entre el sustrato bioquímico y la emergencia de lo psíquico. Esta posición, que he denominado Psicobioquímica, es en la que me encuentro en la actualidad. Como expresaba acertadamente Bateson: una persona que aprende algo ya no será la misma que antes de aprenderlo pues se ha producido un cambio y ese cambio, espero, poder denominarlo, más allá de los resultados obtenidos en mi investigación, evolución.

*"Melancholia, en su primero significado, quiere decir, y significa uno de los cuatro humores, que naturalmente se engendra en el hígado, para nuestra nutrición: Este de su temperamento es frío y seco."*

Del Libro de la Melancholia. Dr. Andrés Velazquez. Sevilla, 1585.



# Capítulo I

## Introducción

### I.1 Introducción

El dolor forma parte habitual de nuestra experiencia. Cuando hablamos de “Dolor” como explicamos en un artículo previo (Sánchez PT et al., 2008a) queremos aprehender globalmente un fenómeno que no siendo uniforme (en realidad deberíamos utilizar el término “Dolores”), se nos presenta con una elevada complejidad. Se trata de un fenómeno generado a través de la interacción de nuestra estructura neuropsicológica y de su sustrato bioquímico, que adquiere su pleno significado personal cuando accede a nuestra conciencia. Solamente al hacerse consciente se transforma en experiencia cognitiva y emocional que es percibida y sentida de forma totalmente peculiar por cada una de las personas que lo padecen.

Por tanto, la experiencia de dolor y el sufrimiento que le acompaña, pertenecen en un inicio al ámbito de nuestra intimidad. Solamente cuando las compartimos abandonan definitivamente el ámbito de lo personal para convertirse en una experiencia relacional.

Los dolores son transmitidos según nuestra vivencia y cultura a través de las calificaciones y cualidades que le atribuimos: agudo, amargo, atroz, errático, fuerte... Sin embargo cuando recordamos la experiencia de nuestros dolores para transmitirlo, han sido tamizados por el filtro de nuestra memoria de forma que comunicamos no la realidad misma, sino lo que podemos calificar como una memoria enriquecida de esa realidad.

La experiencia del dolor no es, por tanto, un concepto estático sino procesual, que cambia con el paso del tiempo, acompañada a nuestra propia evolución personal. La experiencia del dolor podría así ser considerada como algo diferente al fenómeno del dolor, en la misma medida que la mente puede ser considerada algo diferente al cerebro.

Por el término Fibromialgia (FM), Síndrome o Entidad Clínica, asumimos un trastorno de etiología no conocida hasta el momento, aparentemente crónico, que se caracteriza por dolor muscular y articular generalizado incluyendo alodinia o hipersensibilidad a numerosos estímulos como la presión, el frío o el calor. En la actualidad, la propia definición del cuadro, sus criterios diagnósticos y su etiopatogenia siguen siendo causa de debate.

El cuadro clínico parece desarrollarse lentamente y una vez instaurado empeora tanto con el ejercicio físico intenso como con el reposo prolongado, también parece empeorar con el frío, con los cambios climáticos, en situaciones de estrés emocional y ante la presencia de sueño no reparador. La sintomatología concomitante es también muy variada incluyendo fatiga, rigidez de intensidad variable en los músculos, tendones y tejidos blandos, jaquecas o migrañas tensionales, periodos menstruales dolorosos, parestesias, insomnio; junto a un amplio rango de síntomas psicológicos como dificultades de atención y memoria, estrés, ansiedad y depresión.

Afecta predominantemente a mujeres y a una parte importante de la población, estimándose su prevalencia en nuestro país alrededor del 2,4 % de la población general y posiblemente al 4% de las mujeres jóvenes (Carmona et al., 2001).

En la literatura, encontramos numerosos factores que han sido relacionados con este síndrome, entre ellos destacamos: acontecimientos estresantes o traumáticos, lesiones recurrentes, una respuesta anormal al dolor, alteraciones del sueño, o procesos infecciosos.

También muestra una elevada comorbilidad con otras enfermedades reumatológicas tales como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o la espondilitis anquilosante (artritis espinal). Así como con el hipotiroidismo y con el síndrome de Intestino Irritable.

Con estas características su incidencia en las consultas de salud mental es muy elevada, aunque el diagnóstico no siempre está debidamente confirmado por un reumatólogo, posiblemente pueden llegar a representar en nuestra Unidad hasta el 8% de las pacientes en tratamiento activo.

Coincidiendo con el día Mundial de la Fibromialgia, con fecha 12 de Mayo de 2015, la Conselleria de Sanidad de la Comunidad Valenciana hizo una nota oficial de prensa exponiendo los siguientes datos epidemiológicos sobre la FM: La prevalencia actual de la enfermedad en el caso de la Comunidad Valenciana es de un 3,18% (un total de 133.969 pacientes diagnosticados). Por sexo, la prevalencia es mayor en mujeres, donde llega al 3,98% (86.026 casos diagnosticados), mientras que en hombres es del 2.33% (47.943 casos). En cuanto a la incidencia de la enfermedad, el número de pacientes nuevos diagnosticados en 2014 fue de 34.119 (8.521 en el primer trimestre de 2015).

Pese a las investigaciones ya realizadas sobre las bases etiopatogénicas de la FM, estas no están aún establecidas y se barajan distintas hipótesis, que iremos desarrollando posteriormente.

## I.2 Antecedentes Históricos

Aunque muchas personas creen que se trata de un diagnóstico de nuestra época, históricamente se ha observado y estudiado el dolor muscular exacerbado a la palpación bajo diferentes términos como reumatismo muscular, mialgia, miositis o fibrositis.

Pondremos solamente dos ejemplos del devenir histórico. En un compendio (Hurtado de Mendoza, 1842) editado en Madrid sobre la conocida obra del Dr. Pinel "Nosographie philosophique ou Méthode de l'analyse appliquée a la médecine" (publicada originalmente en 1798), aparece el Reumatismo muscular o Myositis citado en el apartado dedicado a las Flegmasías de los tejidos muscular, fibroso y sinovial, Genero I, Orden V, Clase segunda.

La descripción que se realiza en este compendio de los síntomas de la miositis es extensa y minuciosa:

"Se manifiesta la invasión de la enfermedad con un escalofrío que es seguido de ansiedad y de calor; el pulso esta duro y frecuente, y las fuerzas abatidas; además hay un dolor cruel en el tejido mismo de los músculos, tan agudo y dilacerante que hace gritar a los enfermos. Pero este dolor unas veces se halla fijo en un sitio determinado, otras es vago, y a veces recorre en un momento todas las partes del cuerpo, y mortifica cruelmente a los enfermos, bien sea por su naturaleza propia, o por alguna impresión de frio o de calor; o por la aplicación de la mano, o por las ropas de la cama, o por el más leve movimiento del cuerpo. Muchas veces falta el tumor y la rubicundez del cutis, y queda en la parte afecta la sensación de tensión y de calor acre al tacto. En el grado más alto de la enfermedad la respiración es frecuente, corta y difícil; el vientre se detiene, incomoda la cefalalgia, el desvelo, el encendimiento del rostro y la sed; por la tarde se exasperan la calentura y todos los demás síntomas."

TRATADO  
DEL  
**REUMATISMO MUSCULAR**

6  
**NEVRO-MIALGIA.**

NUOVO MÉTODO DE TRATAMIENTO DE ESTA ENFERMEDAD Y DE LAS NEURALGIAS EN GENERAL,  
POR

**M. el Dr. Dupuy (de Senelle).**

DOCTOR EN MEDICINA DE LA FACULTAD DE PARÍS, MEDICO INSPECTOR DE ASILO DEL PRIMER DISTRITO DE PARÍS, LAUREADO DE LA UNIVERSIDAD DE FRANCIA (MEDALLA DE PLATA), MIEMBRO TITULAR DE LA SOCIEDAD DE MEDICINA PRÁCTICA DE PARÍS Y DE MUCHAS OTRAS SOCIEDADES SABIAS; ANTIQUO MIEMBRO TITULAR DEL CONSEJO DE HIGIENE Y DE SALUBRIDAD PÚBLICA DEL DEPARTAMENTO DE MIRECOURT (VORGES), ANTIQUO ESTERNO DE LOS HOSPITALES.

Traducción por el Doctor

**D. ANTONIO ALCAYDE DE LA PEÑA.**



MADRID.

IMPRENTA DE JOSÉ M. DUCAZCAL.

Plaza de Isabel II, n.º 4.

1865

Figura I-1 Opúsculo del Dr. Dupuy [Google Books]

En un opúsculo posterior (Dupuy, 1865), podemos leer citando al Dr. Valleix "Parece, a primera vista, que nada debe ser más fácil que la descripción del reumatismo muscular. Es, en efecto, una enfermedad sumamente común, conocida en todos tiempos, y que no tiene sino un pequeño número de síntomas." Su definición "El reumatismo muscular consiste en dolores más o menos violentos que tienen su asiento en los músculos" y añade "y de naturaleza nerviosa".

En ausencia de hallazgos anatomopatológicos, esta asociación entre dolor muscular y naturaleza nerviosa llegó hasta la década de 1970.

El término Fibromialgia que se ha consolidado en la actualidad para designar a esta entidad clínica se atribuye a un artículo publicado hace unas pocas décadas (Hench, 1976).

Los primeros criterios diagnósticos de la Fibromialgia (Wolfe et al., 1990) fueron establecidos por el American College of Rheumatology (ACR), en base a la presencia de un dolor generalizado de más de 3 meses de duración, con afectación tanto a ambos lados del cuerpo como por encima y por debajo de la cintura, junto con la presencia de al menos 11 de los 18 posibles puntos dolorosos a la presión, los conocidos como puntos gatillo (ver Figura I-2 y Tabla I-1).

Se ha afirmado que estos criterios tienen una sensibilidad y especificidad superior al 85% para diferenciar a los pacientes con fibromialgia de aquellos con otras enfermedades reumáticas. El número de puntos dolorosos ha sido desde el inicio una cuestión controvertida.

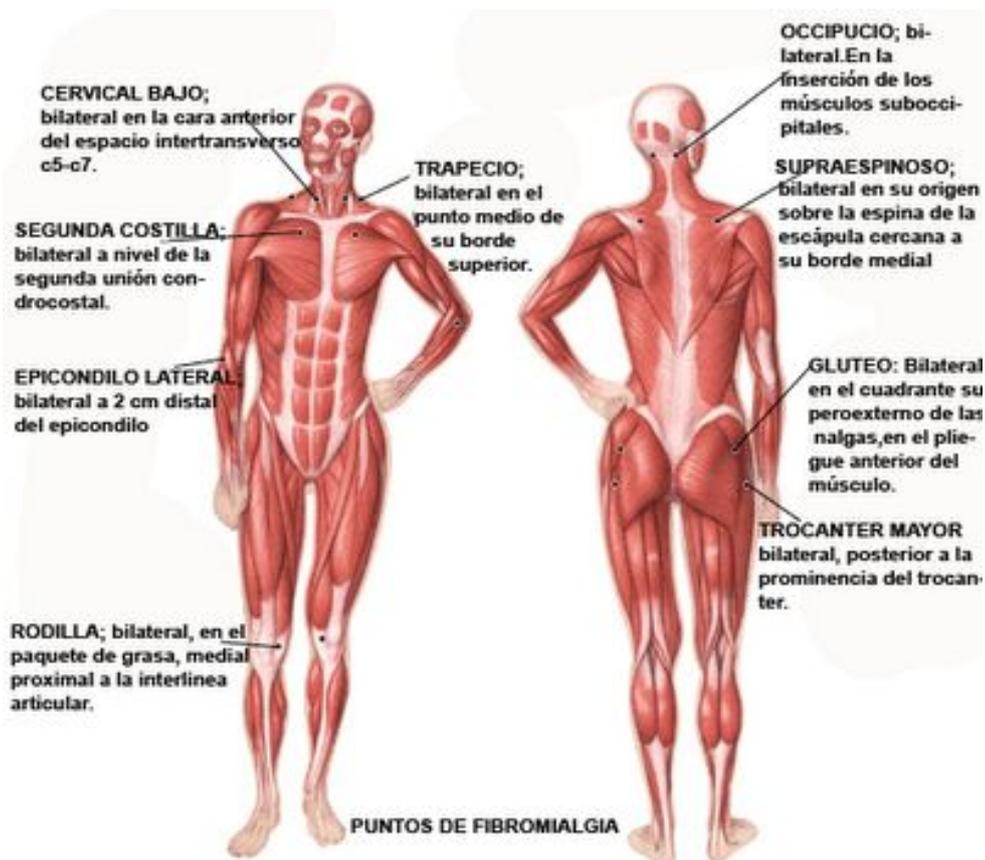


Figura I-2 Puntos Gatillo según criterios ACR 1990 [Tomada de Internet]

Tabla I-1 Criterios para el diagnóstico de Fibromialgia ACR, 1990.

### **Historia de dolor generalizado, de al menos 3 meses de evolución**

**Definición.** Se considerará como generalizado cuando coexistan: dolor en los lados izquierdo y derecho del cuerpo, por encima y por debajo de la cintura. Es condición necesaria la existencia de dolor en el esqueleto axial, tanto en la columna cervical, pared torácica o región lumbar. En esta definición, el dolor en hombros y nalgas se considera como dolor independiente para cada lado del cuerpo. El dolor lumbar se considera como dolor del segmento inferior.

### **Once de 18 puntos de dolor exagerado a la palpación digital**

**Definición.** El dolor a la palpación debe estar presente en al menos 11 de las siguientes zonas anatómicas (puntos gatillo). La exploración debe realizarse con una fuerza aproximada de unos 4 kg. Para que la palpación de un punto doloroso se considere positiva, el paciente debe manifestar dolor inequívoco a la palpación. La simple molestia no se considera positiva.

- **Occipucio:** bilateral, en la inserción de los músculos suboccipitales.
- **Área cervical inferior:** bilateral, en cara anterior, a nivel de los espacios intertransversos entre C5 y C7.
- **Trapezio:** bilateral, en el punto intermedio del borde superior.
- **Supraespinoso:** bilateral, en sus orígenes, sobre la espina de la escápula, cerca del borde medial.
- **Segunda costilla:** bilateral, segunda unión costochondral, al lado de las uniones de las superficies superiores.
- **Epicóndilo:** bilateral, aproximadamente 2 cm distantes de la eminencia epicondílea.
- **Glúteo:** bilateral, en el cuadrante superoexterno de las nalgas, en el pliegue anterior del músculo.
- **Trocánter mayor:** bilateral, por detrás de la eminencia trocantérea.
- **Rodillas:** bilateral, sobre la almohadilla adiposa medial y por encima de la línea articular interna.

Sin embargo, pronto se constató que no todos los pacientes cumplen los criterios propuestos por la ACR en 1990, por ello en 1992 en Copenhague, se redactó un documento según el cual se consideraba a la Fibromialgia un síndrome mucho más complejo que incluía otras dolencias, tales como cefalea primaria, dismenorrea, colon irritable, síndrome de piernas inquietas, disfunción craneomandibular, fatiga crónica, intolerancia al ejercicio, rigidez matinal, trastorno ansioso-depresivo, y demás condiciones asociadas (ver Tabla I-2).

Tabla I-2 Factores y Síndromes asociados a la FM.

<b>Neurológicos:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Cefalea de características tensionales.</i></li><li>• <i>Sensación de mareo o inestabilidad mal definidos.</i></li></ul>
<b>Cardiorrespiratorios:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Palpitaciones o dolor precordial atípico.</i></li><li>• <i>Prolapso de válvula mitral asintomático.</i></li><li>• <i>Hipotensión arterial crónica.</i></li></ul>
<b>Gastrointestinales:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Pirosis.</i></li><li>• <i>Dificultades en la deglución.</i></li><li>• <i>Síndrome del intestino irritable.</i></li></ul>
<b>Genitourinarios:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Dismenorrea.</i></li><li>• <i>Síndrome premenstrual.</i></li><li>• <i>Síndrome uretral.</i></li></ul>
<b>Osteomusculares:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Rigidez muscular con predominio matutino.</i></li><li>• <i>Parestesias.</i></li><li>• <i>Dolor miofacial o síndrome de la articulación temporomandibular.</i></li><li>• <i>Síndrome del túnel carpiano.</i></li></ul>
<b>Psicológicos:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Estrés.</i></li><li>• <i>Ansiedad.</i></li><li>• <i>Depresión.</i></li><li>• <i>Insomnio. Sueño no reparador. Síndrome de piernas inquietas.</i></li><li>• <i>Deterioro Cognitivo leve.</i></li></ul>
<b>Otros:</b> <i>Fenómeno de Raynaud, Síndrome de Sjögren, Rinitis Crónica, etc.</i>

La complejidad del cuadro hace difícil dilucidar hasta qué punto los trastornos asociados (neurológicos, gastrointestinales, cognitivos, etc) existían previamente al desarrollo de la enfermedad o son su consecuencia. (Bradley, 2005)

La FM fue reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) tras la declaración de Copenhague. En la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª versión (CIE 10) donde se clasifica con el código M 79.7; está catalogada dentro del bloque correspondiente a las **Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo (M)**, dentro del grupo de **Otros trastornos de los tejidos blandos, no clasificados en otra parte (M79)**.

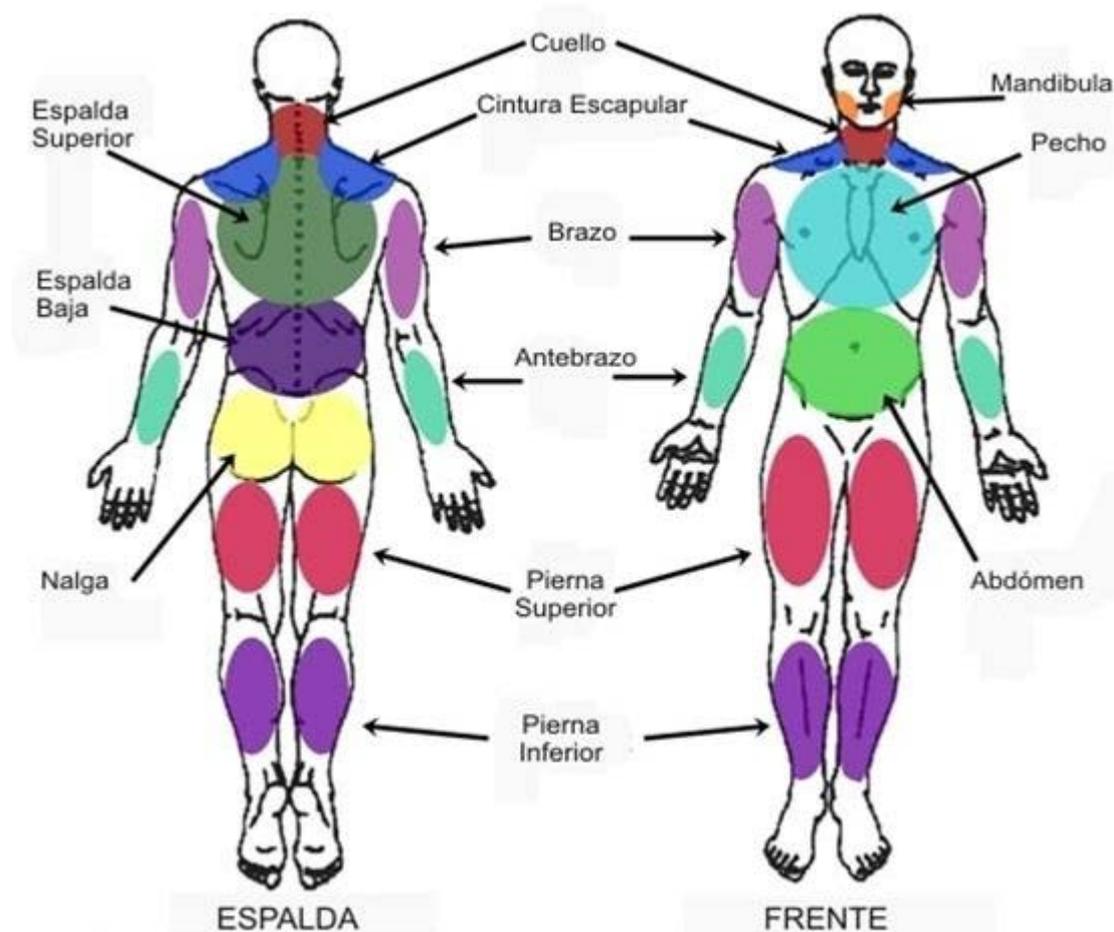


Figura I-3 Zonas Dolorosas incluidas en el IDG de la ACR, 2010. [Tomada de Internet].

Más recientemente, en 2010, el ACR aprobó unos nuevos criterios diagnósticos (Wolfe et al., 2010) que muestran una buena correlación con los de 1990 (Carrillo et al., 2014). Consta de un Índice de Dolor Generalizado (IDG), que incluye la valoración de 19 zonas corporales dolorosas (mostradas en la Figura I-3) y cuya valoración oscila entre 0 y 19 puntos, y el Índice de Severidad de los Síntomas (ISS) que consta de dos partes. En la primera se valora en una escala tipo Likert tres ítems entre 0 y 3 que son la fatiga, el sueño no reparador, y los síntomas cognitivos, oscilando la puntuación global por tanto entre 0 y 9. En la segunda parte, se presenta una relación de 40 síntomas para valorar su presencia oscilando la puntuación global por tanto entre 0 y 40, que se convierten en una puntuación de: Si tiene 0 síntomas, la puntuación es 0; entre 1 y 10, la puntuación es 1; entre 11 y 24, la puntuación es 2; y teniendo 25 o más, la puntuación es 3. Se suman las puntuaciones de ambas partes para obtener un ISS que oscilará entre 0 y 12.

Para considerar la presencia de FM se tiene en cuenta dos franjas de puntuaciones ( $IDG \geq 7 + ISS \geq 5$ ) o ( $IDG$  entre 3 y 6 +  $ISS \geq 9$ ).

En el año 2011 se realizó una simplificación de estos criterios, para permitir su utilización en estudios clínicos y epidemiológicos mediante un cuestionario autoaplicado (Wolfe et al., 2011). Estos criterios y su concordancia con los criterios de 1990 han sido validados en la población española (Carrillo et al., 2014; Segura et al., 2014).

Este reconocimiento, sin embargo, no nos puede ocultar la existencia de numerosas dudas no resueltas sobre la base de la misma patología, sobre su evolución y sobre las limitaciones que genera. Dudas sobre la comorbilidad psicosomática, la prevalencia de antecedentes traumáticos, o una visión de beneficios secundarios, han convertido este diagnóstico para muchos clínicos en un gran saco donde todo puede ser cuestionable.

### **I.3 Etiopatogenia**

En los últimos años han ido apareciendo en la literatura numerosas hipótesis sobre el proceso de desarrollo de la FM que, aunque siguen aparentemente un patrón opuesto no se puede descartar que sean complementarias y se retroalimenten. En nuestro estudio nos hemos centrado en las hipótesis basadas en procesos psicobioquímicos.

Otras hipótesis no han sido contempladas en este trabajo como las basadas en estudios electroencefalográficos (disminución del registro de ondas lentas e intrusión de ondas alfa en el ritmo delta durante la fase no REM); las basadas en estudios fisiológicos sobre lesiones musculares (microtraumas musculares crónicos, traumatismos agudos); las basadas en biopsias musculares (detección de RNA de enterovirus en biopsias musculares); etc.

Nos hemos centrado pues en las hipótesis que tienen un interés Psico-Bioquímico. Estas hipótesis se pueden esquematizar en dos bloques: las que sostienen la existencia de un mecanismo central, y, por otro, aquellas que hipótesis que plantean un origen periférico.

Nos parece de entrada especialmente interesante la hipótesis denominada del Síndrome de Sensibilización Central (SSC) o Central Sensitivity Syndromes. Este concepto (Yunnus, 2005) se basa en el papel que juegan las modificaciones psico-neuro-inmuno-endocrinas en el Sistema Nervioso Central (SNC), inducidas por el entorno en sujetos genéticamente predispuestos.

Siguiendo este planteamiento, la FM puede ser entendida como una amplia alteración del Sistema Nociceptivo (cuya función es detectar y procesar la sensación dolorosa) que conlleva dolor espontáneo, continuo y extenso, junto a una activación permanente de los sistemas de alerta (emocionales y neurovegetativos), así como un agotamiento de los mecanismos de control (Collado & Solé, 2014).

La sensibilización central está asociada a un cambio a nivel celular, que implica una alteración persistente bioquímica y molecular en los mecanismos de neurotransmisión del sistema nociceptivo, entre ellos se han citado: la Sustancia P (SP), el Factor de Crecimiento Neuronal, el Glutamato, las citoquinas o el cortisol (Malt et al., 2003), el Neuropeptido Y, el Factor Neurotrófico derivado del Cerebro (BDNF), la Noradrenalina, la Adrenalina, la Serotonina, la Dopamina, la hormona liberadora de corticotropina (CRH), la hormona adrenocorticotropa o corticotropina (ACTH), la  $\alpha$ -Amilasa (Cordero et al., 2010), etc.

Estos hallazgos son compatibles con los registros neurofisiológicos que ponen de manifiesto que la excitabilidad es una característica especial del sistema nociceptivo en estos pacientes (Collado & Solé, 2014).

Los datos acumulados en el estudio de la FM en la última década, sugieren la presencia de alteraciones en al menos tres procesos psicobioquímicos importantes:

- **Neurotransmisión Monoaminérgica:** Presencia de disfunción en la regulación biológica de la serotonina y la dopamina. Diversos datos sugieren alteración en receptores dopaminérgicos D2 (Malt et al., 2003) y niveles disminuidos de serotonina (Cordero et al., 2010).
- **Eje Hipotálamo – Pituitario –Adrenal (HPA):** Activación del eje y del Sistema Nervioso Autónomo Simpático (SNAS), con disfunción del feedback de la regulación de la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) por glucocorticoides. Se ha descrito disminución de la liberación de cortisol o hipocortisolismo en respuesta al estrés y a la activación de dicho eje HPA (Van West & Maes, 2001).
- **Estrés Oxidativo:** Se ha observado una presencia significativa en pacientes con FM (Bagis et al., 2005; Ozgocmen et al., 2006; Chung et al., 2009; Cordero, 2011).

Recientemente se han observado también la existencia de alteraciones a nivel de las Fibras finas (Fibras C y A-delta) de los tejidos periféricos, similares a las observadas en pacientes con Polineuropatías de Fibra Pequeña relacionada con causas conocidas tales como Citostáticos, Diabetes, etc. (Collado & Solé, 2014).

Y, por último, desde una perspectiva epidemiológica se ha podido comprobar que existe una agregación familiar, pues el riesgo de padecer la enfermedad entre los familiares de pacientes con FM es de 8.5 veces mayor que en otras poblaciones (Alegre et al., 2014).

En los últimos años nos hemos interesado como línea de trabajo personal en la relación existente entre las enfermedades somáticas y los estados de ánimo. Asumimos como premisa inicial, que los procesos psíquicos (estrés, ansiedad, depresión) tienen un sustrato biológico y que su interacción con la enfermedad está basada en la bi-direccionalidad y en la complejidad (puede afectar al estado de salud y ser afectado por este), (Sirera et al., 2006; Sánchez PT et al., 2008a; 2013; 2014; Sánchez JM et al., 2013).

Los datos recopilados en las últimas décadas muestran la complejidad de la interacción existente entre el Sistema Nervioso Central, Sistema Nervioso Autónomo, Sistema Inmunológico, Sistema Endocrino, Sistema Digestivo ... y cómo tanto los procesos fisiológicos (inflamatorios, isquemia, apoptosis,

neoplasia, desequilibrios nutricionales etc.) como los psicológicos (estrés crónico, ansiedad, depresión) pueden desencadenar una cascada de efectos. La FM por sus características y abordaje entra plenamente dentro de esta noción de complejidad.

Recordemos que el concepto de complejidad, desarrollado desde la década de 1940 por la sistémica (Teoría General de Sistemas y Cibernética) nos remite a la noción de la persona, como un conjunto de sistemas interrelacionados que presentan propiedades que no se pueden deducir del análisis individualizado de cada uno de sus componentes (Sánchez PT, 1995). En palabras del filósofo Edgar Morín el ser humano es un sistema abierto conectado a su entorno, con el que establece mecanismos de comunicación e intercambio. Y es en esta interacción con el ambiente (epigenética) donde creemos que debemos buscar las claves de la patogenia y desarrollo de la FM.

### **1.3.1 La hipótesis del estrés**

En la literatura sobre FM es muy habitual la presencia de una forma explícita o implícita de una relación directa con el estrés. Por otra parte, actualmente, sabemos que el estrés, la ansiedad y la depresión comparten vías fisiológicas y bioquímicas.

Desde el punto de vista anatómico el Sistema Nervioso (SN) puede ser dividido en Sistema Nervioso Central (SNC) que incluye el encéfalo y la médula espinal y el Sistema Nervioso Periférico (SNP) formado por los nervios. Desde una perspectiva funcional el SN puede dividirse en SN Somático (SNS) formado por el conjunto de neuronas que regulan las funciones voluntarias en el organismo y el SN Autónomo (SNA) formado por el conjunto de neuronas que regulan las funciones involuntarias. El SNA, se divide en dos ramas básicamente antagónicas: la rama simpática (SNAS) para la activación y la rama parasimpática (SNAP) para la inhibición. (Ver Figura I-4).

Históricamente, Selye denominó estrés a un conjunto de alteraciones fisiológicas que postuló eran consecuencia de la activación conjunta del eje Simpático - Adreno - Medular (SAM) y del eje Hipotalámico - Pituitario - Adrenal (HPA). (Ver Figura I-5).

Este mecanismo adaptativo reacciona ante la exposición a cualquier vivencia amenazante (sea de origen psíquico, físico, o parte de un proceso fisiológico), involucrando inicialmente al Hipotálamo que integra la información procedente de las vías sensoriales y viscerales activando dos rutas paralelas: el eje SAM y el eje HPA, que generan la liberación de adrenalina, noradrenalina y cortisol con el fin de proveer energía con el propósito de hacer frente a las demandas externas.

El eje SAM se activa cuando las neuronas preganglionares simpáticas de la médula espinal reciben información procedente del hipotálamo activando la Rama Simpática e inhibiendo la Rama Parasimpática, esta activación genera cambios dirigidos a preparar al cuerpo para el esfuerzo físico sostenido y la toma de decisiones. La activación de las neuronas postganglionares simpáticas produce la liberación de Noradrenalina que es segregada a nivel de la médula suprarrenal y en estructuras cerebrales: hipotálamo, sistema límbico, hipocampo y córtex cerebral.

# The Nervous System

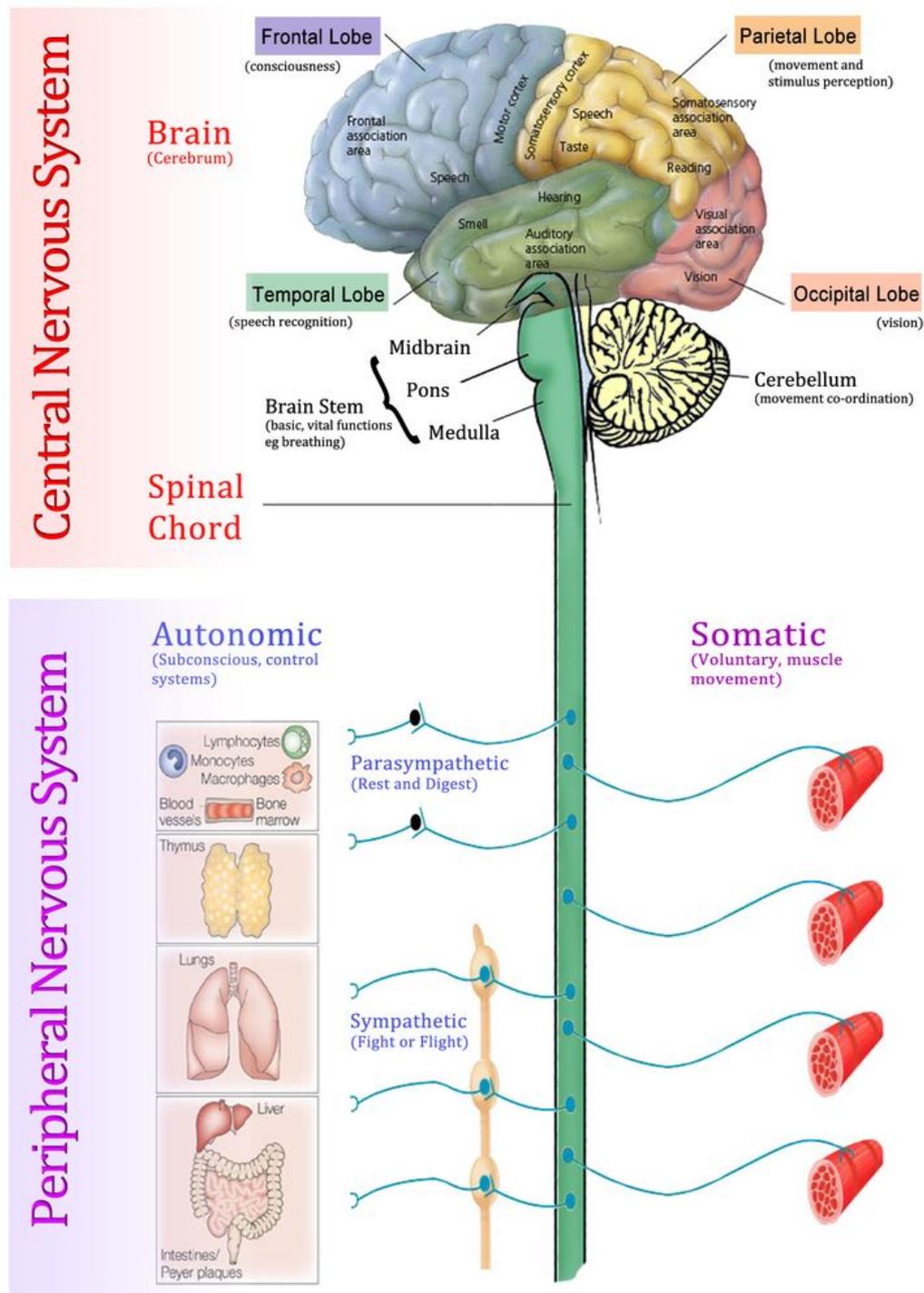


Figura I-4 Sistema Nervioso [Tomada de Internet].

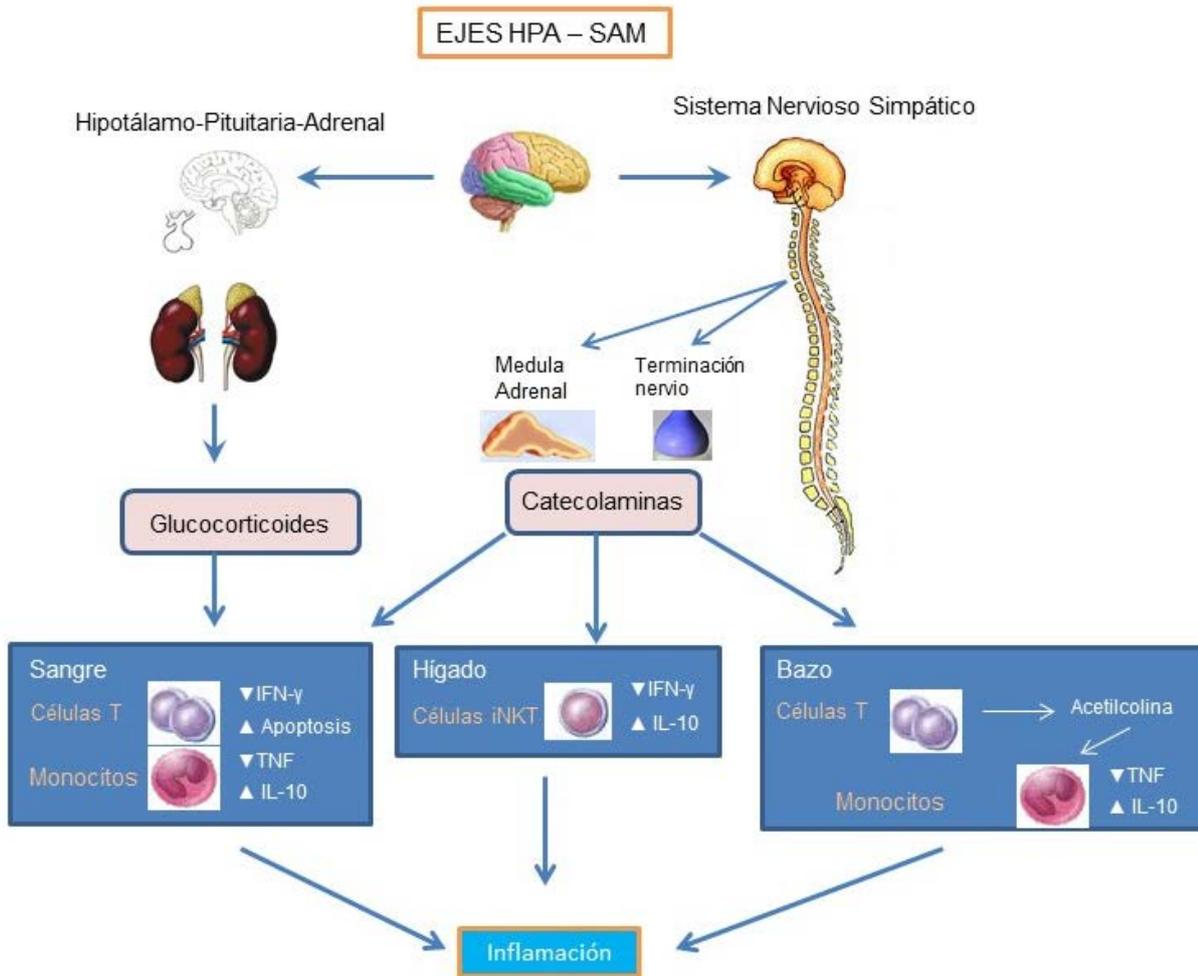


Figura I-5 Activación de los ejes HPA y SAM.

Adaptado de Chamorro, A. (2012) *The immunology of acute stroke. [Nature Reviews Neurology]*

Por otra parte, las neuronas preganglionares simpáticas activan la médula de las glándulas adrenales liberando Adrenalina a la circulación y, en menor medida, Noradrenalina, generando un incremento de los niveles plasmáticos de glucosa y de ácidos grasos; también se incrementa la producción de tiroxina, mientras que se produce una disminución de los niveles de insulina, estrógenos y testosterona, e inhibición de la secreción de prolactina.

Paralelamente, la activación del Eje HPA a partir del Núcleo Paraventricular del Hipotálamo tiene como objetivo mantener los parámetros de esfuerzo y atención. Las neuronas del núcleo paraventricular segregan, a través de los vasos portales a la Adenohipófisis, la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH). La CRH y otras hormonas relacionadas entran en el sistema circulatorio que une el hipotálamo con la pituitaria anterior, y activando la pituitaria, se libera corticotropina (ACTH) y en menor medida  $\beta$ -endorfina. Por otra parte, la activación de la Neurohipófisis por las neuronas magnocelulares del hipotálamo genera la segregación de Vasopresina y Oxitocina que potenciarán el efecto de la CRH. Una vez secretada la Corticotropina en el flujo sanguíneo, estimula la producción y liberación de esteroides suprarrenales -especialmente Glucocorticoides (cortisol y corticosterona), mineralocorticoides y andrógenos- segregados por las Glándulas Adrenales.

Existe evidencia experimental y clínica que relaciona los cambios en los ejes HPA y SAM con modificaciones en el sistema inmune y de los neurotransmisores del tipo amina (dopamina, serotonina, noradrenalina) que son importantes en el proceso de retroalimentación. (Ver Figura I-6).

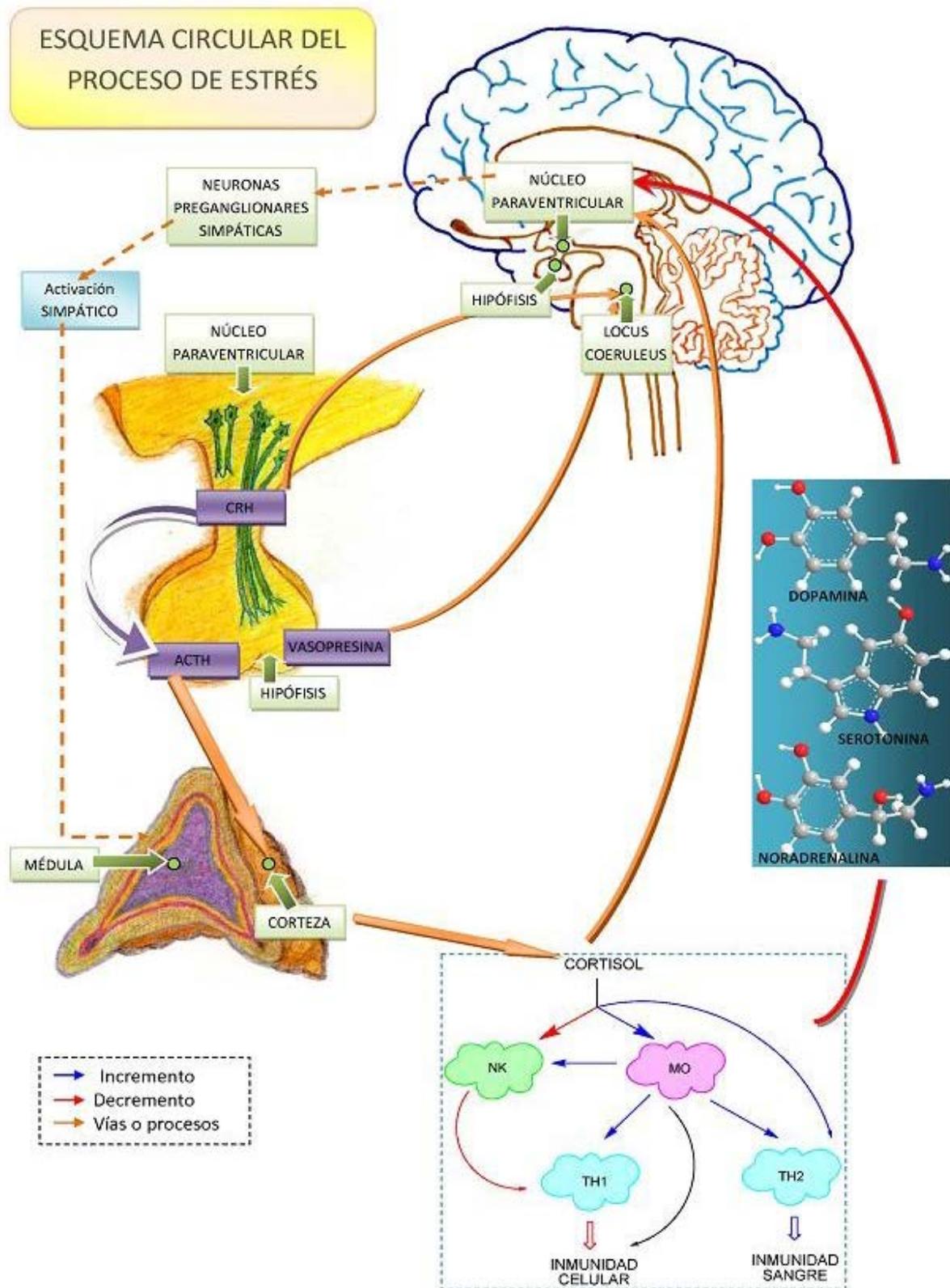


Figura I-6 Proceso del estrés. Sanchez, P.T. et al. (2008a) [REME]

Las hormonas del estrés pueden ejercer su efecto sobre el sistema inmunitario porque casi todas las células del mismo tienen receptores específicos para las hormonas de los ejes HPA y SAM. La modulación del sistema inmune se produce también indirectamente a través de la desregulación del equilibrio que impera en la producción de citocinas proinflamatorias. La comunicación entre el sistema nervioso central (SNC) y el inmunológico es bidireccional a través del mecanismo circular que hemos expuesto en el anterior esquema. Por ejemplo, la interleucina 1 (IL-1) provoca la síntesis de hormona estimulante de la síntesis de corticotropina (CRH) por el hipotálamo, induciéndose por consiguiente la síntesis de más hormonas del estrés y la desregulación del sistema inmunitario.

Los trastornos de ansiedad en los modelos actuales se relacionan estructuralmente con el sistema límbico coordinado por la amígdala (a través de receptores noradrenérgicos, benzodiazepínicos y serotoninérgicos) y el locus ceruleus (que puede tener un efecto inhibitorio por receptores GABA-benzodiazepínicos y serotoninérgicos y un efecto activador por el péptido intestinal vasoactivo, la CRH, la sustancia P y la acetilcolina). La desregulación de la neurotransmisión inhibitoria GABA y la hiperactivación del sistema noradrenérgico se ha documentado en varios trastornos de ansiedad. La hiperactividad del sistema límbico observada en los trastornos de ansiedad podría ser el resultado de un proceso de disminución de neurotransmisión inhibitoria ( $\gamma$ -amino-butírico-ácido, GABA), de un proceso de aumento de la neurotransmisión excitatoria (glutamato), o de una combinación de estos dos procesos (Martin et al., 2009).

En los cuadros depresivos se postula asimismo una relación fisiológica con el sistema límbico, la corteza prefrontal ventromedial y temporal, partes de la corteza parietal inferior, el tálamo y áreas ventrales de los ganglios basales y del mesencéfalo. A nivel bioquímico la complejidad del cuadro mantiene abierta numerosas hipótesis implicando en su patogenia a las monoaminas, serotonina, norepinefrina y dopamina (Dunlop & Nemeroff, 2007), a los neurotransmisores glutamato (excitatorio) y GABA (inhibitorio), al estrés (disfunción del eje HPA), al sistema inmunológico a través de las citocinas proinflamatorias (Leonard, 2010), y al Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Palazidou, 2012).

En pacientes con depresión como hemos comentado se ha encontrado la existencia de un perfil bioquímico a nivel endocrino e inmunológico similar al observado en el estrés. De hecho hay datos de que el estrés puede jugar un rol importante en el desencadenamiento y evolución de los trastornos depresivos. En este sentido, se ha señalado que los glucocorticoides se encuentran entre los principales mediadores de los efectos inmunosupresores generados por los estresores (Burke et al., 2005; Pace & Miller, 2009), pudiendo ejercer también su acción en el cerebro atravesando la barrera hematoencefálica.

La desregulación observada en los niveles de cortisol y en las citocinas proinflamatorias, nos presenta una paradoja aparente, dadas las propiedades anti-inflamatorias bien conocidas de los glucocorticoides que incluyen la inhibición de la liberación de citoquinas. Se han postulado dos explicaciones alternativas para resolverla: una propone que la reducción de la resistencia a los glucocorticoides crearía un ambiente propicio para la activación del Sistema Inmune; la otra se centra en la evidencia de que bajo circunstancias específicas los glucocorticoides pueden actuar favoreciendo una actividad proinflamatoria (Horowitz & Zunszain, 2015).

En la actualidad se asume que el estrés, la depresión y la inflamación son procesos capaces de activar y modificar el equilibrio sistémico de las citocinas proinflamatorias que independientemente de su origen, correlacionan con cambios cuantitativos en los niveles de Noradrenalina, Serotonina, Dopamina, Cortisol, Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH) y Corticotropina (ACTH), de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) y de la actividad de las llamadas Células Asesinas Naturales (Natural Killer cells o NK).

La complejidad de las interacciones bioquímicas, la existencia de una red de múltiples vías neurobiológicas, y su bi-direccionalidad, hacen realmente difícil poder identificar la causa o causas y los mecanismos patogénicos concretos que inician o mantienen la relación entre el estado de salud y el estado emocional.

El estrés, la ansiedad y la depresión presentan en la actualidad una alta prevalencia entre la población general. A la hora de cuantificar su incidencia y prevalencia, nos encontramos con la dificultad de la utilización de diferentes metodologías y criterios (Sánchez PT et al., 2008b). Por tanto, los resultados publicados siempre debemos considerarlos aproximados. En nuestro país, siguiendo los resultados del estudio ESEMeD-España, encontramos que el trastorno mental más frecuente es el episodio depresivo mayor (que tiene un 3,9% de prevalencia-año y un 10,5% de prevalencia-vida. Como grupo de Trastornos, los de ansiedad son ligeramente más frecuentes que los depresivos según los datos de prevalencia-año (6,2 frente a 4,3%), aunque esta relación se invierte en la prevalencia-vida (9,3 frente a 11,4%). Por otra parte, este estudio constata que la prevalencia en mujeres de la mayoría de los trastornos de ansiedad y depresivos es más del doble que la de los varones. Y mucho mayor prevalencia x año en pacientes con discapacidad (15,8% en trastornos depresivos y 9% en trastornos de ansiedad) (Haro et al., 2006).

### **1.3.2 La relación entre dolor y estrés en FM**

Desde una perspectiva Psicobioquímica la asociación entre el estrés (ansiedad y depresión) y el Dolor en la FM nos presenta tres explicaciones o hipótesis:

1. El Dolor como causa del estado de ánimo observado.
2. El estado de ánimo está implicado en la generación del dolor.
3. El estado de ánimo y el dolor son debidos a la disfunción de otros procesos centrales comunes.

En nuestra experiencia clínica los pacientes con patologías crónicas con dolor como síntoma central, suelen presentar comorbilidad con trastornos ansioso- depresivos. Concretamente en la FM, según la literatura consultada los trastornos de ansiedad se presentan con una comorbilidad que se puede establecer en una horquilla que va entre el 40% y 70% (Arnold et al., 2007; Gatchel et al., 2007; Revuelta et al., 2010), y alrededor del 30% de los pacientes con FM presentan de forma coexistente ansiedad y depresión (González et al., 2010). Respecto a la comorbilidad de FM con trastornos depresivos encontramos según los diferentes trabajos publicados una horquilla de entre el 20% y el 80% de los pacientes (Mañez et al., 2005; Kassam & Patten, 2006; Gatchel et al., 2007). Esta comorbilidad plantea para diversos autores la necesidad de valorar que la FM puede compartir vínculos fisiopatológicos tanto con la ansiedad como con la depresión (Arnold et al., 2006; Kassam & Patten, 2006).

Uno de los puentes teóricos redundantemente citados para relacionar Estrés y Depresión está sustentado en los procesos inflamatorios y de forma concreta en la actividad de las interleucinas proinflamatorias. En los modelos actuales sobre el funcionamiento de las citocinas se otorga a las interleucinas proinflamatorias la capacidad de interactuar con los Sistemas Endocrino, Noradrenérgico, Serotoninérgico y Dopaminérgico. Por otra parte, el estrés, la depresión y la inflamación son capaces de activar y modificar el equilibrio sistémico de las citocinas. La presencia en la FM de disfunciones de los ejes SAM y HPA ha sido descrita consistentemente por diversos grupos de investigadores, entre los resultados cabe destacar una reducción de los niveles de serotonina (Jaschko et al., 2007; Bote et al., 2012), noradrenalina y dopamina (Riva et al., 2012), y un incremento de la sustancia P y del neuropéptido Y considerados clave en el dolor (Martinez-Lavin, 2007; Di Franco et al., 2010; Becker & Schweinhardt, 2012; Okifuji & Hare, 2013).

Durante la última década se han investigado numerosos biomarcadores en la búsqueda de entender los mecanismos que subyacen en la FM. No debemos olvidar que la relación entre el Estrés y el Dolor muestra un parámetro circular donde los niveles del estrés y dolor se retroalimentan al utilizar vías comunes. El estrés como un amplificador del dolor, se produce especialmente entre los pacientes que presentan una mayor hipersensibilidad y activación, o con un umbral incrementado de reactividad frente a los estímulos. Una posibilidad complementaria es valorar el dolor crónico como un potente estímulo estresor, generador de sintomatología y de comorbilidad psicopatológica.

Los procesos bioquímicos implicados en esta relación son numerosos aunque destacan las hormonas inducidas por emociones negativas catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), la adenocorticotropa (ACTH), o el cortisol. Otra relación puede establecerse entre los procesos inflamatorios y la amplificación de la sensibilidad al dolor. Aunque existen diferentes vías posibles se han resaltado cambios en el sistema inmunológico, así las citocinas proinflamatorias aumentan la actividad en las rutas nociceptivas y pueden causar sensibilización al activar la liberación de otras citocinas y mediadores clásicos de la hiperalgesia, como prostanoïdes, aminos simpatomiméticas, endotelina o glutamato. Esta sensibilización neuronal ocurre tanto centralmente como en la periferia. (Ver Figura I-7)

También se ha señalado el papel de la Hormona del Crecimiento (GH) en la modulación central del dolor (Cuatrecasas et al., 2010; 2012; 2014). Los datos acumulados en los últimos años sugieren que la aparición de trastornos de ansiedad y/o trastornos depresivos forman parte de la comorbilidad de las patologías crónicas de dolor (Raphael et al., 2004).

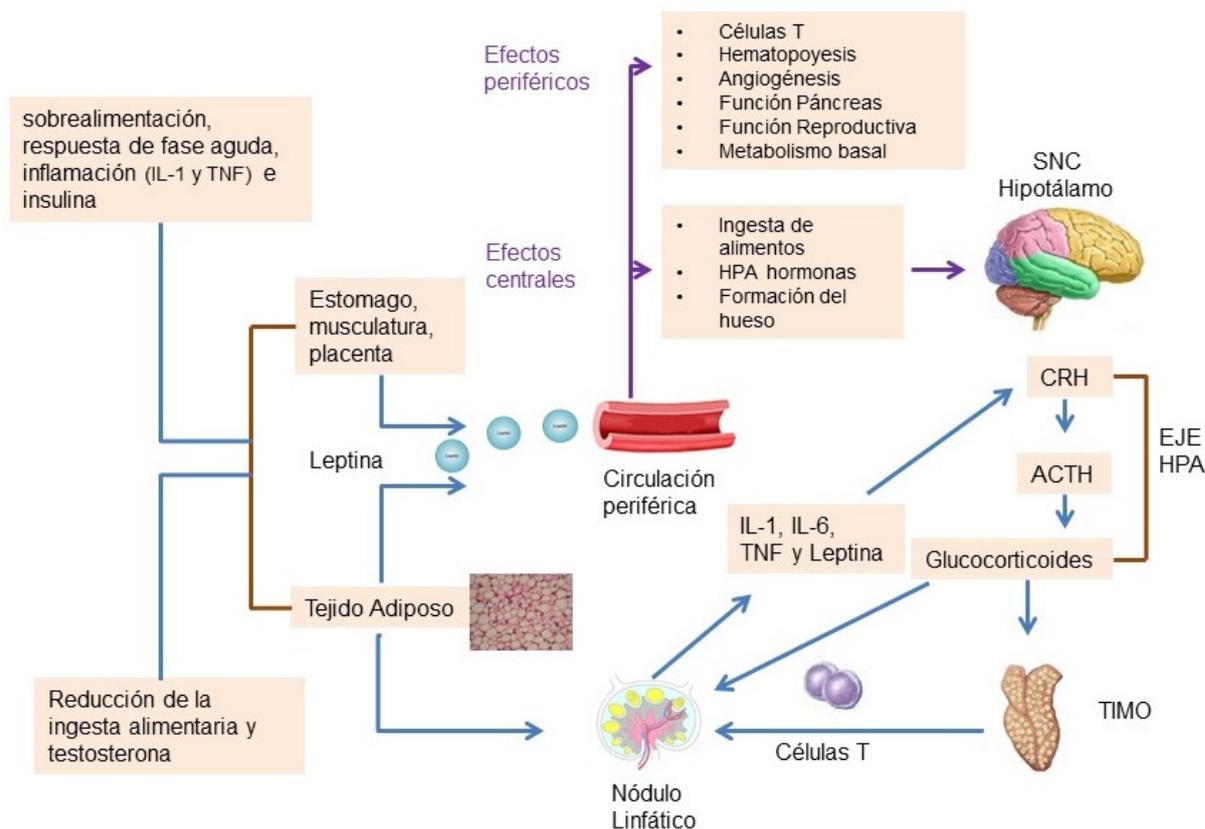


Figura I-7 Comunicación Bidireccional del Sistema Inmune y el Sistema Endocrino.  
Modificado de La Cava & Matarese. *Nature Reviews Immunology* 4, 371-379

Aunque no existe unanimidad en la literatura y aunque desconozcamos en la actualidad su valor etiopatogénico, se ha propuesto la existencia de una hiperactividad en la producción de cortisol que daría lugar inicialmente a una hipercortisolemia y posteriormente a una hipocortisolemia con influencia sobre otros ejes hormonales. Es posible que el estrés crónico termine por generar un tono hiposerotoninérgico en el SNC, y esa disfunción de los ejes HPA y SAM podría explicar parte de la clínica de la FM incluyendo los trastornos del sueño, inmunodepresión, hiperactividad muscular, trastornos tróficos, cambios peristálticos, disfunción sexual, dolor simpático mantenido, etc.

#### I.4 Referentes Psicobioquímicos

La visión clínica desde la psicología, en la medida que se acumulan las historias de pacientes con FM, y escuchamos sus relatos, sintomatología y evolución, recuerdan a los ejemplos que hemos visualizado para explicar los sistemas dinámicos con la convicción de que bajo ese aparente caos existe un orden que por falta de una perspectiva global no conseguimos “aprehender”.

Cuando nos zambullimos en la literatura científica seguimos con esa impresión de que algo nos falta para poder entender el conjunto y su dinámica. En las últimas dos décadas se han descrito numerosas alteraciones genéticas, moleculares y bioquímicas que posiblemente representen un componente esencial de los mecanismos neurobiológicos del estrés, de la depresión y del dolor. El reto actual estriba en la validación de algunas de estas alteraciones como posibles biomarcadores y, sobre

todo, en buscar una utilidad clínica de éstos en los contextos específicos de tratamiento. Dada la complejidad de la FM, no es de extrañar la avalancha de resultados que durante estos años de investigación hemos evaluado. Razones temporales, de utilidad, y presupuestarias han ido reduciendo nuestras posibilidades de aplicación como desarrollaremos en el próximo capítulo; sintetizamos en la Tabla I-3 algunas de las moléculas que hemos estudiado antes de centrar nuestro trabajo en el análisis de la saliva.

*Tabla I-3 Moléculas producidas por células del sistema inmunológico con actividad sobre el SNC.*

<b>Neurotransmisores</b>	Norepinefrina
	Serotonina
	Dopamina
	Acetilcolina
<b>Neuropéptidos</b>	Encefalinas
	Sustancia P
	Péptido vasoactivo intestinal
	Factor liberador de corticotropina
	Neuropéptido Y
<b>Neurohormonas</b>	Hormona de Crecimiento
	Adenocorticotropa
	Prolactina
<b>Hormonas Adrenales</b>	Corticosteroides
	Epinefrina

A continuación, presentamos un resumen de una parte de los resultados publicados, relacionados con nuestra búsqueda de marcadores con repercusión Psicobioquímica y de posible aplicación en la FM.

#### **I.4.1 Hormona del Crecimiento**

La Hormona del Crecimiento (GH) o Somatotropina, es una hormona secretada por la glándula pituitaria bajo el control del Hipotálamo. La más abundante en sangre y en las propias células somatotropas es la conocida como forma 22k, aunque en los últimos años se han descubierto una serie

de variantes cuya significación fisiológica está aún por descifrar. La secreción de la GH ocurre en forma intermitente (pulsátil, secreciones concentradas y cortas) (Rosen, 2000; Mendoza, 2008; Norman & Henry, 2014).

Durante el desarrollo de una persona, es máxima durante los períodos de crecimiento después, tanto la periodicidad como la amplitud de los pulsos de secreción de GH caen, de tal modo que la cantidad de GH secretada diariamente por una persona de 60 años puede ser alrededor de la mitad de la secretada por una persona de 20 años (Rosen, 2000).

La síntesis y secreción de la GH está regulada por una compleja red de mecanismos neurales, metabólicos y hormonales que incluye desde neurotransmisores (acetilcolina, serotonina y dopamina) y péptidos hipotalámicos (la hormona liberadora de GH o GHRH que tiene un efecto estimulador y de la somatostatina que la inhibe), hasta la glucosa y los estrógenos circulantes. Pero también está muy influenciada por una serie de variables: unas incrementan su concentración sérica como el estrés físico y psíquico, el sueño (la mayor cantidad -entre el 50 y 80% de la producción total diaria de GH- se produce durante la noche asociada a las fases de sueño No REM en las etapas III y IV), la hipoglucemia, el ejercicio físico, la L- DOPA, la Clonidina y algunos aminoácidos (arginina, ornitina); otras disminuyen los niveles en sangre como la hiperglucemia, los niveles circulantes de IGF-I, los agonistas  $\beta$ - adrenérgicos, el estrés crónico, la depresión y la obesidad (Norman & Henry, 2014).

Esta hormona es reconocida por su rol en el crecimiento y el desarrollo, pero también está implicada en múltiples efectos metabólicos en los adultos. Un adulto con deficiencia de GH presenta entre otros efectos: cambios en la masa corporal con un aumento del porcentaje de grasa corporal (masa grasa), junto a una reducción de la masa corporal magra (el tejido magro o masa libre de grasa) y de la masa muscular, con la consiguiente reducción de la fuerza muscular. También presentan niveles elevados de la concentración total de colesterol, de LDL-C y de la apolipoproteína B, los niveles de HDL-C tienden a ser bajos y los triglicéridos altos en comparación con sujetos sanos.

El ejercicio físico, junto con el sueño, es el estímulo fisiológico más potente para la secreción de GH. La magnitud de la secreción de esta hormona estimulada por el ejercicio parece ser proporcional a la intensidad del mismo; sin embargo, las mujeres parecen secretar más GH que los varones para una misma intensidad de ejercicio (Pritzlaff et al., 1999).

En los adultos, la GH estimula la síntesis de proteínas en el músculo y en casi todas las células del organismo, incrementa la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo aumentando la cantidad de ácidos grasos libres en circulación favoreciendo su utilización como fuente de energía (efectos anabólicos). Inhibe la captación de glucosa por el músculo, mientras que estimula la captación de aminoácidos. Los aminoácidos se usan en la síntesis de proteínas y el músculo pasa a utilizar ácidos grasos como fuente de energía. Por último la GH es el principal regulador de los niveles del Factor de Crecimiento Insulínico tipo 1 (IGF-I) o somatomedina C. De hecho, existe un circuito de retroalimentación negativa entre GH/IGF-I.

En los últimos años, numerosos estudios avalan la presencia en un subgrupo de pacientes con FM de niveles anormalmente bajos de GH y/o IGF-1 en sangre (Bennett et al., 1997; Leal et al., 1999;

Landis et al., 2001; Bennett, 2002, Jones et al., 2007; Ross et al., 2010; Cuatrecasas et al., 2010; 2012; 2014). Dado que los niveles de GH tienden a ser normales durante el día (Landis et al., 2001) y se reducen durante la noche, se ha sugerido una doble explicación a estos datos: la GH es secretada principalmente en la etapa IV del sueño no REM, y esta etapa suele interrumpirse en los pacientes con FM, por otra puede ser el resultado de un aumento de los niveles de somatostatina, un inhibidor de la GH, inducida por hipersecreción de la hormona corticotropa (ACTH) cuyos niveles suelen ser altos en estos pacientes (Jones et al., 2007; Bellato et al., 2012).

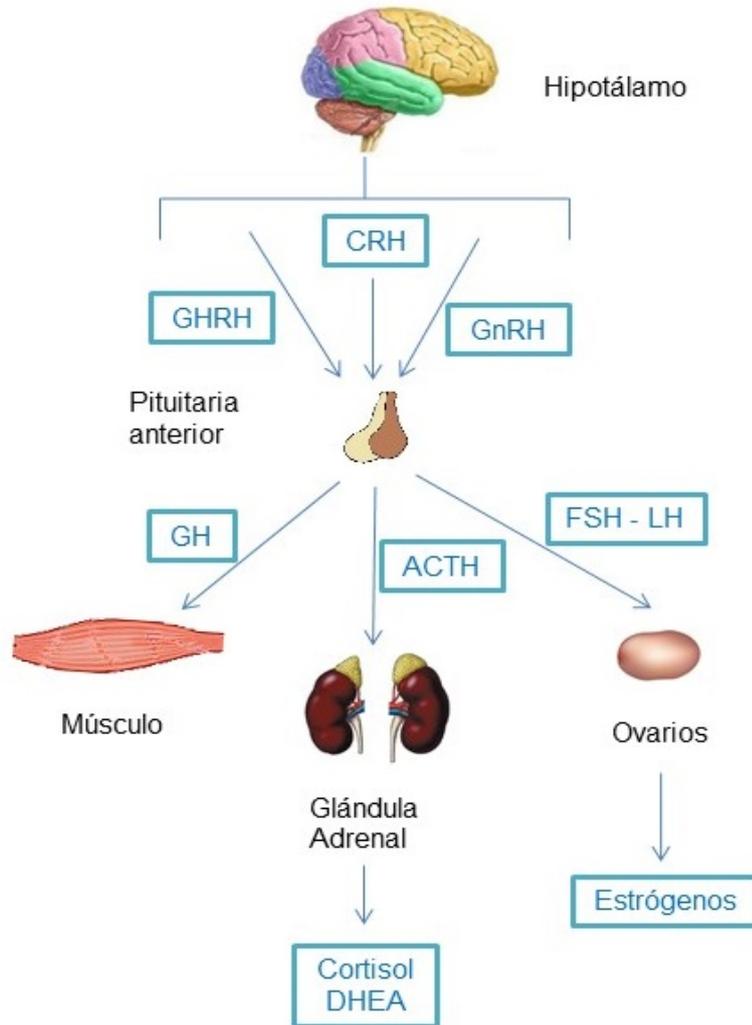


Figura I-8 Vías hormonales implicadas en el estrés y la fibromialgia.  
Modificado de Gupta & Silman, *Arthritis Res Ther* 2004; 6:98-106.

Como hemos comentado el estrés físico y psíquico agudo incrementan la concentración sérica de la GH, pero el estrés crónico y la depresión disminuyen su concentración (Norman & Henry, 2014).

En suma, los datos aportados no dejan de ser controvertidos, dado que la deficiencia de GH es el trastorno hormonal más común de la glándula pituitaria, calculándose que en torno a un 20% de pacientes con trastornos crónicos dan positivo cuando se utilizan múltiples pruebas (Braverman et al., 2013). Y no parece existir un consenso sobre la metodología utilizada para diagnosticar la deficiencia de la GH en adultos ((Hoffman et al., 1994; Granada, 2006; Ghigo et al., 2008; Gabellieri et al., 2010). Algunos autores

proponen que se requiere más investigación para determinar si los niveles bajos de IGF-1 puedan ser considerados como un marcador diagnóstico de la existencia de deficiencia de la GH en adultos con patologías crónicas (Braverman et al., 2013), dado que no siempre se han encontrado esa correlación (Landis et al., 2001; Denko & Malemud, 2005; Cuatrecasas et al., 2010).

Así, Denko y Malemud (2005), estudiaron a 32 pacientes con FM y 28 controles encontrando que la concentración basal de GH en suero fue significativamente mayor en los pacientes con FM que en los controles de la misma edad, mientras que por el contrario, las concentraciones de IGF-1 no fueron diferentes entre ambos grupos. En un estudio posterior (Tander et al., 2007), estudiaron a 47 pacientes con FM y 28 controles, no encontrando la existencia de diferencias significativas en los niveles de GH e IGF-1, entre ambos grupos.

Por último, aunque la IGF-1 sea considerada como el biomarcador más útil en el diagnóstico de la GH, hay que reseñar que las concentraciones dentro del rango normal por edad y sexo no excluyen el diagnóstico de déficit de GH (Granada, 2006).

#### **I.4.2 Sustancia P (SP)**

La Sustancia P (SP) es un neuropéptido que actúa como neuromodulador y neurotransmisor. La SP puede ser liberada en los terminales periféricos de las fibras nerviosas sensoriales en la piel, los músculos y las articulaciones. Se ha sugerido que el incremento de la SP en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) favorece la transmisión de los estímulos dolorosos (puesto que está presente en las fibras C) en la medida que facilita la estimulación de las vías dolorosas por parte de otros neurotransmisores. Los niveles altos de este neurotransmisor aumentan la sensibilidad de los nervios al dolor. Además los niveles altos en la médula espinal hacen que un estímulo normal se pueda percibir como nocicepción exagerada.

La SP ejerce sus acciones sobre las células a las que activa mediante su unión molecular a una proteína presente en la membrana de las células diana. Este complejo proteico-receptor de la SP se denomina receptor Neuroquinina 1 (NK1) y su presencia determina si una célula nerviosa puede o no responder a las acciones de la SP. La SP juega por tanto un papel en el llamado "dolor patológico", el dolor de la inflamación (O'Connor et al., 2004), de las lesiones persistentes, degenerativas y neuropáticas.

Por otro lado, los analgésicos opiáceos, morfina y las endorfinas inhiben la liberación de la SP en el núcleo trigeminal, que transmite la información dolorosa, por lo tanto parece que hay alguna relación entre la SP y los neurotransmisores opiáceos endógenos implicados en los procesos de analgesia del SNC. También sabemos que es esencial para el desarrollo de las reacciones inflamatorias, pues es secretada por los nervios y células inflamatorias tales como macrófagos, eosinófilos, linfocitos, y células dendríticas, tiene efectos proinflamatorios en las células inmunes y epiteliales y participa en las enfermedades inflamatorias de los sistemas respiratorio, gastrointestinal, y musculoesqueléticas (O'Connor et al., 2004).

En relación a la FM, hay que señalar que a partir del hallazgo de niveles aumentados de la SP en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con FM (Vaeroy et al., 1988; Russell et al., 1994), se ha hipotetizado que puede jugar un papel fundamental y podría explicar un umbral anormalmente disminuido

al dolor en este síndrome, también favorecería la transmisión de los estímulos dolorosos al facilitar la estimulación de las vías dolorosas por otros neurotransmisores y orientan al por qué los moduladores de la concentración de bioaminas pueden producir un cierto beneficio en el tratamiento de la FM (Mayero, 2014). Diversos estudios corroboran un incremento significativo en la FM de la SP en el LCR (Liu et al., 2000) que puede ser de 2 a 3 veces mayor que en los grupos control. Por otra parte, se ha observado que el aumento de SP se correlaciona con incremento del dolor (Bjersing et al., 2012).

También conviene señalar que parece que la SP tiene una función a la hora de orquestar las respuestas del sistema nervioso ante situaciones de estrés, de hecho se le ha asociado con la regulación de la depresión, la ansiedad, el estrés, la inflamación, la neurogénesis, y el dolor (Harrison & Geppetti, 2001; Muñoz & Coveñas, 2014; Steinhoff et al., 2014).

Concentraciones significativamente elevadas de la SP en el LCR se han encontrado en pacientes con depresión mayor y con trastorno de estrés postraumático (TEPT) (Geraciotti et al., 2006).

### **I.4.3 Neuropeptido Y (NPY)**

Al neuropeptido Y (NPY), se le considera un neurotransmisor y un neuroprotector (Malva et al., 2012). Se sintetiza en las neuronas del núcleo arqueado del hipotálamo, desde donde se envían señales a la corteza, el hipocampo y la amígdala y especialmente al núcleo paraventricular que a través del Sistema Nervioso Simpático estimula la ingesta, y favorece la síntesis y el almacenamiento de grasa.

Es uno de los más potentes factores orexigénicos producidos por el cuerpo humano. Su importancia radica en que en la pérdida de peso el nivel de NPY aumenta.

En la FM se ha observado un incremento de los niveles séricos de NPY en pacientes (Di Franco et al., 2009). Se ha sugerido que el NPY puede contrarrestar el dolor inflamatorio y neuropático a través del sistema opioide endógeno.

Los estudios en humanos han sugerido consistentemente un papel para NPY en las respuestas de estrés. El estrés agudo provoca la liberación de NPY y esta liberación se asocia positivamente con el cortisol y la liberación de norepinefrina (NE), de forma que mayores niveles de liberación de NPY se asocian con menos angustia psicológica por lo que el NPY confiere actividad ansiolítica (Morgan et al., 2002; 2003). En pacientes con Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) se han observado niveles más bajos de NPY en el LCR (Sah et al., 2009).

Por otra parte, sobre el papel del NPY en la depresión se obtienen datos contradictorios (Morales et al., 2010); por ejemplo, en un artículo clásico sobre niveles del NPY en el LCR entre pacientes con depresión, esquizofrenia y controles no se observaron diferencias significativas (Berrettini et al., 1987). Sin embargo Widerlöv et al. (1988) observaron niveles significativamente inferiores en los pacientes depresivos.

#### I.4.4 Citocinas

Las Citocinas forman un grupo importante de proteínas que actúan como mediadores de la comunicación entre células vivas. Pueden ejercer una comunicación autocrina (sobre sí mismas), paracrina (entre células próximas dentro de un mismo tejido), o una comunicación endocrina (entre células situadas en tejidos distintos, como el cerebro). Ésta comunicación intercelular es indispensable para la función sincrónica de las células tanto en los tejidos como en los fluidos del organismo (Sirera et al., 2006).

Las Citocinas se pueden agrupar en seis grupos principales: las interleucinas 1-15; los interferones alfa, beta o gamma; los factores de necrosis tumoral alfa y beta; los factores estimulantes de colonias G, M, G/M; los factores de transformación del crecimiento alfa y beta; y los factores de crecimiento fibroblástico ácido y básico.

Un aspecto fundamental a la hora de entender el papel de las Citocinas en la actividad cerebral es explicar el mecanismo por el que pueden afectar a la función neuronal (Watkins et al. 1995). Se han postulado diversos mecanismos no excluyentes: transporte pasivo a la zona circunventricular, unión al endotelio vascular y posterior liberación por parte del mismo de otros agentes (prostaglandinas, óxido nítrico) al interior del cerebro, transporte activo a través de la barrera hematoencefálica y activación periférica de las terminaciones nerviosas donde se ha producido la liberación de Citocinas. Otro aspecto importante es que las citocinas se pueden producir por las células accesorias del tejido nervioso, la microglía y los astrocitos e incluso las neuronas.

En la siguiente tabla presentamos un resumen de las principales citocinas.

*Tabla I-4 Citocinas, fuente y acción principal (Sánchez PT et al. 2008).*

CITOCINAS	Fuente	Acción
IL-1: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1RA.	Macrófagos, Monocitos y Células Dendríticas	Proinflamatoria. Activa las células T y estimula el crecimiento medular.
IL-2.		Promueve la proliferación de células T. Interviene en la respuesta inflamatoria, induce la liberación de IL-1, TNF $\alpha$ y TNF $\beta$
IL-4	Linfocitos Th0 activados y los Mastocitos.	Promueve la proliferación de células T y la activación, proliferación y diferenciación de los Linfocitos B.
IL-5	Linfocitos Th2 y los Mastocitos.	Activación, proliferación y diferenciación de Linfocitos B, y principal factor regulador de la eosinofilia.
IL-6	Macrófagos activados, Monocitos, Fibroblastos y las Células del endotelio vascular.	Principal regulador de la respuesta inmunológica y de reacciones de fase aguda, interviene también en la hematopoyesis. Tiene propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias, predominando la acción antiinflamatoria.

<b>IL-8</b>	Monocitos.	Moviliza y activa a los Neutrófilos, estimulando la fagocitosis. Es también angiogénico.
<b>IL-10</b>	Linfocitos Th2.	Tiene efecto antiinflamatorio. Inhibe la expresión de IFN-g e IL-2 por parte de los LTh1, y la síntesis de IL-1, IL-6 y TNF-a por parte de los Macrófagos. Es también co-estimulador del crecimiento de varias células hematopoyéticas, incluyendo Linfocitos B y T.
<b>IL-12</b>	Linfocitos B.	Induce la síntesis de IFN-g e IL-2 por los LTh1 e inhibe la producción de IL-4, IL-5 e IL-10 por los LTh2. Además activa las células NK y aumenta la expresión de receptores para la IL-18.
<b>IL-13</b>	Linfocitos Th2 y Mastocitos.	Estimula e incrementa la producción de citocinas por los LTh2, e inhibe las citocinas proinflamatorias sintetizadas por los LTh1 y Macrófagos, y factores quimiotácticos secretados por Monocitos y Linfocitos B.
<b>IL-16</b>	Linfocitos T8 activados.	Es proinflamatoria. También denominada factor quimioatrayente de Linfocitos, aumenta la expresión de receptores para la IL-2 en Linfocitos B y T, células NK, Macrófagos y Monocitos.
<b>IL-18</b>	Macrófagos activados.	Acción similar a la IL-12 con la que actúa sinérgicamente. Es la mayor inductora de la producción de IFN-g.
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Macrófagos, Monocitos y los Linfocitos T.	Tiene efecto anti-tumoral y actúa como mediador en el desarrollo del shock séptico y de la caquexia en las enfermedades crónicas. Además activa potentemente a los Macrófagos, estimula la producción de citocinas por muchos tipos celulares e incrementa la permeabilidad vascular
<b>TNF<math>\beta</math></b>	Linfocitos T activados.	Tiene actividad citotóxica sobre algunos tipos tumorales, mediado solo por necrosis hemorrágica.

En referencia a la FM, han sido estudiadas numerosas Citocinas, especialmente las que poseen propiedades proinflamatorias.

Así, en un meta-análisis donde se recogen los datos de 13 estudios (Üçeyler et al., 2011), encuentran niveles séricos incrementados de IL-1RA, IL-6 e IL-8, en pacientes con FM frente a los controles, así como niveles plasmáticos elevados de IL-6 e IL-8.

Se han encontrado niveles plasmáticos significativamente más altos en los pacientes con FM en la IL-10 y TNF $\alpha$  (Bazzichi et al., 2007). Sin embargo, a nivel sérico se observa niveles más bajos de TNF $\alpha$  en los pacientes con FM (Hernandez et al., 2010).

Serán necesarios estudios de mayor calidad y con mayor número de sujetos para acotar el posible papel de las citocinas en la fisiopatología de la FM (Üçeyler et al., 2011).

Hemos planteado en trabajos anteriores (Sirera et al., 2006; Sánchez PT et al., 2008; Sánchez JM et al., 2013) que existe una relación entre los procesos inflamatorios, el estrés y la depresión.

Entre las interleucinas más estudiadas encontramos a las IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 y la TNF $\alpha$ .

Los datos acumulados más consistentes se han obtenido para la IL-6, donde se ha encontrado una relación entre su concentración sérica y la sintomatología depresiva (Howren et al., 2009; Dowlatia et al., 2010; Liu et al., 2012; Hiles et al., 2012; Valkanova et al., 2013; Sánchez JM et al., 2013).

En el resto de las interleucinas aún falta consolidar los datos publicados como por ejemplo el papel de la IL-1 en la respuesta de estrés (ver Figura I-9).

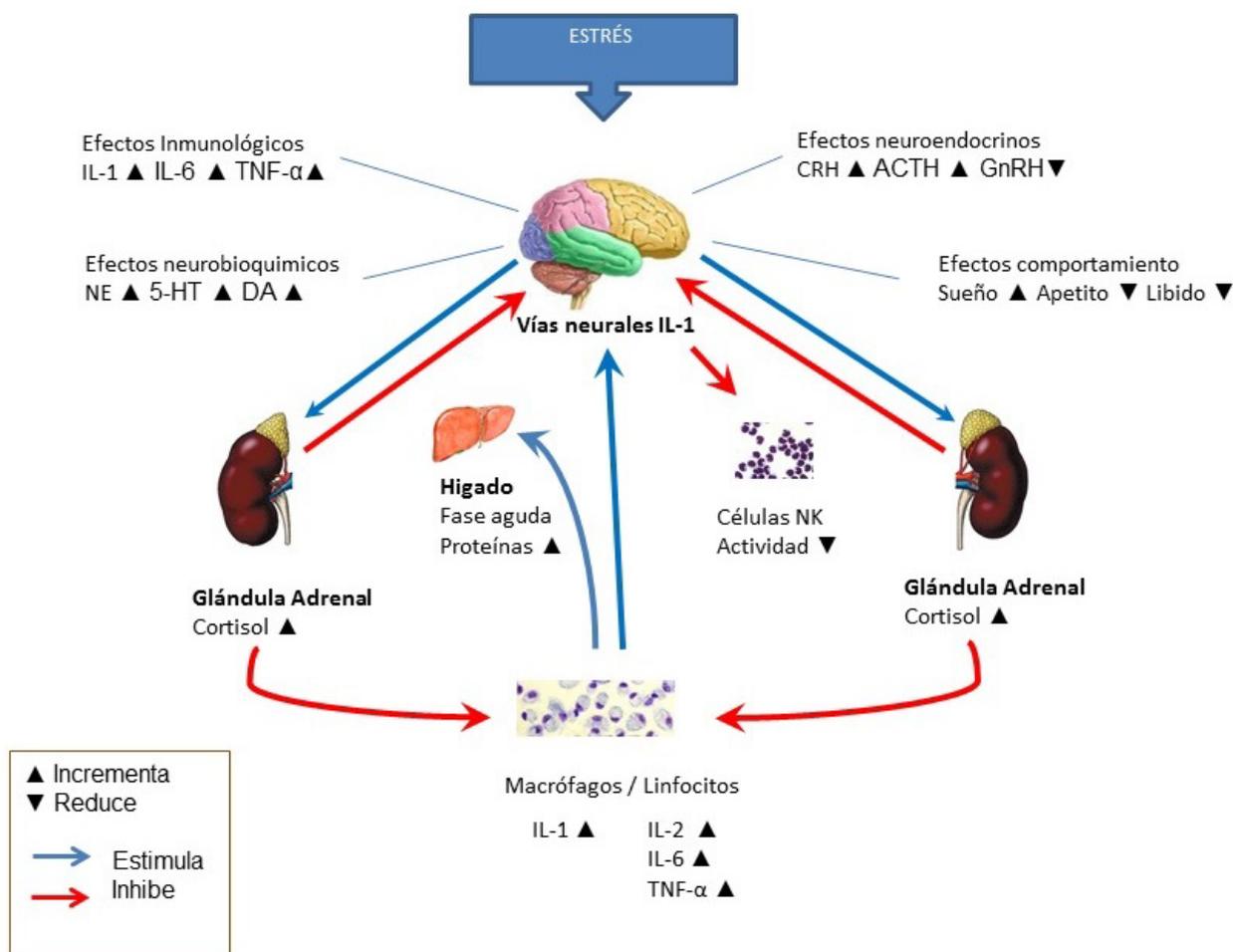


Figura I-9 Papel de la Interleucina 1 en la respuesta de estrés

Modificado de Kronfol & Remick. *Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry*. Am J Psychiatry 2000; 157: 683 – 694.

### **I.4.5 Cortisol**

El cortisol (hidrocortisona) es una hormona esteroidea, o glucocorticoide, producida por la glándula suprarrenal en respuesta a la hormona corticotropina (ACTH) de la hipófisis. La liberación de cortisol es pulsátil, su regulación es tanto genética como ambiental, influyendo en ella el ciclo sueño – vigilia, la percepción de estrés y el nivel de glucocorticoides en la sangre. Los niveles de concentración del cortisol fluctúan en un ciclo de 24h de duración, este patrón se presenta en personas sanas y es considerado un ritmo circadiano (Juárez & Landero, 2014). La mayor actividad adrenal ocurre en horas muy tempranas de la mañana (6 -8 horas) y disminuye lenta y progresivamente hasta llegar a una actividad mínima en la tarde, presentando su nivel más bajo antes de comenzar el sueño (Pérez et al., 2013).

Su principal función fisiológica consiste en incrementar el nivel de azúcar en la sangre a través de la gluconeogénesis, suprimir el sistema inmunológico y ayudar al metabolismo de grasas, proteínas y carbohidratos.

En relación a la FM, cabe señalar que diferentes estudios han observado la existencia de hipocortisolemia matutina (Klerman et al., 2001; Maletic & Raison, 2009) en sujetos con dolor musculoesquelético crónico y FM, tanto en suero (Gur et al., 2004), como en orina (Izquierdo et al., 2008) y saliva (Riva et al., 2010; Riva et al., 2012). Se ha sugerido que esta hipocortisolemia puede estar relacionada con un estrés crónico o con Depresión.

Existen numerosos datos que corroboran que la respuesta matutina de la secreción de cortisol salival (hipocortisolemia) puede ser un indicador fiable de estrés crónico y/o depresión. Niveles más bajos de cortisol salivar matutino se han encontrado en pacientes con Cáncer metastásico con Depresión (Jehn et al., 2006; Sánchez PT et al., 2013) frente a pacientes con cáncer metastásico sin Depresión, en pacientes con Trastorno de Estrés Post-traumático con o sin comorbilidad con Depresión (Wessa et al., 2006), y en pacientes con síndrome de fatiga crónica (Nater et al., 2008).

Niveles altos de estrés percibido asociados con niveles bajos de cortisol salivar se han observado en hombres y mujeres de mediana edad con sintomatología ansiosa o depresiva (De Rooij et al., 2010). También se han encontrado niveles bajos en estudiantes: con experiencias previas de pérdidas relevantes (Meinlschmidt & Heim, 2005) o por inducción experimental de un estado de ánimo disfórico (Kuehner et al., 2007).

Otros estudios con pacientes con depresión, sin embargo, no encuentran resultados similares (Van Eck et al., 1996; Den Hartog et al., 2003; Peeters et al., 2004; Burke et al., 2005). Estos resultados plantean una inconsistencia que puede ser más aparente que real dada la variabilidad inherente en los niveles de cortisol (intra/inter) sujetos o a las diferentes técnicas analíticas y valoraciones psicopatológicas utilizadas. No se constata el incremento matutino de cortisol esperado como consecuencia de un aumento de la liberación de ACTH en relación al elevado estrés no se constata; la menor respuesta de cortisol podría reflejar una mayor sensibilidad de los receptores de glucocorticoides relacionada con el cuadro depresivo, con el proceso de estrés psicobiológico o con factores como menor descanso nocturno, o niveles más altos de sufrimiento (Hsiao et al., 2010).

En este sentido, se ha sugerido que una “desincronización” del ritmo circadiano comparado con el de personas sanas puede estar asociada a una pobre retroalimentación del sistema de control hormonal, lo cual indicaría hipotéticamente que funciona normalmente hasta un límite determinado, y que podría volverse errático en situaciones de inducción de estrés (Koenigsberg et al., 2004).

El cortisol salival se ha utilizado redundantemente como un biomarcador de estrés mental, del estrés físico y de depresión, al ser considerado como una medida fiable de la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA). Se ha mostrado que es sensible en la detección de la desregulación del eje HPA (Yi & Móchala, 2013). Presenta ventajas evidentes frente a otras determinaciones: el nivel de cortisol libre en saliva se corresponde al obtenido en la sangre, y es independiente de los mecanismos de transporte, enzimas salivales y tasa de flujo salival. El cortisol es relativamente estable en la saliva, por lo tanto las muestras pueden ser almacenadas a temperatura ambiente durante días, lo que permite estudios ambulatorios.

Aunque también presenta algunas limitaciones la principal es que dentro de la población general encontramos una importante variabilidad interpersonal con respecto a su sensibilidad a los glucocorticoides lo que significa que diferentes personas pueden responder de forma diferente a un mismo nivel de cortisol (Kudielka et al. 2009). Los métodos estándar utilizados para el análisis (ELISA – RIA) son caros y con baja reproducibilidad entre laboratorios.

#### **1.4.6 $\alpha$ -Amilasa**

La  $\alpha$ -Amilasa (AAS) es una enzima digestiva (glicosil hidrolasa) liberada mayoritariamente por la glándula Parótida que sigue un ritmo circadiano con bajos niveles al despertar, opuesto al del cortisol.

Posee múltiples funciones, principalmente la función enzimática o la actividad hidrolítica, responsable de la degradación de los almidones y la digestión del glucógeno y el almidón para formar azúcares simples. La AAS ha sido propuesta esencialmente como un biomarcador de la actividad del eje Simpático-Adreno-Medular (SAM) por su relación con los niveles de noradrenalina en sangre (Chatterton et al., 1996; Nater et al., 2006; van Stegeren et al., 2006; Granger et al., 2007; Nater & Rohleder, 2009).

Además de su relación con el estrés, la  $\alpha$ -Amilasa ha sido relacionada con el dolor (Shirasaki et al., 2007; Martínez et al., 2014) en base a la posible activación del sistema SAM en personas que padecen dolor crónico. Aunque no se encuentra esta relación en pacientes oncológicos (Arai et al., 2009).

La AAS es considerada un buen biomarcador del estrés crónico (Nater et al., 2007) y la ansiedad (Allwood et al., 2011), y posiblemente de la depresión (Nater et al., 2007). Los niveles de  $\alpha$ -Amilasa en la saliva sublingual se mantiene relativamente estable en condiciones normales (Karibe et al., 2011). Además las muestras pueden ser almacenadas a temperatura ambiente lo que facilita los estudios ambulatorios.

También presenta algunas limitaciones, la principal es que disponemos todavía de escasas evidencias o evidencias controvertidas sobre diversos factores tales como la alimentación o el estilo de vida, así como el posible impacto de los trastornos psicopatológicos en los niveles basales de Alfa-Amilasa (Rohleder & Nater, 2009).



*"Los hechos no dejan de existir solo porque sean ignorados."*

Thomas Henry Huxley



## Capítulo II

### Objetivos e Hipótesis

Con la presente investigación hemos intentado abordar la compleja relación existente entre el estrés, la depresión y el dolor, en la Fibromialgia. En un contexto clínico específico el de una Unidad de Salud Mental donde todas las pacientes (sujetos y controles) presentan y han sido diagnosticadas de cuadros ansioso-depresivos.

Bajo la referencia teórica expuesta en el capítulo anterior y con los datos acumulados en nuestras propias investigaciones previas, nos planteamos inicialmente realizar un ambicioso proyecto que incluía en un primer momento los marcadores inflamatorios en sangre (citocinas), marcadores de estrés oxidativo en orina (GSH/GSSG, 8-Isoprostanos) y marcadores salivares (Cortisol y Alfa-Amilasa) y su correlación con una extensa evaluación psicopatológica. Dificultades primero con la petición de extracción sanguínea, que aunque sea una prueba habitual en el contexto sanitario, y poco invasiva, requería al criterio de la Comisión Ética del Hospital de una prescripción médica. Y posteriormente las dificultades presupuestarias propias de la crisis económica que ha golpeado a todos los niveles la investigación en este país, nos han hecho desistir de realizar el análisis de los marcadores oxidativos en la orina, terminaron ciñendo las variables biológicas analizables en la presente investigación a las salivares.

Nuestro propósito era encontrar diferencias significativas en los parámetros biológicos entre ambos grupos (Fibromialgia y No Fibromialgia) así como diferencias en función del proceso emocional por el que estaban siendo tratadas en el Centro (Depresión y No Depresión).

Esperando encontrar respuesta a algunas de las cuestiones genéricas que nos hemos planteado habitualmente en la atención psicoterapéutica cotidiana de las pacientes con Fibromialgia (asumiendo que en nuestra impresión clínica dentro de la categorización de Fibromialgia, podemos encontrar pacientes con cuadros en apariencia muy diferentes):

- ¿La utilización de ensayos automatizados para la determinación in vitro de metabolitos en saliva humana, puede mejorar la baja reproducibilidad mostrada por los Kits ELISA comerciales entre laboratorios e incluso entre ensayos realizados por distintas personas en el mismo laboratorio?
- ¿Los niveles del cortisol y la  $\alpha$ -Amilasa salivar pueden considerarse biomarcadores en el proceso del Dolor y / o en el desarrollo de los procesos psicopatológicos en la Fibromialgia?
- ¿Existen diferencias significativas a nivel bioquímico entre pacientes con o sin Fibromialgia en las mismas categorías psicopatológicas diagnósticas?
- ¿Hay en la Fibromialgia una relación entre el estrés psicobiológico determinado por los niveles de cortisol y de  $\alpha$ -Amilasa salivar, con el estrés percibido y / o la depresión medidas a través de escalas clínicas?

Para obtener resultados concretos nos marcamos los siguientes tres objetivos.

## II.1 Objetivos

**Objetivo 1:** Desarrollar una metodología que nos permitiera la utilización de ensayos automatizados para la determinación in vitro de  $\alpha$ -Amilasa en saliva humana en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

**Objetivo 2:** Determinar los niveles de cortisol y  $\alpha$ -Amilasa salivar presentes al despertar en las pacientes diagnosticadas de Fibromialgia, y correlacionar las determinaciones observadas en los niveles de los biomarcadores con la psicopatología presente. Así como con las variables psicológicas estudiadas, a través de escalas.

**Objetivo 3:** Comparar los resultados bioquímicos obtenidos con un Grupo control de pacientes con el mismo proceso psicopatológico y similares características de sexo y edad.

Para ello, diseñamos un estudio observacional, transversal y longitudinal, de casos y controles basado en la evaluación psicopatológica y el análisis de saliva de pacientes mujeres en tratamiento activo en la Unidad de Salud Mental de Pere Bonfill (Departamento Hospital General Universitario de Valencia) con edades similares.

Al ser un estudio observacional y longitudinal no se modificaron ninguno de los tratamientos habituales (psicofarmacológico y/o psicoterapéutico) mediante los que eran atendidas las pacientes.

Elegimos determinar el nivel salivar del cortisol y la  $\alpha$ -Amilasa por dos motivos: sus referencias bibliográficas y por su relevancia como indicadores de la activación de los ejes Hipotalámico-Pituitario-Adrenal (HPA) y Simpático-Adreno-Medular (SAM) que son los ejes relacionados en nuestro conocimiento actual con el estrés y la depresión.

## II.2 Hipótesis

Aunque metodológicamente este tipo de investigaciones observacionales no requieren de la formulación explícita de una hipótesis, planteamos dos hipótesis psicobioquímicas:

**Hipótesis H<sub>1</sub>:** Los niveles de  $\alpha$ -Amilasa salivar serán significativamente superiores en el grupo de pacientes con Fibromialgia que en el grupo control.

**Hipótesis H<sub>2</sub>:** Los niveles de Cortisol salivar, serán significativamente inferiores en las pacientes con depresión clínica (independientemente de que padezcan fibromialgia o no) que en las pacientes que no presentan depresión clínica.



*"La química del laboratorio y la química del cuerpo vivo  
obedecen a las mismas leyes".*

Claude Bernard.



## Capítulo III

### Material y Metodología

#### III.1 Diseño del Estudio

Para la realización de esta investigación optamos por un diseño observacional, transversal y longitudinal.

**Observacional:** Porque no modificamos ninguna de las condiciones clínicas de los pacientes, incluyendo la medicación psicofarmacológica ni la atención psicológica habitual.

**Transversal:** con 2 grupos (pacientes con Fibromialgia y pacientes sin FM) a los que se realiza un estudio psicológico y posteriormente se recogen las muestras de saliva matutina y se analizan los diferentes marcadores.

**Longitudinal:** en la que mientras se realiza el tratamiento clínico habitual, a los 3 y 6 meses se realiza una nueva evaluación clínica, psicométrica y de marcadores.

#### III.2 Población

Pacientes en tratamiento clínico en la Unidad de Salud Mental de Pere Bonfill de Valencia por presentar un cuadro clínico según los criterios CIE-10 de Depresión (F32 o F33), o Distimia (F34), o Trastorno de Ansiedad Generalizada (F41.1) o Trastorno Mixto (F41.2), remitidas por Atención Primaria para su evaluación y tratamiento en esta Unidad.

##### Criterios de inclusión:

- **Grupo Fibromialgia:** Mujeres, mayores de 30 años y menores de 60 años diagnosticadas previamente de Fibromialgia que acuden a tratamiento en la Unidad de Salud Mental de Pere Bonfill por presentar un cuadro ansioso y/o depresivo. Pacientes que firmen el consentimiento informado.

- **Grupo Control:** Mujeres, mayores de 30 años y menores de 60 años diagnosticadas previamente de un Trastorno Ansioso y/o Depresivo que acuden a tratamiento en la Unidad de Salud Mental de Pere Bonfill. No padecer Fibromialgia. Pacientes que firmen el consentimiento informado.

#### **Criterios de exclusión para ambos Grupos:**

- No firmar el consentimiento.
- Pacientes con enfermedad neurológica o neurodegenerativa o insuficiencia renal crónica, enfermedad coronaria, cáncer, o en tratamiento esteroideo en los últimos 6 meses.
- Mujeres embarazadas.
- Enolismo o Toxicomania en activo.

En el Grupo FM se incorporaron a pacientes que cumplían los criterios de inclusión, con diagnóstico clínico de FM, realizado por especialistas del Servicio de Reumatología del Departamento Hospital General Universitario de Valencia según información presente en la Historia Clínica Electrónica (Abucasis), además se comprobó que cumplían con los criterios de la Academia Americana de Reumatología (ACR) 2010, con un perfil caracterizado según el Índice de Dolor Generalizado (Widespread Pain Index, WPI) y un Índice de Gravedad de Síntomas (Symptom Severity Score – SS) en una de las dos siguientes franjas: WPI entre 3 y 6 y una SS  $\geq 9$  o WPI  $\geq 7$  y una SS  $\geq 5$ . Y no cumplían ninguno de los criterios de exclusión.

Al Grupo Control se incorporaron a pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Y obviamente, no cumplían ninguno de los criterios de exclusión.

### **III.3 Muestra**

La muestra estuvo formada íntegramente por pacientes en tratamiento activo en la USM, que se fueron adscribiendo consecutivamente tras cumplir con los criterios de inclusión y aceptar su participación en el estudio mediante la firma del consentimiento informado (ver ANEXO I).

En el diseño del estudio se preveía obtener una muestra de 100 pacientes (50 con Fibromialgia y 50 controles sin fibromialgia), con un seguimiento de 6 meses y la obtención de 3 muestras de saliva por paciente para obtener 300 muestras. Se contempló (en base a nuestra experiencia) una pérdida de pacientes y muestras durante los meses de estudio de aproximadamente un 20% (80 pacientes y 240 muestras).

Es importante reseñar, que puntualmente el estado clínico de alguna paciente pudo requerir algún cambio en las dosis de fármacos prescritos. Toda la prescripción farmacológica fue anotada individualmente, la variabilidad inter-sujetos es tan grande tanto en fármacos como en dosis, que resultó imposible utilizarla como una variable más del estudio. Además al ser un tratamiento ambulatorio resultaba imposible cualquier confirmación de la ingesta de dicha medicación.

El Cronograma inicial contemplaba una duración de 36 meses para la terminación del estudio pero finalmente este se alargó hasta los 48 meses por diferentes dificultades:

- Las modificaciones sugeridas por el CEIC respecto a la recogida de muestras prevista en el proyecto inicial supuso un retraso en la puesta en marcha del estudio de 6 meses.
- Una vez iniciada la recogida de muestras salivares, el CI del Hospital nos requirió la presentación de un Proyecto específico para la realización del análisis de las muestras en el laboratorio del Hospital. Esto paralizó durante dos meses la recogida.
- La validación de la técnica automatizada para la evaluación de los niveles de  $\alpha$ -Amilasa, mostró la existencia de un número importante de muestras no válidas lo que nos obligó a incrementar el número de pacientes del Grupo Fibromialgia.



Figura III-1 Cronogramas de la Investigación.

Se entrevistó consecutivamente a 182 pacientes (102 para el Grupo de Fibromialgia y 84 para el Grupo Control).

En el grupo Fibromialgia: Se entrevistaron 102 pacientes para conseguir reunir la muestra propuesta de 50 sujetos. 42 fueron excluidas por diversas causas, entre ellas la presencia de comorbilidad no relatada previamente, imposibilidad de llevar las muestras al laboratorio, problemas de memoria...

De las 60 pacientes restantes, dos pacientes tras la primera entrevista que incluyó la firma del consentimiento informado, llamaron por teléfono para anular su participación y otras dos renunciaron durante el seguimiento por lo que se procedió a destruir las muestras. Por último 6 pacientes no llevaron las muestras de saliva o llevaron el colector sin utilizar, por lo que procedimos a incluir a otras 6 pacientes para completar el grupo.

Se consideraron muestras válidas las que permitían realizar una determinación.

El total de muestras salivares válidas obtenidas en este grupo fue de 110, con una pérdida de un 27.33% de las muestras (superior a la prevista).

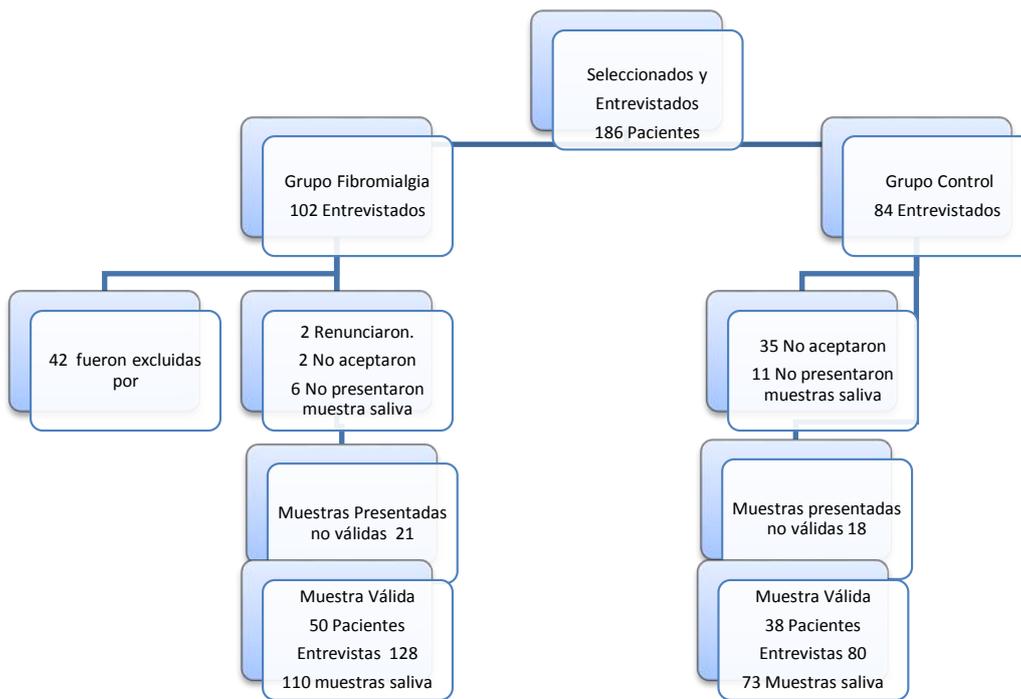


Figura III-2 Selección de la muestra definitiva

Más dificultades, aún, encontramos para obtener muestras válidas del grupo control. Por nuestra experiencia clínica de muchos años, somos conscientes de las dificultades que supone en la atención ambulatoria solicitar a los pacientes que voluntariamente se presten a donar muestras.

Una de las cuestiones subyacentes es la relación que establece el paciente, en los centros públicos, entre los datos obtenidos y su situación laboral-legal, dado que mayoritariamente se encuentran en situación de baja laboral o recibiendo prestaciones (invalidez, discapacidad).

Otra de las cuestiones subyacentes, es la toma del tratamiento psicofarmacológico prescrito, dado que en el contexto de la intervención psicológica surgen a menudo muestras del dudoso cumplimiento de dicho tratamiento.

De hecho en este grupo control el 41.66 % de las pacientes entrevistadas no aceptan participar, y un 13% de las que aceptan y firman el consentimiento informado no llevan la turunda salivar o la llevan con una cantidad de muestra nula o insuficiente.

En el grupo de pacientes control que colaboran y llevan las muestras, la pérdida es bastante similar al grupo Fibromialgia (29.8 %).

La muestra definitiva de la presente investigación y su composición se muestra en las siguientes tablas (Tabla III-1, Tabla III-2 y Tabla III-3).

Tabla III-1 Número de pacientes y subgrupos de ansiedad y depresión conformados.

	Grupo fibromialgia	Grupo control
<b>Ansiedad</b>	26	20
<b>Depresión</b>	24	18
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>38</b>

Tabla III-2 Número de muestras salivares y subgrupos de ansiedad y depresión conformados

	Grupo fibromialgia	Grupo control
<b>Ansiedad</b>	62	40
<b>Depresión</b>	48	33
<b>Total</b>	<b>110</b>	<b>73</b>

Tabla III-3 Número de muestras salivares, por sesión y por grupos y subgrupos de ansiedad y depresión conformados.

	Grupo fibromialgia			Grupo control		
	S1	S2	S3	S1	S2	S3
<b>Ansiedad</b>	26	22	14	20	11	9
<b>Depresión</b>	24	15	9	18	12	3
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>37</b>	<b>23</b>	<b>38</b>	<b>23</b>	<b>12</b>

### III.3.1 Variables Psicosociales

Una vez seleccionada la muestra final (88 pacientes) las variables obtenidas fueron:

- **Edad media:** grupo FM 47,08 (IC95% 44,35 – 49,83); grupo control 46,93 (IC95% 44,11 – 49,77).

- **Situación Socio-familiar:** Convivencia Grupo FM: En la primera entrevista el 88% vivían acompañadas; El 42% estaba Casada; el 36% Divorciada o Separada; el 20% Soltera, y el 2% Viuda. El número de hijos oscilaba entre 0 y 3 siendo la media 1,04.

Convivencia Grupo Control: En la primera entrevista el 90% vivían acompañadas; El 44% estaba Casada, el 37% Divorciada o Separada, el 19% Soltera. El número de hijos oscilaba entre 0 y 3 siendo la media 1,2.

- **Actividad Laboral:** Grupo FM: 28% de Baja Laboral; 24% en situación de Jubilación por Incapacidad; 26 % Trabajando y 22% Desempleo. Grupo Control: 29% de Baja Laboral; 23% en situación de Jubilación por Incapacidad; 27 % Trabajando y 21% Desempleo.

Respecto a las Profesiones podemos encontrar una representación de casi todo el espectro laboral incluyendo empresarias o funcionarias, los grupos más numerosos son Administrativas, Dependientas de Comercio y Limpiadoras que aglutinan entorno al 38% de la muestra.

- **Nivel Estudios:** Grupo FM: 50 % Primarios, el 28% Secundarios y 22% Universitarios. Grupo Control: 50 % Primarios, el 29% Secundarios y 21% Universitarios.

- **Tiempo medio desde el diagnóstico de Fibromialgia** hasta nuestra entrevista (en el grupo FM) era de 6,68 años (de 1 a 20 años).

- **Diagnóstico psicopatológico CIE-10:**

- Grupo FM: el 42% tenían diagnóstico clínico de Depresión (F32) o Distimia (F34), y un 58% el de Trastorno de Ansiedad (F4x) o Trastorno de Adaptación con Ansiedad (F43).
- Grupo Control: un 47% tenían diagnóstico clínico de Depresión (F32) o Distimia (F34), y un 53% el de Trastorno de Ansiedad (F4x) o Trastorno de Adaptación con Ansiedad (F43).

### III.4 Protocolo de estudio

#### III.4.1 Diseño y procedimiento

A cada paciente se le explicó el propósito de la investigación (ver ANEXO I) y la necesidad de firmar el consentimiento informado antes de continuar.

Una vez firmado el consentimiento informado, se procedió a realizar una entrevista clínica semiestructurada centrada en la psicopatología relatada por el paciente y en la observada por el psicólogo durante la entrevista. Esta entrevista está basada en la versión castellana de la Comprehensive Psychopathological Rating Scale (Åsberg et al., 1978), y se valoró el cumplimiento o no de los criterios clínicos de la CIE-10 para las categorías diagnósticas utilizadas en el estudio.



*Figura III-3 Despacho USM Pere Bonfill*

Posteriormente, tras reuniones con los diferentes Psiquiatras que atienden a las pacientes, se alcanzó un consenso sobre la clasificación diagnóstica definitiva.

Tras la entrevista se les aplicó una batería de escalas para la medición de Ansiedad, Depresión, Estrés Percibido, y solamente en el grupo Fibromialgia (Calidad de vida y de Dolor).

Se les facilitó el kit para recogida de muestras de saliva y se les cito para reevaluación a los tres meses, y posteriormente a las pacientes que acudieron se les cito nuevamente a los tres meses (a los 6 meses de la primera entrevista).

Durante todo este tiempo siguieron con los tratamientos farmacológicos y psicológicos prescritos.

#### III.4.2 Instrumentos psicométricos utilizados

- **Escala de Hamilton de Ansiedad**, versión castellana de la Hamilton Anxiety Rating Scale, (Hamilton, 1959) validada por Lobo et al. (2002). Se trata de una Escala Heteroaplicada de 14

items con 5 alternativas numéricas de intensidad. Proporciona una medida global de la Ansiedad para el Clínico. Siendo el punto de corte habitualmente utilizado en salud mental igual a 15.

- **Escala de Hamilton de Depresión**, versión castellana de la Hamilton Depression Rating Scale, (Hamilton, 1960) validada por Bobes et al. (2003). Se trata de una Escala Heteroaplicada de 17 items con 3 o 5 alternativas numéricas de intensidad según el Item. Nos proporciona un perfil sintomatológico y una intensidad del cuadro Depresivo. Siendo el punto de corte habitualmente utilizado en salud mental igual a 15.
- **Escala de Estrés Percibido**, versión española (2.0) de la Perceived Stress Scale 10 ítems (Cohen et al. 1983) sobre la adaptación y validación en España de Remor (2006). Se trata de una Escala autoaplicada de 10 items tipo likert de 5 alternativas. Proporciona una valoración global del estrés percibido entre 0 y 40 puntos.
- **Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor** (Badía et al., 2003) versión castellana de la Brief Pain Inventory (BPI copyright Dr. Charles S. Cleeland 1991)) Se trata de un cuestionario multidimensional de valoración que proporciona información sobre la intensidad del dolor, y sobre su interferencia en las actividades diarias, resultando pues idóneo para evaluar la efectividad del tratamiento. Consta de dos dimensiones: "intensidad del dolor" con 4 items e "interferencia en las actividades diarias" con 7 items. Cada uno de ellos se puntúa mediante una escala numérica de 0 (ausencia de dolor/ausencia de interferencia en la vida diaria) a 10 (peor dolor imaginable/afectación máxima en la vida diaria) a partir de los resultados obtenidos se obtiene una puntuación resumen para cada una de las dos dimensiones.

Pueden verse las versiones de las pruebas utilizadas en el Anexo 2.

### **III.4.3 Muestras Salivares**

#### **III.4.3.1 Procedimiento de recogida**

A todas las participantes se les solicitó la recogida de saliva en un colector Salivette nada más levantarse y en ayunas.

La saliva es un fluido complejo similar al plasma, segregado mayoritariamente por las glándulas parótida, submandibular y sublingual (Figura III-4), y compuesto por agua, moco, sales minerales, y proteínas o enzimas. Su viscosidad es variable, por lo que tiene que ser licuada para su análisis. La licuación es fundamental en la técnica analítica para no desperdiciar una parte de la saliva y mejorar la fiabilidad de la propia muestra.

Se les proporciono un kit compuesto de: Bolsa de plástico contenedora, tubo Salivette Sarstedt® (Figura III-5) para recogida de saliva, papel con código de Investigación y con las siguientes instrucciones: Recoja las muestras a primera hora de la mañana (tras despertar), puede enjuagarse la boca pero no limpiarse los dientes. Mantenga el algodón en la boca sobre un minuto y medio, y cuando lo note suficientemente humedecido reintroducirlo en el tubo. Llevar las muestras esa mañana al Laboratorio del Servicio de Análisis Clínicos del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

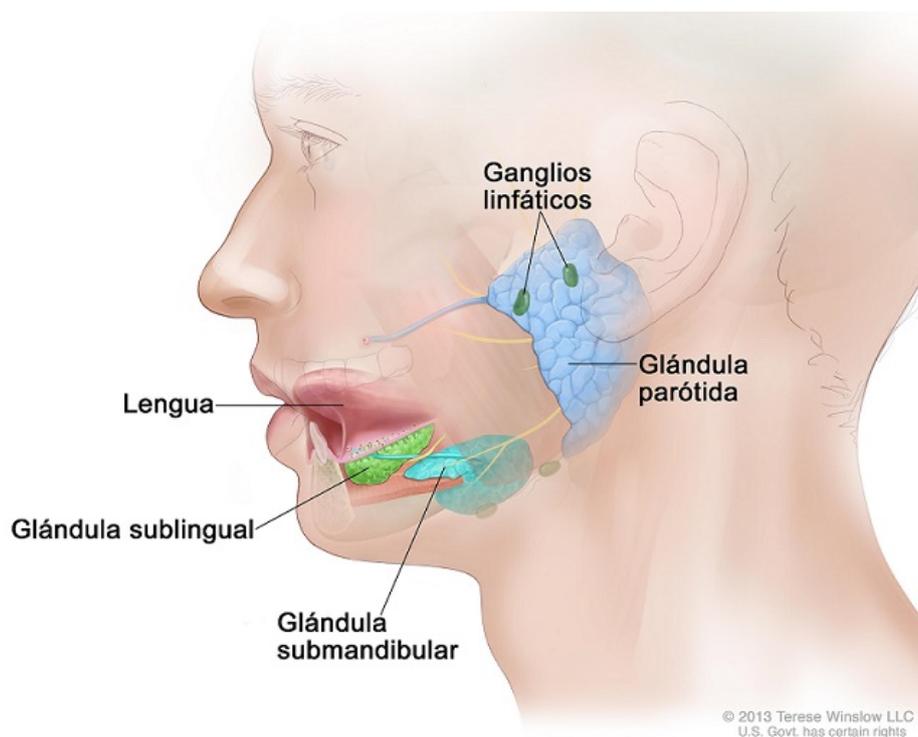


Figura III-4 Anatomía de las glándulas salivales



Figura III-5 Tubo Salivette Sarstedt® para recogida de saliva

Las muestras fueron codificadas numéricamente en la USM por lo que el Laboratorio desconocía su pertenencia.

Una vez recibidas en el Servicio de Análisis Clínicos del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia fueron grafiados los tubos con el código y almacenadas a  $-40^{\circ}\text{C}$ .



*Figura III-6 Vista General del Laboratorio del Servicio de Análisis Clínicos del CHGUV*

El objetivo de congelar directamente el tubo, reside en la necesidad de cristalización de la posible mucosidad de la muestra, para su ruptura y evitar la posibilidad de embozo en el analizador automático. Una vez descongelada y centrifugadas las muestras aparecen totalmente líquidas y su contenido homogeneizado.

La determinación de las muestras se realizó en tandas.

#### **III.4.3.2 Procedimiento Analítico de las muestras**

Previamente al análisis definitivo en el Servicio de Análisis Clínicos del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia se escogieron y descongelaron al azar unas tandas de muestras, tras comprobar las que contenían una cantidad suficiente de saliva, se procedió a la separación la cantidad necesaria para realizar una doble determinación de la  $\alpha$ -Amilasa mediante el analizador automático del Laboratorio y mediante Kit comercial Salimetrics® en el Laboratorio de Neurociencia Social Cognitiva del Departamento de Psicobiología de la Universidad de Valencia.

La cantidad no utilizada de saliva de cada una de las muestras por el analizador automático fue introducida en viales Eppendorf® codificados y vuelta a congelar a  $-40^{\circ}$  C. Estas muestras fueron las remitidas al Laboratorio de Neurociencia Social Cognitiva.

Los resultados obtenidos por ambos equipos independientemente fueron introducidos en una base de datos, y posteriormente se realizó un análisis estadístico cuyos resultados serán presentados en el próximo capítulo.

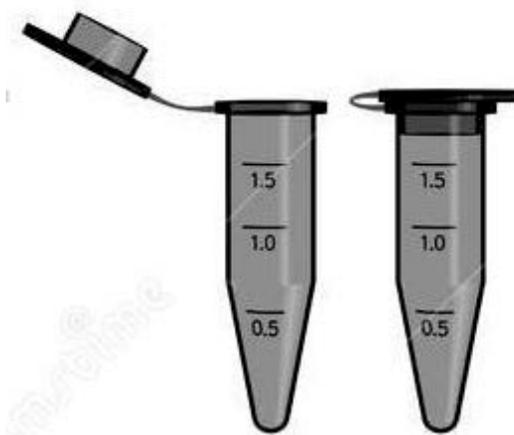


Figura III-7 Viales Eppendorf

El resto de las muestras, se mantuvieron almacenadas a  $-40^{\circ}\text{C}$  en el Servicio de Análisis Clínicos hasta su utilización. El análisis de estas muestras también se realizó en tandas.



Figura III-8 Maquinas del Laboratorio del Servicio de Análisis Clínicos del CHGUV

#### III.4.3.2.a Análisis de los niveles de cortisol de las muestras

Para realizar esta determinación automatizada cuantitativa, utilizamos el inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas (Beckman Coulter, Ref. 33600) en el analizador Beckman Coulter, del Laboratorio del Servicio de Análisis Clínicos.

El ensayo de cortisol es un ensayo inmunoenzimático de unión competitiva. Una muestra se añade a un recipiente de reacción con el anticuerpo de conejo para cortisol, cortisol-conjugado de fosfatasa alcalina y partículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpo de captura anti-conejo de cabra. El cortisol en la muestra compete con el conjugado de fosfatasa alcalina de cortisol para los sitios de unión en una

cantidad limitada de anticuerpo anti-cortisol específico. Resultando antígeno: los complejos de anticuerpos se unen al anticuerpo de captura en la fase sólida. La separación en un campo magnético y lavado elimina los materiales no unidos a la fase sólida. Un sustrato quimioluminiscente, Lumi-Phos® 530, se añade al recipiente de reacción y la luz generada por la reacción se mide con un luminómetro. La producción de fotones es inversamente proporcional a la concentración de cortisol en la muestra. La cantidad de cortisol presente en la muestra se determina por medio de una curva de calibración de múltiples puntos. La sensibilidad funcional es de 0.0725 mcg/dl y los CV% intra/interensayos son del 5% y 8%.

Por su rapidez y simplicidad se ha convertido en una opción relevante en el campo de los Laboratorios Clínicos.

#### III.4.3.2.b Análisis de los niveles de $\alpha$ -Amilasa de las muestras

Para realizar esta determinación automatizada cuantitativa utilizamos la prueba colorimétrica cinética para la  $\alpha$ -amilasa (Beckman Coulter, Ref. OSR6182), [1,4- $\alpha$ -D-glucan 4-glucanohidrolasa, EC 3.2.1.1], en el analizador Beckman Coulter, del Laboratorio del Servicio de Análisis Clínicos.

Este método está basado en las recomendaciones de la International Federation of Clinical Chemistry. En la prueba colorimétrica de  $\alpha$ -amilasa, se utiliza como sustrato 4,6-etilideno(G7)-p-nitrofenil(G1)- $\alpha$ -D-maltoheptaosida (etilideno-G7PNP). Dicho sustrato reacciona con  $\alpha$ -amilasa y los fragmentos con  $\alpha$ -glucosidasa provocando una liberación al 100% p-Nitrofenol (PNP). El aumento de la absorbancia a 410 nm es directamente proporcional a la actividad de  $\alpha$ -Amilasa en la muestra.

Dado que no encontramos ninguna referencia bibliográfica de su validación en muestras de saliva decidimos desarrollarla tal y como explicamos paso a paso en el próximo capítulo.

#### III.4.4 Análisis Estadístico

En la presente investigación hemos trabajado con variables psicológicas (cualitativas y cuantitativas) y biológicas, que han sido analizadas de formas diferentes.

Los datos obtenidos de las variables psicológicas cualitativas fueron tratados mediante estadísticos descriptivos con resúmenes numéricos y /o representaciones gráficas.

Los datos de las variables cuantitativas (psicológicas y biológicas) se analizaron estadísticamente mediante el programa informático Statgraphics Centurión (versión 16.1).

Para los datos de las variables psicológicas cuantitativas se obtuvieron las medidas descriptivas habituales de la muestra: Media, Mediana, Desviación Estándar, etc. Todas las medidas se han realizado con un Intervalo de Confianza (IC) del 95%.

Para establecer la concordancia y correlación entre la Prueba Colorimétrica Cinética automatizada y la ELISA, en colaboración con el Laboratorio de Análisis Clínicos, realizamos el siguiente análisis:

Concordancia:

- Coeficiente de Correlación Intraclass que determina hasta qué punto los resultados obtenidos con los diferentes instrumentos de medida concuerdan o son equivalentes,

se considera la aproximación más adecuada para valorar la concordancia y para cuantificar la fiabilidad de las mediciones asociadas a las variables cuantitativas continuas.

- Coeficiente de Concordancia de Lin. Se trata de una medida agregada, ya que evalúa globalmente la concordancia mediante un único valor.
- Método Bland & Altman. Con este procedimiento desagregado se pretende determinar si 2 métodos de medida X e Y concuerdan lo suficiente para que puedan declararse intercambiables.

Correlación:

- Regresión Lineal No Paramétrica según modelo de Passing-Bablok. Con este procedimiento buscamos el mejor ajuste de los datos de las dos variables.
- Análisis de comparación de varianzas mediante ANOVA de dos factores,
- T de student para valores apareados,
- Media de las diferencias.
- Coeficiente de determinación ( $R^2$ )

Para los datos de las variables biológicas (cuantitativas y continuas) se obtuvieron las medidas descriptivas habituales de la muestra: Media, Mediana, Desviación Estándar, coeficiente de variación, Rango, Simetría y Curtosis. De nuevo, todas las medidas se han realizado con un Intervalo de Confianza (IC) del 95%. Análisis de comparación de varianzas mediante (ANOVA) de dos factores, T de Student, Mann-Whitney (W) y Kolmogorov-Smirnov.

Dado el tamaño muestral definitivo, al generar subgrupos nos encontramos en algunos casos con muestras inferiores a  $n=40$ , cuando esto sucede se recomienda la realización de pruebas tanto paramétricas como no paramétricas.



*"Medir lo que es medible,  
y tratar de hacer medible lo que todavía no lo es".*

Galileo Galilei.



#### **IV.1 Determinación de los niveles salivares de la $\alpha$ -Amilasa mediante ensayo automatizado con prueba colorimétrica cinética versus Kit comercial Salimetric. Correlación y Concordancia.**

##### **IV.1.1 Introducción**

En los últimos años, hemos estado investigando sobre diversos marcadores relacionados con el estrés y la depresión. Habitualmente se emplean y hemos empleado en estos estudios Kits estandarizados de ELISA (Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay).

La técnica ELISA se basa en la detección de un antígeno inmovilizado sobre una fase sólida mediante anticuerpos que directa o indirectamente producen una reacción cuyo producto, por ejemplo un colorante, puede ser medido espectrofotométricamente.

Este método tiene muchas de las propiedades de lo que se considera un inmunoensayo ideal: es versátil, robusto, simple en su realización, y consigue mediante el uso de la fase sólida una separación fácil entre la fracción retenida y la fracción libre. Fue concebida independientemente en 1971 en Suecia y Holanda, siendo aplicada posteriormente a la revelación y a la cuantificación de los más diversos tipos de sustancias presentes en líquidos orgánicos (antígenos, anticuerpos, hormonas, fármacos, etc.).

Sin embargo, metodológicamente presentan algunas limitaciones, que hemos destacado en trabajos anteriores. Especialmente destacable es la baja reproducibilidad mostrada por los Kits entre laboratorios e incluso entre ensayos realizados por distintas personas en el mismo laboratorio, por el hecho de que habitualmente se realiza el proceso de forma manual. Por otra parte, la no disponibilidad de estándares internacionales dificulta la correlación de los resultados analíticos con otras muestras publicadas, dificultando su replicación, verificación y falsabilidad. Además la utilización de Kits en muestras amplias puede implicar un elevado coste económico y de tiempo para la investigación.

Por otra parte, numerosas investigaciones han mostrado que el análisis de determinados biomarcadores como el cortisol o la  $\alpha$ -Amilasa en saliva, puede ser un buen método no invasivo para evaluarlos, presentando por sus características ventajas evidentes en relación a la utilización de otras muestras como orina y sangre.

Nuestro primer Objetivo en esta investigación consistía en desarrollar una metodología que nos permitiera la utilización del ensayo automatizado para la determinación in vitro de  $\alpha$ -Amilasa en saliva humana en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

#### **IV.1.2 Análisis Previos**

Previamente al análisis de la muestra de estudio buscamos responder a dos cuestiones: El margen de variación o error al analizar la misma muestra en el analizador Beckman Coulter. Y la posible variación al analizar las mismas muestras tras un proceso de congelación – descongelación - congelación - descongelación.

Para determinar el margen de error utilizamos muestras de saliva matutina (al despertar) congeladas, de 5 mujeres jóvenes (22–23 años), estudiantes sanas, en época de exámenes, que obtuvieron puntuaciones significativas en la versión española de la escala de estrés percibido (PSS-10) 10-11 y aceptaron voluntariamente participar en la investigación. Cada una de estas muestras fue analizada 5 veces consecutivamente (el mismo día) para comprobar la existencia de un margen de error mínimo y admitido como válido en los protocolos clínicos, el resultado obtenido fue un coeficiente de variación inferior al 3%.

Posteriormente, se escogieron al azar 4 de las muestras congeladas almacenadas, pertenecientes a pacientes del estudio. En esta ocasión, se procedió a descongelar las muestras, extraer una porción, analizar, congelar el sobrante, y en días posteriores repetir la operación. El resultado obtenido al comparar estas muestras repetidamente congeladas y descongeladas, mantuvo la discrepancia observada en el ensayo previo, inferior al 3%.

#### **IV.1.3 Análisis definitivo**

En el Laboratorio del Servicio de Análisis Clínicos, se escogieron y descongelaron al azar 75 muestras en tandas, después de descongelar y centrifugar las muestras, tras comprobar las que contenían una cantidad suficiente de saliva, se procedió a la separación la cantidad necesaria para el analizador, la cantidad restante de saliva de cada una de las muestras fue introducida en viales Eppendorf codificados y vuelta a congelar a  $-40^{\circ}$  C.

Se determinaron 56 muestras, siendo el resto descartadas para este estudio por presentar una cantidad insuficiente de saliva para realizar la doble determinación.

Se remitieron al Laboratorio de Neurociencia Social Cognitiva del Departamento de Psicobiología de la Universidad de Valencia estas 56 muestras para ser analizadas mediante ELISA con kits comerciales  $\alpha$ -Amilasa salivar de Salimetrics (USA). La lectura de las placas se realizó con espectrofotómetro para microplacas (PowerWave HT, BioTek). La determinación analítica fue realizada mediante el análisis

duplicado de cada muestra utilizando una placa de poliestireno de 96 pocillos, siendo la actividad final asignada a cada código muestra la media de los dos pocillos. Los coeficientes de variación inter e intra ensayo fue menor del 10%.

#### IV.1.4 Análisis Estadístico

Los datos obtenidos se analizaron estadísticamente inicialmente mediante el paquete estadístico *Statgraphics Centurión* (versión 16.1). Se realizó un amplio análisis de los resultados obtenidos que incluyo para determinar la Concordancia el Coeficiente de Correlación Intraclase, Coeficiente de Concordancia de Lin, y el Método Bland & Altman. Para determinar la Correlación se realizó Regresión Lineal No Paramétrica según modelo de Passing-Bablock, Regresión no Lineal, ANOVA de dos factores, T de student para valores apareados, Durbin-Watson, Media de las diferencias y el coeficiente de determinación ( $R^2$ ).

#### IV.1.5 Análisis de los niveles de $\alpha$ -Amilasa

Los resultados obtenidos por ambos equipos independientemente fueron introducidos en una base de datos.

En la siguiente tabla presentamos los principales estadísticos obtenidos independientemente por ambos equipos siguiendo las dos técnicas con la muestra definitiva. En la Figura IV-1 representamos los resultados obtenidos con los dos métodos (ELISA y PCC) en formato diagrama de cajas y bigotes.

Tabla IV-1 Estadísticos de la  $\alpha$ -Amilasa según Método PCC vs ELISA

		Estadístico	Error estándar
<i>Amilasa PCC U/ml</i>	Media	169,500	27,2196
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	114,904
		Límite superior	224,096
	Desviación estándar	200,0221	
	Mínimo	5,8	
	Máximo	916,1	
<i>Amilasa ELISA U/ml</i>	Media	98,175	14,8580
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	68,374
		Límite superior	127,976
	Desviación estándar	109,1837	
	Mínimo	4,3	
	Máximo	508,8	

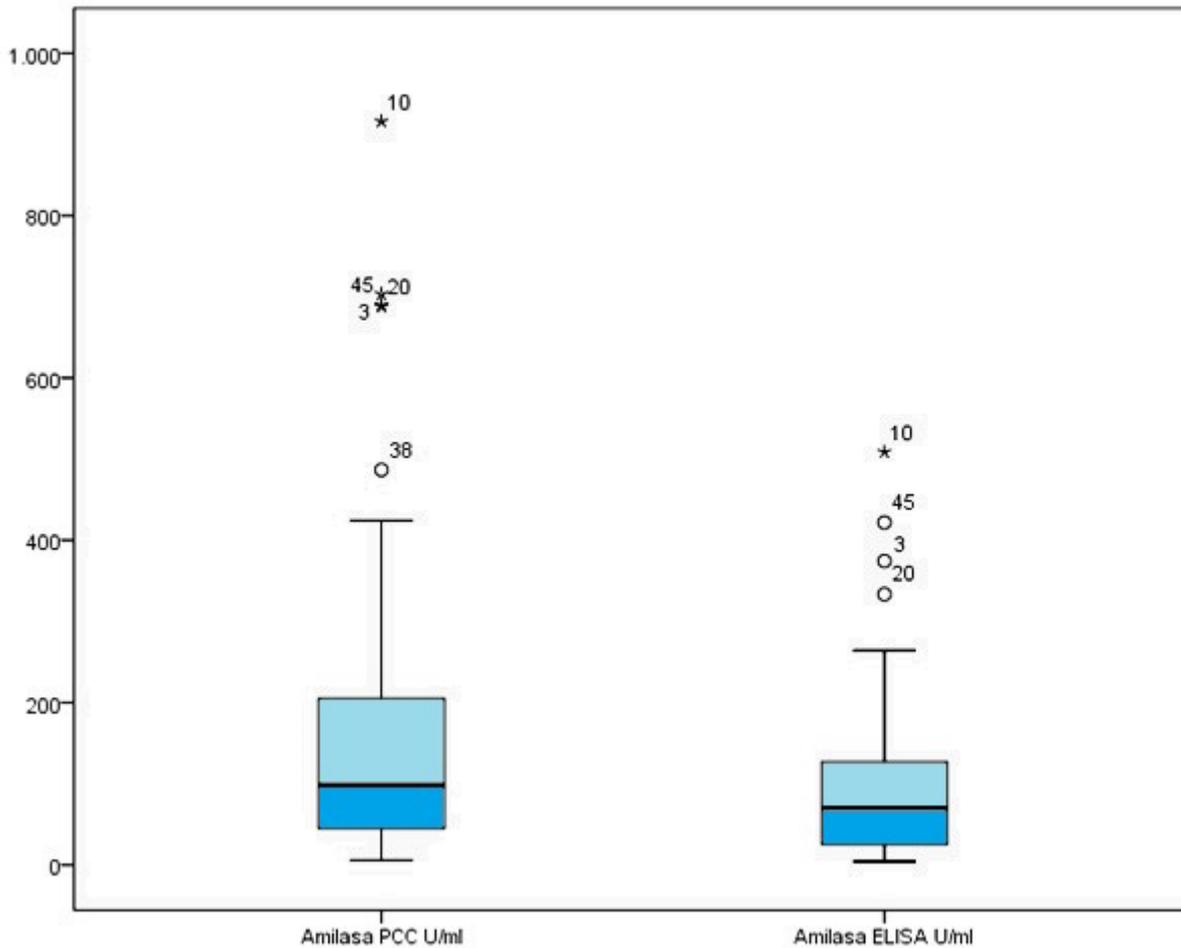


Figura IV-1 Diagrama de los niveles de  $\alpha$ -Amilasa obtenidos por ambos métodos

Aunque es muy habitual ver en la práctica clínica y en la literatura que se use el coeficiente de correlación lineal (R) para evaluar la concordancia entre variables continuas, es un error metodológico, dado que dicho coeficiente solamente mide si las variables están relacionadas y en qué grado.

La correlación expresa la fuerza de asociación lineal entre dos variables, y puede mostrar que los dos métodos están relacionados pero no el acuerdo o concordancia entre ellas. Un cambio en la escala de medida no afecta a la correlación, pero sí afecta a la concordancia. De hecho datos con concordancia pobre pueden presentar una correlación elevada.

Desde el punto de vista matemático, el índice más apropiado para cuantificar la concordancia es el coeficiente de correlación intraclase que estima el promedio de las correlaciones entre todas las posibles ordenaciones de los pares de observaciones disponibles. En biomedicina, este coeficiente se usa generalmente para valorar la concordancia entre dos o más mediciones continuas realizadas de forma repetida en una serie de sujetos y puede interpretarse como una medida de reproducibilidad o de fiabilidad.

Un procedimiento, gráfico, alternativo es el propuesto por Bland y Altman en 1986. Un sencillo método gráfico para evaluar la concordancia entre dos variables cuantitativas, y cuyo uso ha ido en aumento en los últimos años.

El método de Bland y Altman consiste en representar gráficamente, en un diagrama de dispersión, la media de las dos mediciones, como la mejor estimación del verdadero valor, frente a la diferencia absoluta entre los dos valores. El gráfico incluye, además, una línea horizontal en la diferencia media y dos líneas, llamadas límites de concordancia, a una distancia de 1,96 desviaciones estándar por arriba y por debajo de la primera. Si las diferencias entre los pares de observaciones siguen aproximadamente una distribución normal y los valores tienden a ser estables en todo el rango de medición, se espera que el 95% de esas diferencias caigan dentro de los límites de concordancia. Esto permite valorar gráficamente de forma sencilla el grado de acuerdo entre los dos métodos (Figura IV-2).

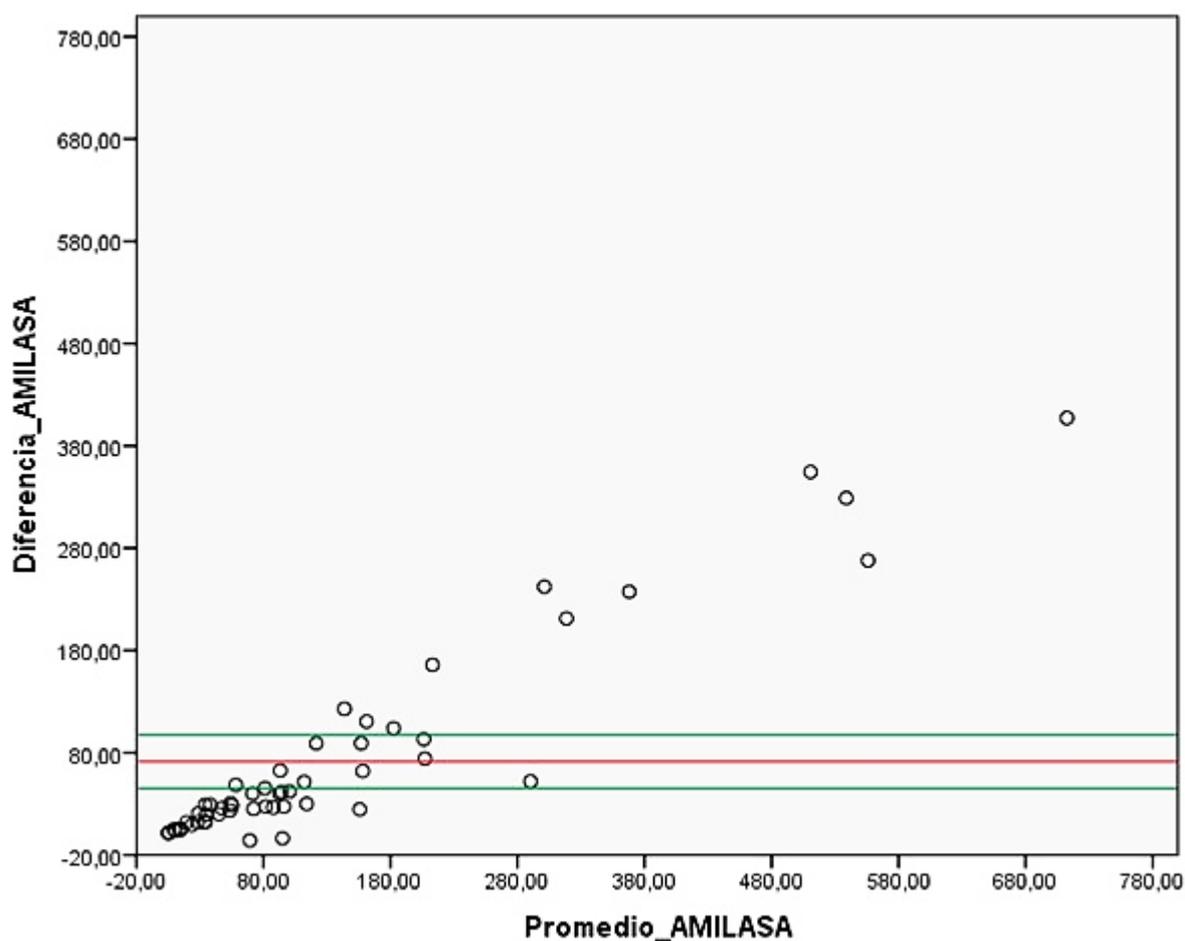


Figura IV-2 Método Bland & Altman

Obtuvimos el Coeficiente de Correlación Intraclass= 0,823 (IC95% 0,713 - 0,893) y el Coeficiente de Concordancia de Lin = 0.518 (IC 95%, 0.309 - 0.678). Por lo que podemos precisar que no existe una concordancia entre ambos métodos.

Procedimos a realizar una Regresión Lineal No Paramétrica según modelo de Passing-Bablok, obteniendo los siguientes resultados que se pueden ver en la Figura IV-3. El 95% de Intervalo de Confianza del coeficiente A incluye el valor de 0, sin embargo el 95% de IC del coeficiente B no incluye el valor de 1. La pendiente está fuera del rango de aceptación (0.9 – 1.1), del mismo modo la interceptación también está fuera del rango de aceptación (-0.2 – 0.2) por tanto podemos concluir que **hay sesgo constante y sesgo proporcional entre ambos métodos.**

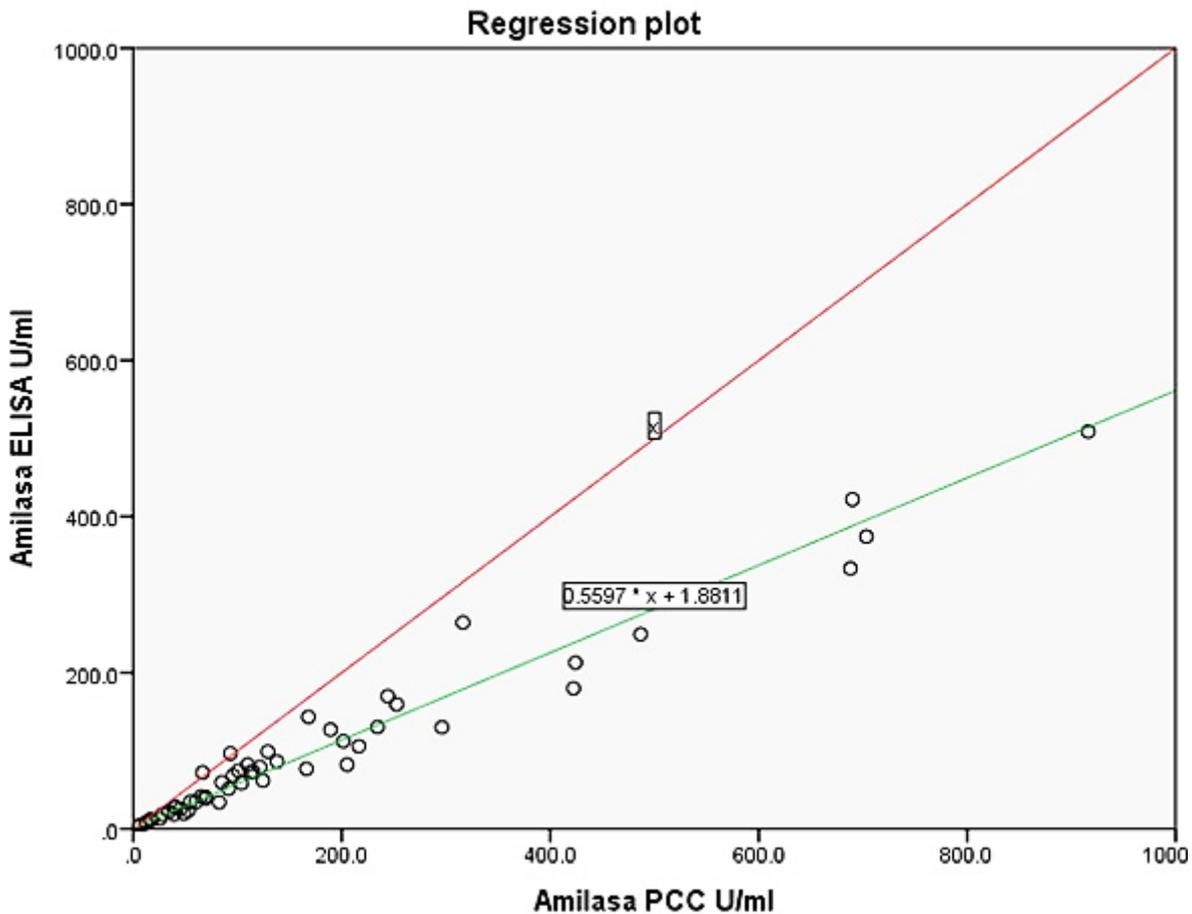


Figura IV-3 Modelo de Passing-Bablok

A la vista de estos resultados está claro que ambos métodos no son equivalentes ni tienen una relación lineal que sea aceptable desde el punto de vista clínico. Decidimos ensayar una relación no lineal, mediante una transformación de una de las dos variables.

Regresión No lineal entre ambas Muestras:

- a. Predictores: (Constante), Amilasa PCC U/ml
- b. Variable dependiente: Amilasa ELISA U/ml

Obteniendo los siguientes resultados: ANOVA 1151,985 significativo a nivel 0,0001. T de Student para valores apareados: 33,941 significativa a nivel 0,0001.  $t = -1.458$   $p = 0.150$  Media de las diferencias: -42.69 (IC 95%, -101.37 - 15.98).  $R^2 = 0,957$ . (Ver Figura IV-4)

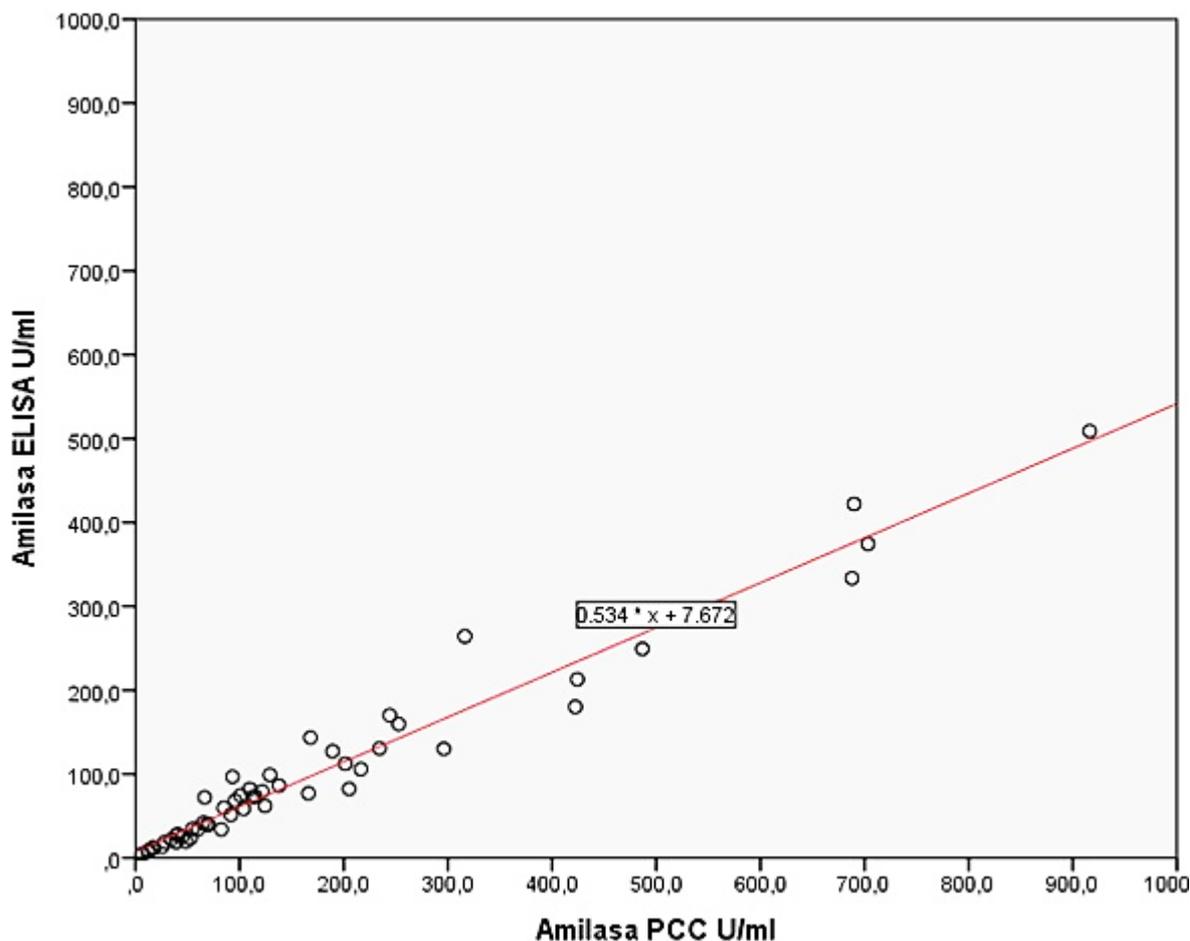


Figura IV-4 Modelo de Regresión No Lineal

Dado que no se puede rechazar la hipótesis nula de igualdad de medias entre ambos métodos, no se detecta un sesgo constante entre ambos métodos. La correlación obtenida (coeficiente de determinación  $R^2 = 0,957$ ), así como la mejoría en reproductibilidad, tiempo de ejecución y coste económico, sugieren que la determinación automatizada cuantitativa mediante la prueba colorimétrica cinética para la  $\alpha$ -amilasa, es una buena alternativa.

## IV.2 Evaluación Psicológica

### IV.2.1 Evaluación Psicológica de la experiencia del dolor en el Grupo FM

El síntoma central de la Fibromialgia es el Dolor, por esto iniciamos nuestra evaluación psicológica con una ampliación de la figura humana del BPI para mostrar de forma descriptiva las zonas de Dolor en las pacientes con FM durante el proceso de evaluación.

#### IV.2.1.1 Zonas de Dolor

Los resultados obtenidos en la representación de la figura humana pueden verse en la siguiente figura coloreada (Figura IV-5) donde se señalan las zonas significativamente marcadas por las pacientes.

De las 50 pacientes entrevistadas, 34 señalaron la zona inferior de la espalda, 32 la zona posterior del cuello, 31 la zona frontal de ambas rodillas, y 30 la zona superior de la espalda.

En la vista Frontal, la cintura escapular izquierda fue señalada por 29 pacientes y la cintura escapular derecha por 25. La pierna superior derecha fue señalada por 22 y la izquierda por 20. Ambos tobillos fueron señalados por 19 pacientes y por último el torax fue señalado por 15.

En la vista Posterior, las nalgas derecha e izquierda fueron señaladas por 22 pacientes. La cintura escapular izquierda por 25 y la derecha por 23. La parte posterior de la rodilla izquierda recibió 23 señales y la derecha 19. Los codos izquierdo y derecho fueron señalados por 19 y 18 pacientes, y las muñecas (izquierda y derecha) por 16 y 15.

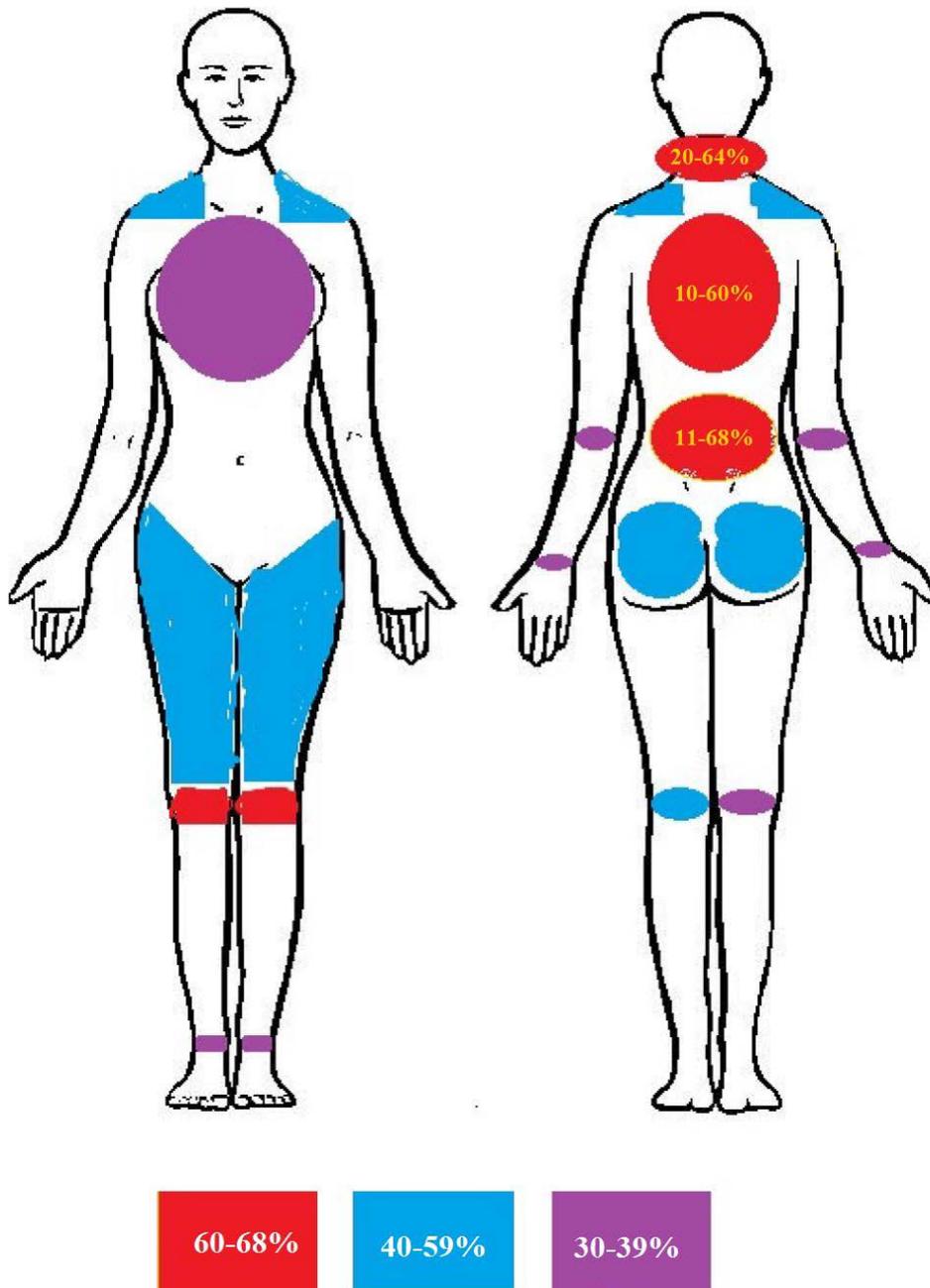


Figura IV-5 Zonas predominantes de dolor en la muestra con FM

#### IV.2.1.2 Niveles de Dolor

Las pruebas psicológicas trabajan con variables discretas, por lo que los análisis estadísticos que corresponde realizar deben basarse en el análisis de las medianas. Aunque sabemos que presentar las medias y los intervalos de confianza no es estrictamente adecuado, nos permitimos presentarlas por su potencia gráfica a la hora de visualizar la evolución del dolor en el Grupo FM.

En la Tabla IV-2 presentamos los resultados de la auto-medición en la escala de 0 a 10 del BPI del nivel de dolor percibido por las pacientes con FM en las 24 horas anteriores a la entrevista. Pueden verse las puntuaciones medias y su Intervalos de Confianza al 95% por sesiones.

Tabla IV-2 Puntuaciones medias de dolor en las pacientes con FM en las últimas 24 horas antes de la entrevista en las tres sesiones

	1ª Sesión		2ª Sesión		3ª Sesión	
	Media	IC 95%	Media	IC 95%	Media	IC 95%
Máximo dolor 24 h	7,88	7,69 - 8,07	7,92	7,49 - 8,35	8,11	7,46 - 8,75
Media dolor 24 horas	6,96	6,55 - 7,37	6,9	6,39 - 7,41	7,05	6,48 - 7,62
Mínimo dolor 24 h	5,64	5,06 - 6,22	5,87	5,14 - 6,6	6,25	5,57 - 6,93

Es importante constatar que la distancia entre cada una de las sesiones es de aproximadamente tres meses. Es interesante anotar que el proceso muestra básicamente una igualdad frente al dolor medio habitual, pero un incremento respecto al dolor mínimo y máximo.

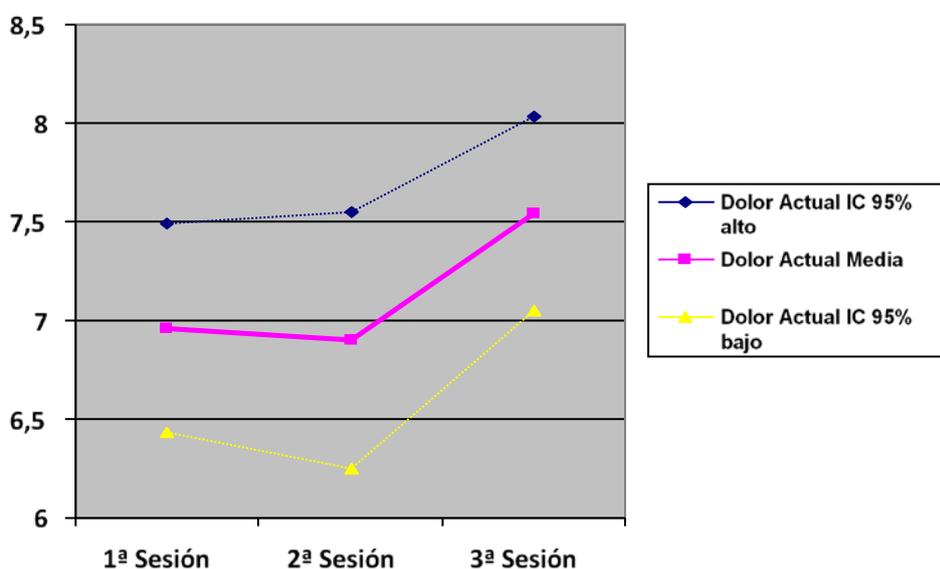


Figura IV-6 Evolución del Dolor percibido durante las sesiones de evaluación psicológica en las pacientes con FM

La evolución durante los 6 meses de estudio del dolor percibido que se padece durante la propia sesión de evaluación psicológica puede verse en la figura anterior (Figura IV-6).

Por otra parte, respecto a la evolución durante los 6 meses de estudio de la efectividad de la medicación (tanto farmacológica como psicofarmacológica) para aliviar el dolor en las últimas 24 horas anteriores a las sesiones de evaluación, se constata la baja eficacia subjetiva para el Grupo FM, que se sitúa entre una puntuación media de 3,6 (IC95% 2,78- 4,42) en la primera sesión, y una puntuación media 3,82 (IC95% 2,67-4,97) en la última sesión.

Por último, presentamos en la Tabla IV-3 la evolución de la interferencia que el dolor ejerce a la hora de realizar las actividades recogidas en el BPI. Entre las puntuaciones obtenidas cabe destacar que mientras las puntuaciones medias en relación a la afectación de la actividad general tienen una tenencia a subir ligeramente entre 7.98 (IC95% 7.33 – 8.63) y 8.11 (IC95% 7.56 – 8.66); disminuye ligeramente la interferencia del dolor en la valoración del estado de ánimo, el sueño y la capacidad de diversión. Tenemos que destacar que ninguna diferencia encontrada entre las sesiones es estadísticamente significativa.

*Tabla IV-3 Puntuaciones medias y el IC95% de la medición de la interferencia del dolor sobre un conjunto de variables en el grupo FM en las tres sesiones*

	1ª Sesión	IC 95%	2ª Sesión	IC 95%	3ª Sesión	IC 95%
Actividad global	7,98	7,33 - 8,63	7,9	7,25 - 8,55	8,11 ▲	7,56 - 8,66
Estado Animo	8,04	7,39 - 8,69	7,7	7,01 - 8,39	7,4 ▼	6,35 - 8,35
Caminar	7,2	6,62 - 7,78	6,97	6,33 - 7,71	7,28	6,53 - 8,03
Trabajar	7,88	7,31 - 8,45	7,65	6,99 - 8,31	7,65	6,83 - 8,47
Relaciones sociales	6,92	6,16 - 7,68	6,8	6,01 - 7,59	6,91	5,97 - 7,85
Sueño	7,84	7,13 - 8,55	7	6,04 - 7,96	7,02 ▼	6,04 - 8
Diversión	7,64	6,87 - 8,41	7,26	6,44 - 8,08	7,17 ▼	6,14 - 8,20

#### IV.2.1.2.a Niveles de Dolor atendiendo a su diagnóstico Psicopatológico.

Para realizar este análisis dividimos el Grupo FM en dos subgrupos de acuerdo al diagnóstico psicopatológico que padecían según los criterios CIE10. En ninguna de las variables estudiadas sobre dolor (recogidas en el BPI) obtuvimos diferencias significativas entre ambos subgrupos.

## IV.2.2 Evaluación Psicológica del Estrés Percibido

Utilizando la PSS10 medimos el estrés percibido por parte de cada una de las pacientes estudiadas valorando lo sucedido el mes anterior a cada una de las sesiones de evaluación. El intervalo de puntuación total posible oscila entre 0 y 40. Como hemos explicado anteriormente al ser una variable discreta procede el análisis de la mediana a través de pruebas no paramétricas.

### IV.2.2.1 Estrés Percibido en el Grupo FM y en el Grupo Control.

Utilizamos el análisis no paramétrico de la Mann-Whitney (Wilcoxon) cuyos resultados pueden verse en la tabla y figura siguientes.

Tabla IV-4 Evaluación Psicológica del Estrés Percibido en el Grupo FM y en el Grupo Control

	<i>Grupo Control</i>	<i>Grupo Fibromialgia</i>
Número de evaluaciones	73	110
Media	24,7397	23,6727
Desviación Estándar	4,92169	5,41339
Coef. de variación	19,89%	22,87%
Mínimo	16,0	11,0
Máximo	33,0	34,0
Rango	17,0	23,0

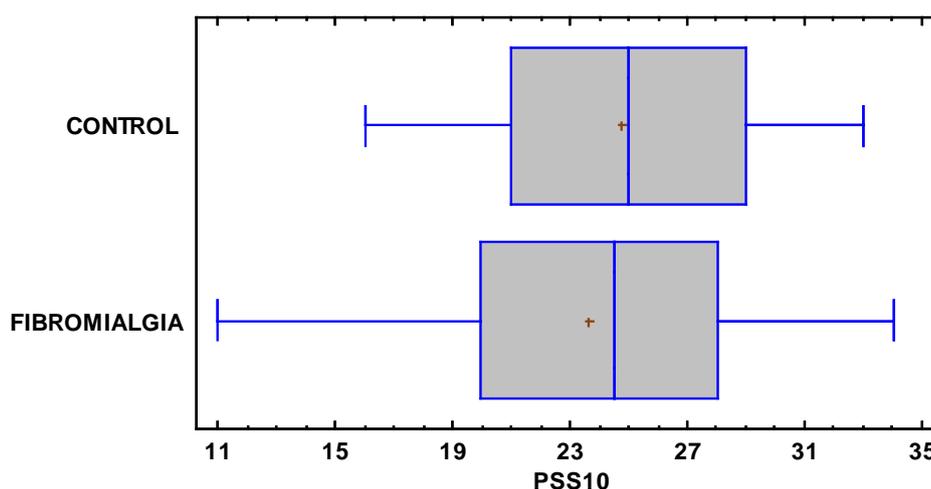


Figura IV-7 Evaluación Psicológica del Estrés Percibido en el Grupo FM y en el Grupo Control

La mediana del Grupo Control es 25, mientras que la mediana del Grupo de FM es 24,5. El test de Mann-Whitney (Wilcoxon) da un resultado de  $W = 3654,0$  (Valor de  $P = 0,303217$ ) por lo que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas al nivel de confianza 95,0%.

#### IV.2.2.2 Estrés Percibido en los pacientes atendiendo a su diagnóstico Psicopatológico

Agrupamos a las pacientes en función del diagnóstico psicopatológico recibido. Utilizamos el análisis no paramétrico de la Mann-Whitney (Wilcoxon) cuyos resultados pueden verse en la tabla y figura siguientes.

Tabla IV-5 Evaluación Psicológica del Estrés Percibido en el grupo de Ansiedad vs el grupo de Depresión

	Grupo Ansiedad	Grupo Depresión
Número de evaluaciones	102	81
Media	23,2353	25,1852
Desviación Estándar	5,42487	4,80133
Coef. de variación	23,35%	19,06%
Mínimo	11,0	14,0
Máximo	34,0	33,0
Rango	23,0	19,0

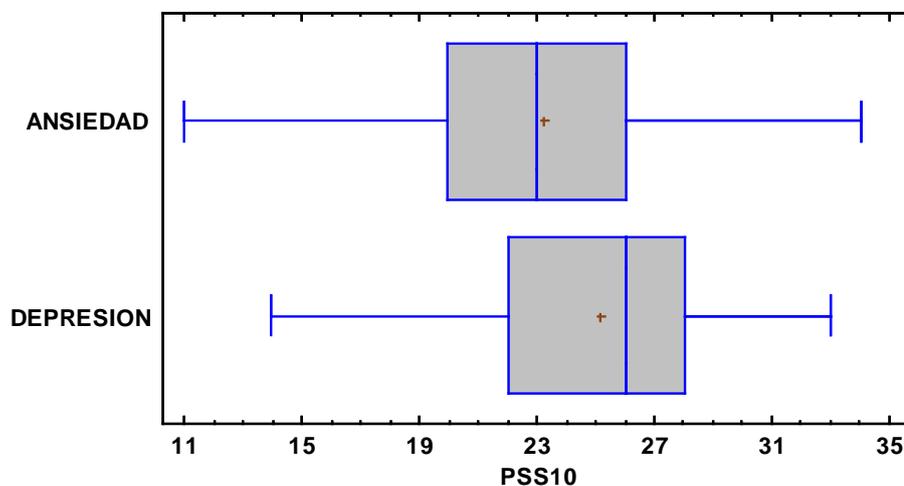


Figura IV-8 Evaluación Psicológica del Estrés Percibido en el grupo de Ansiedad vs el grupo de Depresión

La mediana del Grupo Ansiedad es 23, mientras que la mediana del Grupo Depresión es 26. El test de Mann-Whitney (Wilcoxon) da un resultado de  $W = 5127,0$  (Valor de  $P = 0,0050653$ ) por lo que hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas al nivel de confianza 95,0%.

#### IV.2.3 Evaluación Psicológica del nivel de Ansiedad

Utilizando la Escala de Hamilton de Ansiedad valoramos la sintomatología presente en cada una de las sesiones por parte de cada una de las pacientes estudiadas. El intervalo de puntuación total posible oscila entre 0 y 56. Se procedió al análisis de la mediana a través de pruebas no paramétricas.

#### IV.2.3.1 Nivel de Ansiedad mediante la Escala de Hamilton de Ansiedad en el Grupo FM y en el Grupo Control

Utilizando la EHA medimos los niveles de ansiedad en el Grupo FM y en el grupo Control. Utilizamos el análisis no paramétrico de la Mann-Whitney (Wilcoxon) cuyos resultados pueden verse en la tabla y figura siguientes.

Tabla IV-6 Evaluación Psicológica del nivel de Ansiedad en el Grupo FM y en el Grupo Control

	Grupo Control	Grupo Fibromialgia
Número de evaluaciones	73	110
Media	20,8904	22,9636
Desviación Estándar	5,27194	4,44111
Coef. de variación	25,24%	19,34%
Mínimo	9,0	8,0
Máximo	30,0	33,0
Rango	21,0	25,0

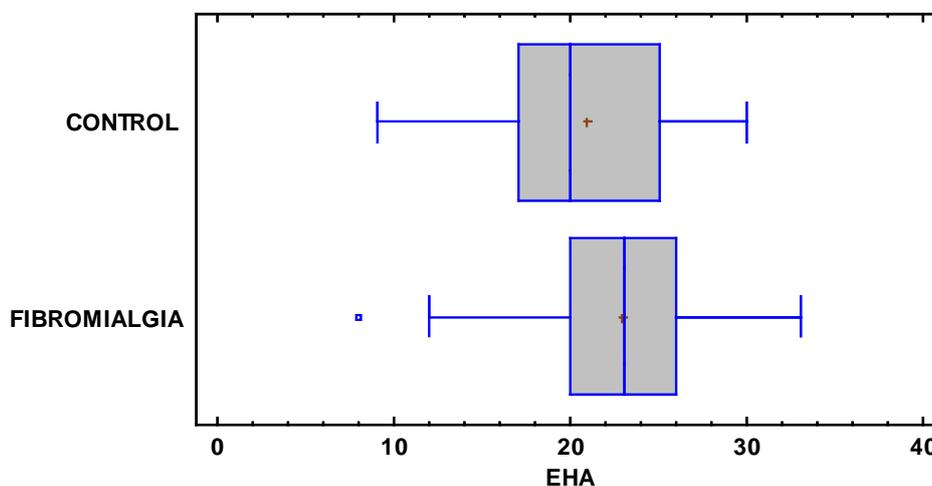


Figura IV-9 Evaluación Psicológica del nivel de Ansiedad en el Grupo FM y en el Grupo Control

La mediana del Grupo Control es 20, mientras que la mediana del Grupo de FM es 23. El test de Mann-Whitney (Wilcoxon) da un resultado de  $W = 5031,0$  (Valor de  $P = 0,00371706$ ) por lo que hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas al nivel de confianza 95,0%.

#### IV.2.3.2 Nivel de Ansiedad en los pacientes atendiendo a su diagnóstico Psicopatológico.

Utilizando la EHA medimos los niveles de ansiedad en el Grupo Ansiedad y en el grupo Depresión. Utilizamos el análisis no paramétrico de la Mann-Whitney (Wilcoxon) cuyos resultados pueden verse en la tabla y figura siguientes.

Tabla IV-7 Evaluación Psicológica del nivel de Ansiedad en el grupo de Ansiedad vs el grupo de Depresión

	Grupo Ansiedad	Grupo Depresión
Número de evaluaciones	102	81
Media	21,4608	22,9877
Desviación Estándar	5,23256	4,28513
Coef. de variación	24,38%	18,64%
Mínimo	8,0	12,0
Máximo	33,0	30,0
Rango	25,0	18,0

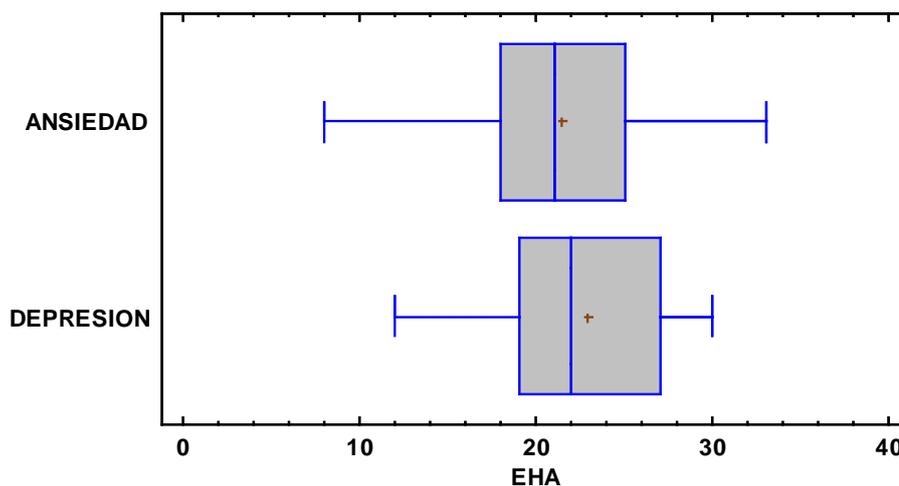


Figura IV-10 Evaluación Psicológica del nivel de Ansiedad en el grupo de Ansiedad vs el grupo de Depresión

La mediana del Grupo Ansiedad es 21, mientras que la mediana del Grupo Depresión es 22. El test de Mann-Whitney (Wilcoxon) da un resultado de  $W = 4849,0$  (Valor de  $P = 0,043292$ ) por lo que hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas.

#### IV.2.4 Evaluación Psicológica del nivel de Depresión

Utilizando la Escala de Hamilton de Depresión valoramos la sintomatología presente en cada una de las sesiones por parte de cada una de las pacientes estudiadas. El intervalo de puntuación total posible oscila entre 0 y 51. Se procedió al análisis de la mediana a través de pruebas no paramétricas.

##### IV.2.4.1 Nivel de Depresión mediante la Escala de Hamilton de Depresión en el Grupo FM y en el Grupo Control.

Utilizando la EHD medimos los niveles de depresión en el Grupo FM y en el grupo Control. Utilizamos el análisis no paramétrico de la Mann-Whitney (Wilcoxon) cuyos resultados pueden verse en la tabla y figura siguientes.

Tabla IV-8 Evaluación Psicológica del nivel de Depresión en el Grupo FM y en el Grupo Control

	<i>Grupo Control</i>	<i>Grupo Fibromialgia</i>
Número de evaluaciones	73	110
Media	15,4932	16,2727
Desviación Estándar	5,06382	4,21859
Coef. de variación	32,68%	25,92%
Mínimo	7,0	5,0
Máximo	24,0	25,0
Rango	17,0	20,0

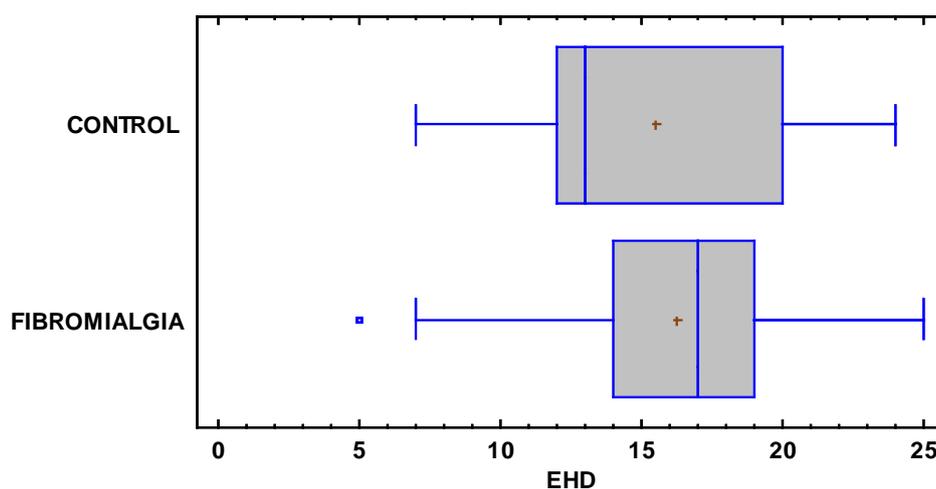


Figura IV-11 Evaluación Psicológica del nivel de Depresión en el Grupo FM y en el Grupo Control

La mediana del Grupo Control es 13, mientras que la mediana del Grupo de FM es 17. El test de Mann-Whitney (Wilcoxon) da un resultado de  $W = 4404,5$  (Valor de  $P = 0,266273$ ) por lo que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas.

#### IV.2.4.2 Nivel de Depresión en los pacientes atendiendo a su diagnóstico Psicopatológico.

Utilizando la EHD medimos los niveles de depresión en el Grupo Ansiedad y en el grupo Depresión. Utilizamos el análisis no paramétrico de la Mann-Whitney (Wilcoxon) cuyos resultados pueden verse en la tabla y figura siguientes.

Tabla IV-9 Evaluación Psicológica del nivel de Depresión en el grupo de Ansiedad vs el grupo de Depresión

	Grupo Ansiedad	Grupo Depresión
Número de evaluaciones	102	81
Media	12,8824	19,8395
Desviación Estándar	3,46208	2,28285
Coef. de variación	26,87%	11,51%
Mínimo	5,0	15,0
Máximo	23,0	25,0
Rango	18,0	10,0

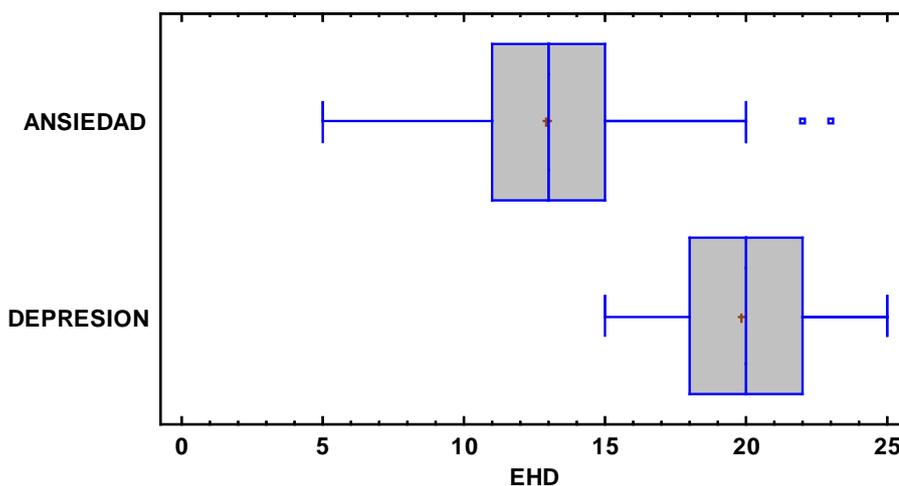


Figura IV-12 Evaluación Psicológica del nivel de Depresión en el grupo de Ansiedad vs el grupo de Depresión

La mediana del Grupo Ansiedad es 13, mientras que la mediana del Grupo Depresión es 20. El test de Mann-Whitney (Wilcoxon) da un resultado de  $W = 7862,5$  (Valor de  $P = 0$ ) por lo que hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas.

### IV.3 Análisis Bioquímico

#### IV.3.1 Análisis Bioquímico del Cortisol Salivar

Para realizar la determinación automatizada cuantitativa, utilizamos el inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas, número de catálogo Acces 33600 de Beckman Coulter en el analizador Beckman Coulter, del Laboratorio del Servicio de Análisis Clínicos. Se procedió al análisis estadístico de las medias a través de las pruebas paramétricas t de Student y ANOVA.

##### IV.3.1.1 Evolución de las medias de los niveles de Cortisol al despertar

Se muestra la evolución de los niveles de Cortisol (mcg/dL) durante las tres sesiones de evaluación según el grupo conformado por los diagnósticos psicopatológicos.

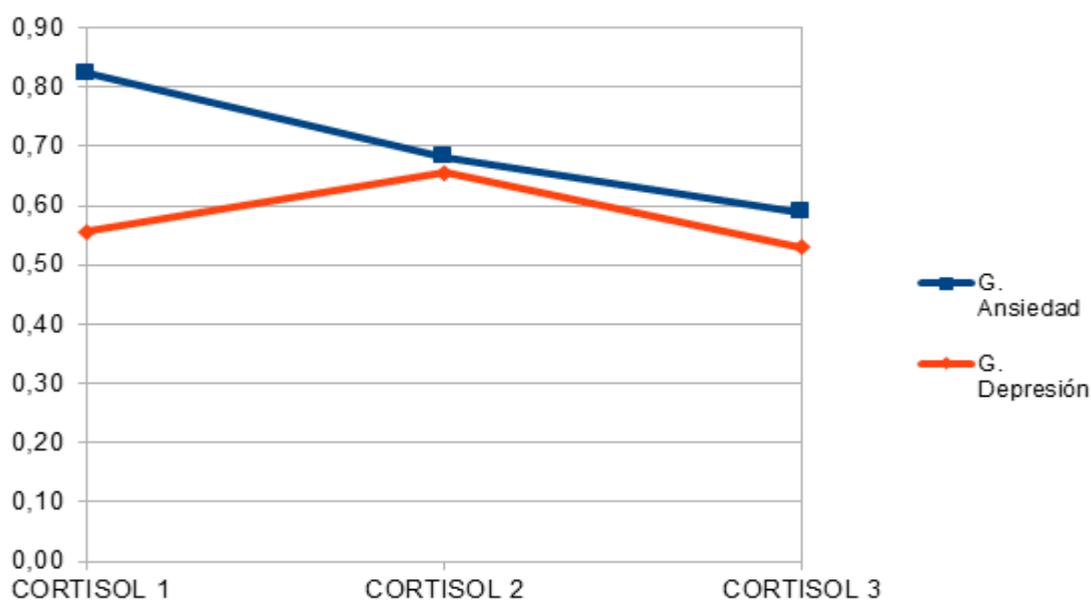


Figura IV-13 Evolución de las medias de los niveles de Cortisol al despertar

#### IV.3.1.2 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control

Procedimos a realizar una T de Student y una ANOVA, los resultados pueden verse en la tabla y figura siguientes.

Tabla IV-10 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control

	<i>Grupo Control</i>	<i>Grupo Fibromialgia</i>
Numero	73	106
Media	0,7458 mcg/dL	0,6463 mcg/dL
Desviación Estándar	0,3519	0,3569
Coef. de variación	47,19%	55,22%
Mínimo	0,16	0
Máximo	1,52	1,58
Rango	1,36	1,58
Sesgo Estand.	1,17034	1,47433
Curtosis Estand.	-1,30361	-1,02247

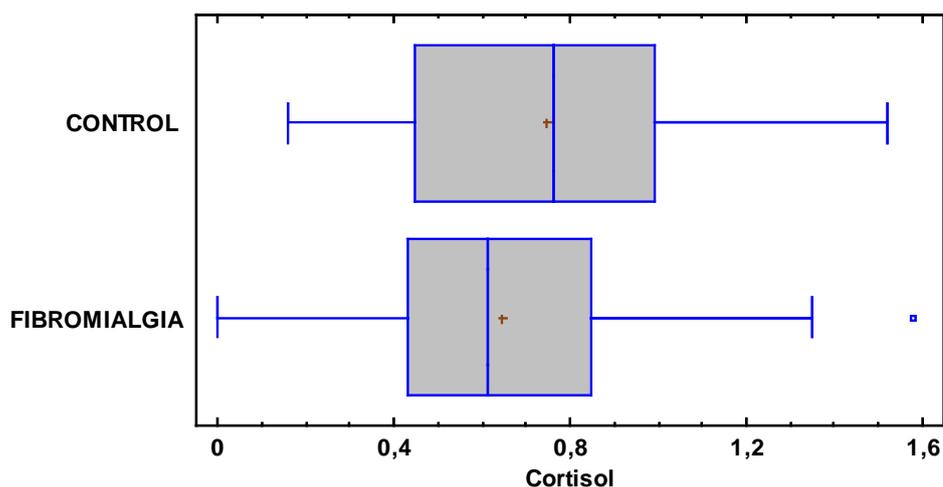


Figura IV-14 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control

La media del Grupo Control es 0,745753 [0,663644; 0,827862] mcg/dL, mientras que la media del Grupo de FM es 0,646321 [0,577592; 0,715049] mcg/dL, ambos con un IC del 95%. Asumiendo que las varianzas son iguales, la diferencia entre las medias es de 0,0994327 [-0,00708013; 0,205945].

En este caso, los valores de sesgo estandarizado y de curtosis estandarizada de ambos grupos se encuentran dentro del rango esperado.

Realizamos un test T de Student y asumiendo varianzas iguales obtuvimos un valor de  $t = 1,84228$  y Valor de  $P = 0,0671072$ , y el intervalo de confianza para la diferencia entre las medias, que se extiende desde -0,00708013 a 0,205945. Dado que el intervalo contiene el valor 0, no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las dos muestras.

Posteriormente realizamos un ANOVA de dos factores y obtenemos un valor de  $F = 0,972456$  y un valor de  $P = 0,908349$ , y el intervalo de confianza para la relación de las varianzas, que se extiende desde 0,639947 a 1,50336. Dado que el intervalo contiene el valor 1, no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las desviaciones estándar de las dos muestras.

#### IV.3.1.3 Análisis Bioquímico del Cortisol durante los 6 meses de evaluación en el Grupo Ansiedad (Fibromialgia + Control) y en el Grupo Depresión (Fibromialgia + Control)

En este caso, los valores de sesgo estandarizado y de curtosis estandarizada de ambos grupos se encuentran dentro del rango esperado. Procedimos a realizar una T de Student y una ANOVA, los resultados pueden verse en la tabla y figura siguientes.

Tabla IV-11 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo Ansiedad y en el Grupo Depresión

	Grupo Ansiedad	Grupo Depresión
Numero	98	81
Media	0,6880 mcg/dL	0,6856 mcg/dL
Desviación Estándar	0,3350	0,3846
Coef. de variación	48,69%	56,10%
Mínimo	0	0,03
Máximo	1,58	1,52
Rango	1,58	1,49
Sesgo Estand.	0,856728	1,55353
Curtosis Estand.	-0,894615	-1,35838

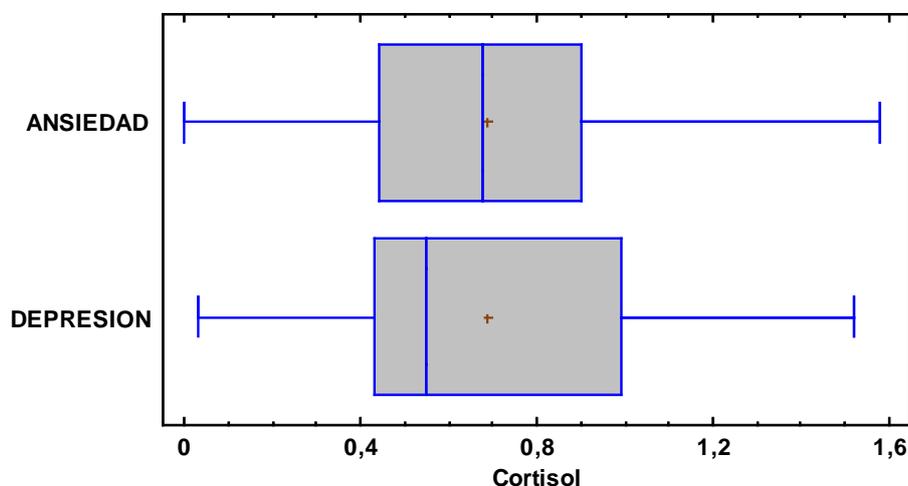


Figura IV-15 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo Ansiedad y en el Grupo Depresión

La media del Grupo Ansiedad es 0,687959 [0,620805; 0,755113] mcg/dL, mientras que la media del Grupo de Depresión es 0,685556 [0,600513; 0,770599] mcg/dL, ambos con un IC del 95%. Asumiendo que las varianzas son iguales, la diferencia entre las medias es de 0,00240363 [-0,103762; 0,108569].

Realizamos un test T de Student y asumiendo varianzas iguales obtuvimos un valor de  $t = 0,04468$  y Valor de  $P = 0,964413$ , y el intervalo de confianza para la diferencia entre las medias, que se extiende desde -0,103762 a 0,108569. Dado que el intervalo contiene el valor 0, no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las dos muestras.

Posteriormente realizamos un ANOVA de dos factores y obtenemos un valor de  $F = 0,758476$  y un valor de  $P = 0,193202$ , y el intervalo de confianza para la relación de las varianzas, que se extiende desde 0,495529 a 1,15098. Dado que el intervalo contiene el valor 1, no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las desviaciones estándar de las dos muestras.

#### IV.3.1.4 Análisis Bioquímico del Cortisol en las pacientes diagnosticadas de Ansiedad del Grupo Fibromialgia y del Grupo Control

En este caso, los valores de sesgo estandarizado y de curtosis estandarizada de ambos grupos se encuentran dentro del rango esperado. Procedimos a realizar una T de Student y una ANOVA, los resultados pueden verse en la tabla y figura siguientes.

Tabla IV-12 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control

	<i>Grupo Control</i>	<i>Grupo Fibromialgia</i>
Numero	40	58
Media	0,6620 mcg/dL	0,7059 mcg/dL
Desviación Estándar	0,2937	0,3621
Coef. de variación	44,37%	51,30%
Mínimo	0,16	0
Máximo	1,12	1,58
Rango	0,96	1,58
Sesgo Estand.	-0,566888	0,980688
Curtosis Estand.	-1,68058	-0,596633

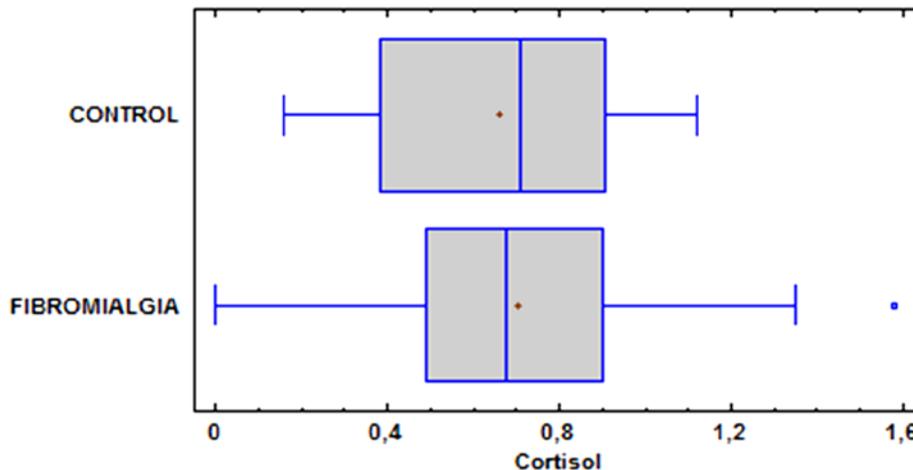


Figura IV-16 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control

La media del Grupo Control es 0,6620 [0,568068; 0,755932] mcg/dL, mientras que la media del Grupo de FM es 0,705862 [0,610657; 0,801068] mcg/dL, ambos con un IC del 95%. Asumiendo que las varianzas son iguales, la diferencia entre las medias es de -0,0438621 [-0,180935; 0,0932106].

Realizamos un test T de Student y asumiendo varianzas iguales obtuvimos un valor de  $t = -0,635179$  y un valor de  $P = 0,526823$ , y el intervalo de confianza para la diferencia entre las medias, que se extiende desde -0,180935 a 0,0932106. Dado que el intervalo contiene el valor 0, no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las dos muestras.

Posteriormente realizamos un ANOVA de dos factores y obtenemos un valor de  $F = 0,657964$  y un valor de  $P = 0,168977$ , y el intervalo de confianza para la relación de las varianzas, que se extiende desde  $0,373123$  a  $1,19822$ . Dado que el intervalo contiene el valor  $1$ , no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las desviaciones estándar de las dos muestras.

#### IV.3.1.5 Análisis Bioquímico del Cortisol en las pacientes diagnosticadas de Depresión del Grupo Fibromialgia y del Grupo Control

En este caso, los valores de sesgo estandarizado y de curtosis estandarizada de ambos grupos se encuentran dentro del rango esperado. Procedimos a realizar una T de Student y una ANOVA, los resultados pueden verse en la tabla y figura siguientes.

Tabla IV-13 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control

	<i>Grupo Control</i>	<i>Grupo Fibromialgia</i>
Numero	33	48
Media	0,847273 mcg/dL.	0,574375 mcg/dL.
Desviación Estándar	0,39259	0,340375
Coef. de variación	46,3357%	59,26%
Mínimo	0,37	0,03
Máximo	1,52	1,24
Rango	1,15	1,21
Sesgo Estand.	0,725029	1,05786
Curtosis Estand.	-1,66457	-0,970807

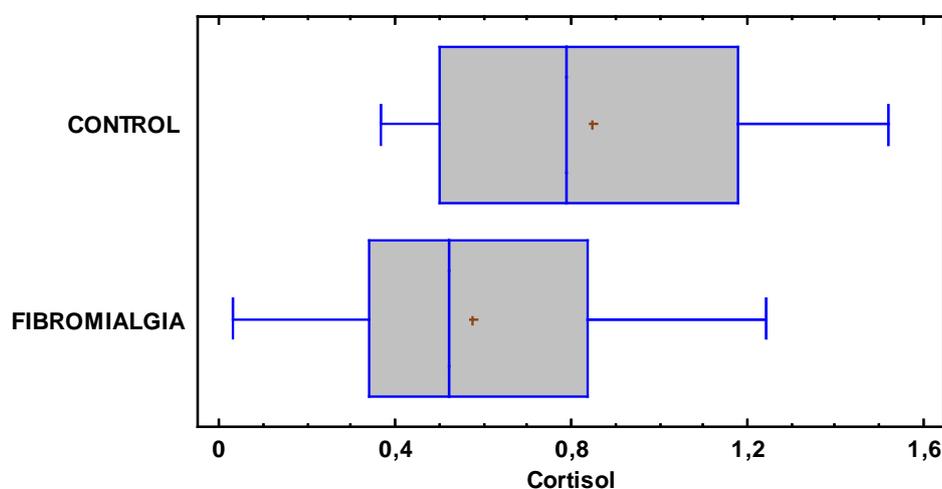


Figura IV-17 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control

La media del Grupo Control es  $0,847273$  [ $0,708066$ ;  $0,986479$ ] mcg/dL, mientras que la media del Grupo de FM es  $0,574375$  [ $0,47554$ ;  $0,67321$ ] mcg/dL, ambos con un IC del 95%. Asumiendo que las varianzas son iguales, la diferencia entre las medias es de  $0,272898$  [ $0,109764$ ;  $0,436032$ ].

Realizamos un test T de Student y asumiendo varianzas iguales obtuvimos un valor de  $t = 3,32972$  y un valor de  $P = 0,00132314$ , y el intervalo de confianza para la diferencia entre las medias, que se extiende desde 0,109764 a 0,436032. Dado que el intervalo no contiene el valor 0, hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de las dos muestras.

Posteriormente realizamos un ANOVA de dos factores y obtenemos un valor de  $F = 1,33034$  y un valor de  $P = 0,367011$ , y el intervalo de confianza para la relación de las varianzas, que se extiende desde 0,711935 a 2,58696. Dado que el intervalo contiene el valor 1, no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las desviaciones estándar de las dos muestras.

### IV.3.2 Análisis Bioquímico de la $\alpha$ -Amilasa

Para realizar la determinación automatizada cuantitativa utilizamos la prueba colorimétrica cinética para la  $\alpha$ -amilasa (Ref. OSR6182, Beckman Coulter), en el analizador Beckman Coulter, del Laboratorio del Servicio de Análisis Clínicos. Se procedió al análisis estadístico de las medias a través de las pruebas paramétricas t de Student y ANOVA; y cuando los valores de sesgo estandarizado y/o curtosis estandarizada se encuentran fuera del rango normal, optamos por realizar la prueba no paramétrica de comparación de las medianas Mann-Whitney (Wilcoxon).

#### IV.3.2.1 Evolución de las medias de la $\alpha$ -Amilasa al despertar.

Se muestra la evolución de los niveles de  $\alpha$ -Amilasa (U/mL) durante las tres sesiones de evaluación según el grupo conformado por los diagnósticos psicopatológicos.

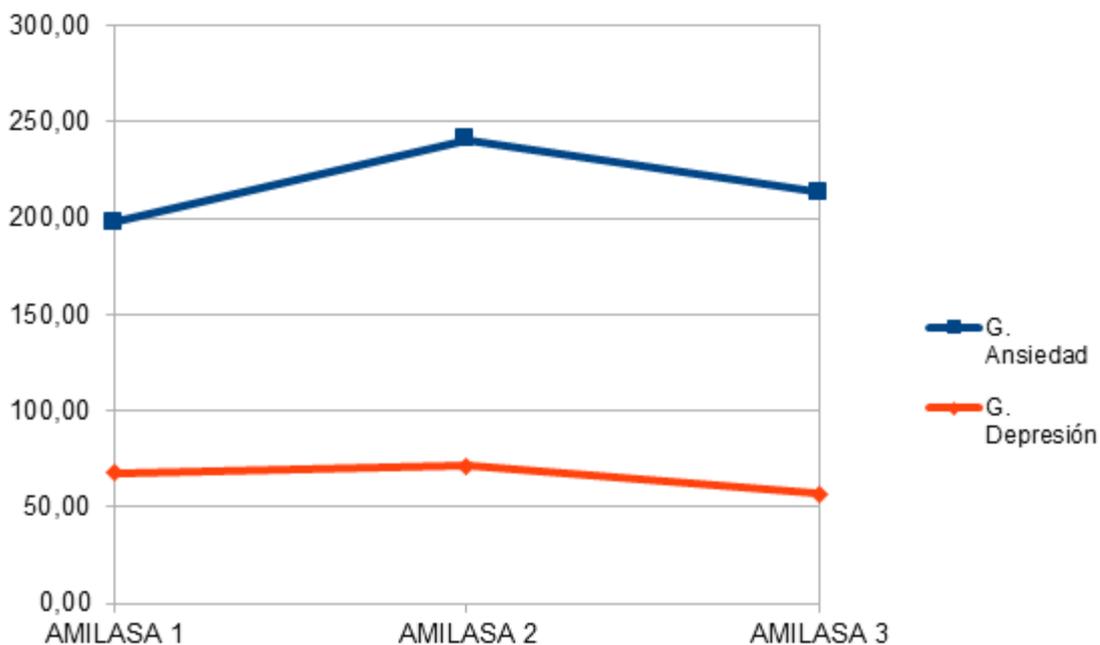


Figura IV-18 Evolución de las medias de la  $\alpha$ -Amilasa al despertar

### IV.3.2.2 Análisis Bioquímico de la $\alpha$ -Amilasa en el Grupo FM y en el Grupo Control

En este caso, los valores de sesgo estandarizado de ambos grupos se encuentran fuera del rango normal. Los valores de curtosis estandarizada del Grupo FM también se encuentran fuera del rango normal. Dado que los datos no tienen una distribución normal optamos por realizar una prueba no paramétrica de comparación de las medianas, la Mann-Whitney (Wilcoxon), los resultados pueden verse en la tabla y figura siguientes.

Tabla IV-14 Análisis Bioquímico de la  $\alpha$ -Amilasa en el Grupo FM y en el Grupo Control

	Grupo Control	Grupo Fibromialgia
Numero	71	107
Media	140,642 U/mL	148,604 U/mL
Desviación Estándar	130,187	204,995
Coef. de variación	92,57%	137,95%
Mínimo	14,8	5,8
Máximo	487,5	961,9
Rango	472,7	956,1
Sesgo Estand.	3,9034	10,1564
Curtosis Estand.	0,609819	11,5272

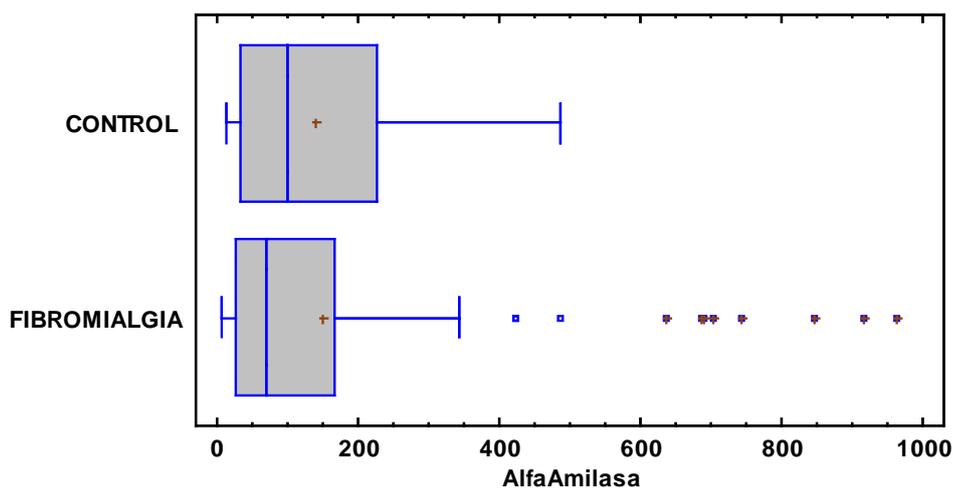


Figura IV-19 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control

La media del Grupo Control es 140,642 [109,827; 171,457] U/mL, mientras que la media del Grupo de FM es 148,604 [109,313; 187,894] U/mL, ambos con un IC del 95%. Asumiendo que las varianzas son iguales, la diferencia entre las medias es de -7,96148 [-62,0431; 46,1201]. Por otra parte, la mediana del Grupo Control es 98,4 y la mediana del Grupo de Fibromialgia es 68,9.

Realizamos el test de Mann-Whitney (Wilcoxon) y obtenemos que  $W = 3401,0$  y el valor de  $P = 0,23825$ . Dado que el valor  $P \geq 0,05$ , no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas con un IC del 95,0%.

#### IV.3.2.3 Análisis Bioquímico de la $\alpha$ -Amilasa en el Grupo Ansiedad y en el Grupo Depresión

En este caso, los valores de sesgo estandarizado de ambos grupos se encuentran fuera del rango normal. Los valores de curtosis estandarizada del Grupo FM también se encuentran fuera del rango normal. Dado que los datos no tienen una distribución normal optamos por realizar una prueba no paramétrica de comparación de las medianas, la Mann-Whitney (Wilcoxon), los resultados pueden verse en la tabla y figura siguientes.

Tabla IV-15 Análisis Bioquímico de la  $\alpha$ -Amilasa en el Grupo Ansiedad y en el Grupo Depresión

	<i>Grupo Ansiedad</i>	<i>Grupo Depresión</i>
Numero	98	80
Media	171,292 U/mL	113,745 U/mL
Desviación Estándar	211,798	120,465
Coef. de variación	123,65%	105,91%
Mínimo	6,5	5,8
Máximo	961,9	487,5
Rango	955,4	481,7
Sesgo Estand.	8,58132	5,58923
Curtosis Estand.	8,36045	3,41382

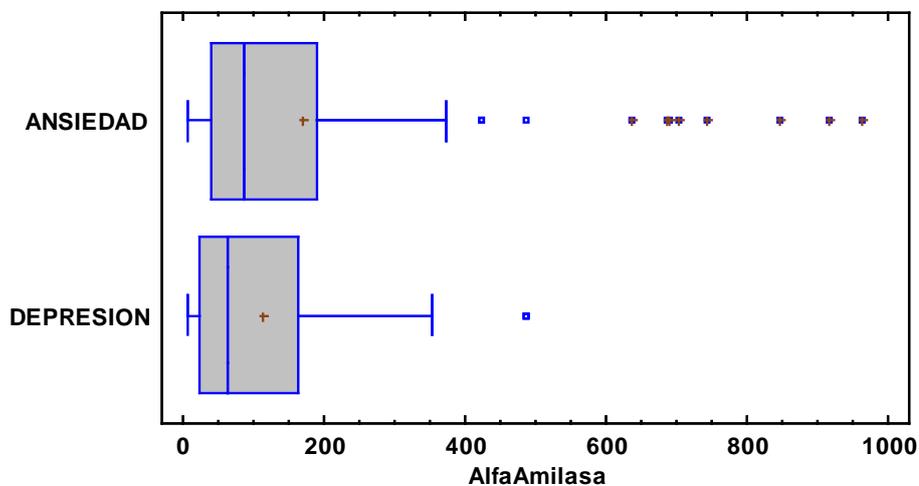


Figura IV-20 Análisis Bioquímico de la  $\alpha$ -Amilasa en el Grupo Ansiedad y en el Grupo Depresión

La media del Grupo Ansiedad es 171,292 [128,829; 213,755] U/mL, mientras que la media del Grupo de Depresión es 113,745 [86,9368; 140,553] U/mL, ambos con un IC del 95%. Asumiendo que las

varianzas son iguales, la diferencia entre las medias es de 57,5468 [4,98983; 110,104]. Por otra parte, la mediana del Grupo Ansiedad es 85 y la mediana del Grupo de Depresión es 63,35.

Realizamos el test de Mann-Whitney (Wilcoxon) y obtenemos que  $W = 3294,0$  y el valor de  $P = 0,0673766$ . Dado que el valor  $P \geq 0,05$ , no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas con un IC del 95,0%.

#### IV.3.2.4 Análisis Bioquímico de la $\alpha$ -Amilasa en las pacientes diagnosticadas de Ansiedad del Grupo Fibromialgia y del Grupo Control

En este caso, los valores de sesgo estandarizado de ambos grupos se encuentran fuera del rango normal. Los valores de curtosis estandarizada del Grupo FM también se encuentran fuera del rango normal. Dado que los datos no tienen una distribución normal optamos por realizar una prueba no paramétrica de comparación de las medianas, la Mann-Whitney (Wilcoxon), los resultados pueden verse en la tabla y figura siguientes.

Tabla IV-16 Análisis Bioquímico de la  $\alpha$ -Amilasa en el Grupo FM y en el Grupo Control

	<i>Grupo Control</i>	<i>Grupo Fibromialgia</i>
Numero	38	60
Media	104,047 U/mL	213,88 U/mL
Desviación Estándar	100,289	250,371
Coef. de variación	96,39%	117,06%
Mínimo	16,3	6,5
Máximo	371,7	961,9
Rango	355,4	955,4
Sesgo Estand.	4,08811	5,18938
Curtosis Estand.	2,00405	2,74796

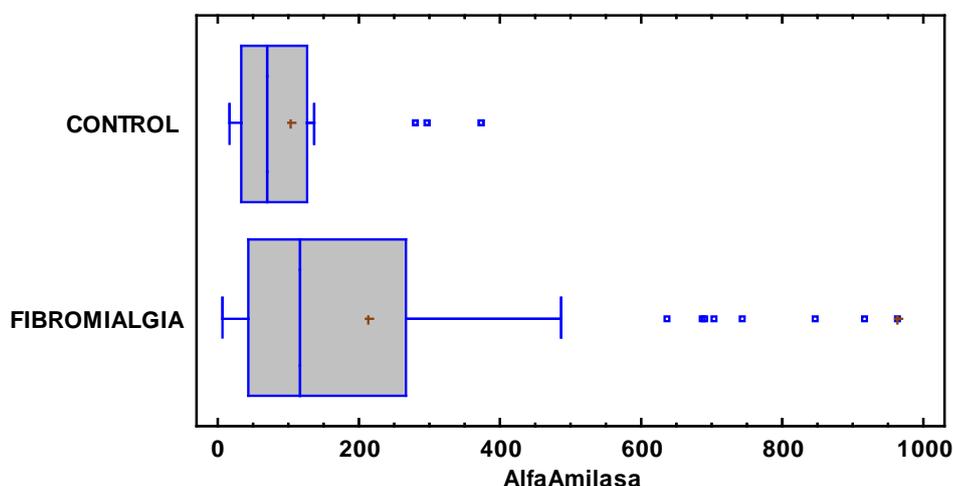


Figura IV-21 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control

La media del Grupo Control es 104,047 [71,0832; 137,012] U/mL, mientras que la media del Grupo de FM es 213,88 [149,202; 278,558] U/mL, ambos con un IC del 95%. Asumiendo que las varianzas son iguales, la diferencia entre las medias es de -109,833 [-194,574; -25,091]. Por otra parte, la mediana del Grupo Control es 69,5 y la mediana del Grupo de Fibromialgia es 116,0.

Realizamos el test de Mann-Whitney (Wilcoxon) y obtenemos que  $W = 1396,0$  y el valor de  $P = 0,0624551$ . Dado que el valor  $P > 0,05$ , no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas con un IC del 95,0%.

#### IV.3.2.5 Análisis Bioquímico de la $\alpha$ -Amilasa en las pacientes diagnosticadas de Depresión del Grupo Fibromialgia y del Grupo Control

En este caso, los valores de sesgo estandarizado de ambos grupos se encuentran dentro del rango normal. Los valores de curtosis estandarizada del Grupo FM también se encuentran fuera del rango normal. Dado que los datos no tienen una distribución normal optamos por realizar una prueba no paramétrica de comparación de las medianas, la Mann-Whitney (Wilcoxon), los resultados pueden verse en la tabla y figura siguientes.

Tabla IV-17 Análisis Bioquímico de la  $\alpha$ -Amilasa en el Grupo FM y en el Grupo Control

	Grupo Control	Grupo Fibromialgia
Numero	33	47
Media	182,782 U/mL	65,2723 U/mL
Desviación Estándar	148,407	61,4907
Coef. de variación	81,19%	94,21%
Mínimo	14,8	5,8
Máximo	487,5	244,2
Rango	472,7	238,4
Sesgo Estand.	1,52858	4,34155
Curtosis Estand.	-0,604541	2,33536

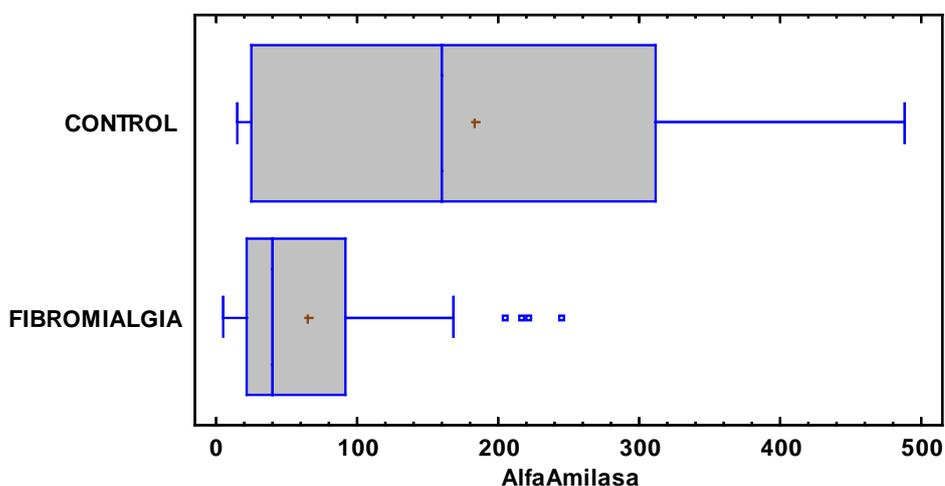


Figura IV-22 Análisis Bioquímico del Cortisol en el Grupo FM y en el Grupo Control

Dado que los datos no tienen una distribución normal optamos por realizar pruebas de comparación de las medianas. La mediana del Grupo Control es 160,1 y la mediana del Grupo de Fibromialgia es 40,1.

Realizamos el test de Mann-Whitney (Wilcoxon) y obtenemos que  $W = 420,0$  y el valor de  $P = 0,000519689$ . Dado que el valor  $P < 0,05$ , hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas con un IC del 95,0%.

#### **IV.4 Correlaciones entre las pruebas psicológicas y las determinaciones biológicas**

No hemos encontrado ninguna correlación estadísticamente significativa entre ninguna de las variables psicológicas ni en los bloques en los que las hemos agrupado en relación con las variables biológicas, ni entre los grupos FM / Control, ni en entre los Grupos Ansiedad / Depresión, ni en cada uno de los 4 subgrupos. La correlación más elevada obtenida entre  $\alpha$ -Amilasa y depresión en el subgrupo control + depresión  $R^2 = 0.3682019$ .



*" How many roads must a man walk down  
before you call him a man?"*

*The answer, my friend,  
is blowin' in the wind ".*

Bob Dylan.



## Capítulo V

### Discusión

El objetivo básico de la presente investigación era abordar la relación existente entre el estrés, la depresión y el dolor, en un grupo de pacientes con una clínica muy compleja como es la FM en tratamiento clínico en una Unidad de Salud Mental.

Los resultados obtenidos, por tanto, se circunscriben a un pequeño grupo dentro de las pacientes de FM. En la categorización de FM encontramos pacientes que describen cuadros aparentemente muy diferentes, por lo que se ha propuesto la existencia de diversos subgrupos o subtipos basándose en el análisis de Clusters sintomáticos en las pruebas psicológicas y en la sensibilidad / control del dolor.

Una de las clasificaciones más utilizadas (Giesecke et al. 2003), realizada en base al análisis de tres parámetros diferentes: estado de ánimo, aspectos cognitivos e hiperalgesia / sensibilidad al dolor, propone tres subgrupos clínicos. Nuestra muestra coincidiría con el subgrupo 2, caracterizado por valores elevados en ansiedad y depresión, valores elevados en catastrofismo y valores altos en hiperalgesia. Esta clasificación parece ser la más valorada en nuestro país en la actualidad (García Campayo et al., 2010; Keller et al., 2011; Calandre et al., 2011).

En esta línea Rehm et al. (2010), a partir de su propia investigación establecen 5 subtipos de FM. Nos interesamos en el subtipo 5, ya que este grupo muestra los mayores niveles de depresión y trastornos del sueño. Y en él se agrupan el 25% de los más de 3000 pacientes estudiados en la muestra. Este subtipo es particularmente interesante porque tienen un perfil sensorial en el que los pacientes tienden a valorar una puntuación similar para todas las preguntas. Es decir, parece que no puede discriminar entre las diferentes anomalías sensoriales.

Por tanto, el alcance de nuestro trabajo se centraría en ese subtipo conformado por pacientes con cuadros ansioso – depresivos. Sin embargo, estos estudios parten de una premisa que hemos ido discutiendo en la última década en numerosos trabajos y congresos. Que es, la confusión diagnóstica que se establece al utilizar evaluaciones mediante escalas auto-aplicadas validadas y concluir la presencia de

Trastornos Criteriales como la Ansiedad o Depresión. Algunos de estos trabajos llegan a conclusiones diagnósticas mediante escalas numéricas (0-10).

Las escalas (incluso las mejores) presentan una discrepancia notable con el diagnóstico criterial recogido en las clasificaciones psicopatológicas como la CIE o la DSM. De hecho, las escalas en función de su sensibilidad y especificidad, solamente generan casos probables de ansiedad / depresión, asumiendo que incluyen siempre un porcentaje de falsos positivos y excluyen un porcentaje de falsos negativos (Sánchez PT et al., 2008b). Esto explica, las enormes fluctuaciones que podemos encontrar en la literatura sobre la presencia de cuadros depresivos o ansiosos en pacientes con FM.

Por tanto, al realizar nuestro estudio en un contexto clínico muy específico, el de un Centro de Salud Mental donde todas las pacientes (sujetos y controles) han sido diagnosticadas a través del cumplimiento de los criterios psicopatológicos, nos centramos en un grupo mucho más pequeño y concreto.

Además, a diferencia de la mayoría de los estudios diseñados desde una perspectiva psicológica, nuestro propósito no era el encontrar diferencias en las características psicológicas de las pacientes ni siquiera en sus características clínicas. Nuestro objetivo y esperanza era encontrar diferencias significativas en los parámetros biológicos salivares utilizados, entre los grupos de pacientes (Fibromialgia y No Fibromialgia) así como diferencias en función del proceso emocional por el que estaban siendo tratadas en el Centro (Depresión y No Depresión).

Los resultados significativos obtenidos en esta investigación muestran que:

- Estrés Percibido (medido por PSS): Las pacientes con depresión presentan un nivel mayor estadísticamente significativo que las pacientes con ansiedad. En el Grupo FM las pacientes con depresión presentan un nivel mayor pero no significativamente de estrés percibido que las pacientes ansiosas.
- Ansiedad (medida por EHA): Las pacientes con Fibromialgia presentan niveles significativamente mayores de sintomatología ansiosa que las pacientes del grupo Control. Las pacientes con Depresión presentan niveles significativamente mayores de sintomatología ansiosa que las pacientes con Ansiedad. En el Grupo FM las pacientes con depresión presentan niveles significativamente mayores de sintomatología ansiosa que las pacientes con Ansiedad.
- Depresión (medida por EHD): Las pacientes con Fibromialgia presentan niveles significativamente mayores de sintomatología depresiva que las pacientes del grupo Control. Las pacientes con Depresión presentan niveles significativamente mayores de sintomatología depresiva que las pacientes con Ansiedad. En el Grupo FM las pacientes con depresión presentan niveles significativamente mayores de sintomatología depresiva que las pacientes con Ansiedad.
- Cortisol: No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cortisol entre las pacientes con Fibromialgia y las pacientes del grupo Control. Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cortisol entre las pacientes con Ansiedad y las pacientes con Depresión. Pero si encontramos diferencias estadísticamente

significativas cuando las pacientes han sido diagnosticadas de Depresión entre las Pacientes del Grupo Fibromialgia y las Pacientes del Grupo Control.

- $\alpha$ -Amilasa: No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de  $\alpha$ -Amilasa entre las pacientes con Fibromialgia y las pacientes del grupo Control. Tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de  $\alpha$ -Amilasa entre las pacientes con Ansiedad y las pacientes con Depresión. Sin embargo, sí encontramos diferencias estadísticamente significativas cuando las pacientes han sido diagnosticadas de Depresión entre las Pacientes del Grupo Fibromialgia y las Pacientes del Grupo Control. De hecho, la no existencia de diferencias significativas en esta variable entre las pacientes del Grupo Fibromialgia y las pacientes del Grupo Control se debe a un artefacto estadístico, dado que las pacientes con Fibromialgia y Depresión obtienen niveles muy bajos de  $\alpha$ -Amilasa que se compensan con los niveles muy altos de  $\alpha$ -Amilasa que presentan las pacientes con Fibromialgia y Ansiedad.

El estrés, la ansiedad, la depresión y el dolor presentan en la actualidad una alta prevalencia entre la población general. A la hora de cuantificar su incidencia y prevalencia, nos encontramos con la dificultad de la utilización de diferentes metodologías y criterios. Por tanto, los resultados publicados siempre debemos considerarlos aproximados. Además, los pacientes con FM suelen presentar comorbilidad con ansiedad – depresión, aunque sea en forma subclínica, por lo que podemos establecer una horquilla de entre el 20% y el 80% (Mañez et al., 2005; Kassam & Patten, 2006; Arnold et al., 2007; González et al., 2010; Revuelta et al., 2010). Esta comorbilidad plantea la necesidad de valorar que la FM comparta vínculos fisiopatológicos tanto con la ansiedad como con la depresión (Kassam & Patten, 2006; Arnold et al., 2006, Sánchez PT et al., 2014).

La presencia en la FM de disfunciones de los ejes SAM y HPA se ha descrito consistentemente por diversos grupos de investigadores. Entre los resultados cabe destacar una reducción de los niveles de serotonina, noradrenalina y dopamina, y un incremento, de la sustancia P y del neuropéptido Y, considerados clave en el dolor (Martinez-Lavin, 2007; Di Franco et al., 2010; Becker & Schweinhardt, 2012; Okifuji & Hare, 2013). No debemos olvidar que la relación entre el Estrés y el Dolor muestra un parámetro circular donde los niveles del estrés y dolor se retroalimentan al utilizar vías comunes. El estrés como un amplificador del dolor, se produce especialmente entre los pacientes que presentan una mayor hipersensibilidad y activación, o con un umbral incrementado de reactividad frente a los estímulos. Una posibilidad complementaria es valorar el dolor crónico como un potente estímulo estresor, generador de sintomatología y de comorbilidad psicopatológica.

Como hemos comentado anteriormente, que el Cortisol salival se ha utilizado redundantemente como un biomarcador de estrés mental, del estrés físico y de depresión, al ser considerado como una medida fiable de la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA). Se ha mostrado que es sensible en la detección de la desregulación del eje HPA (Yi & Móchala, 2013).

Presenta ventajas evidentes frente a otras determinaciones: el nivel de cortisol libre en saliva se corresponde al obtenido en la sangre, y es independiente de los mecanismos de transporte, enzimas salivales y tasa de flujo salival. El cortisol es relativamente estable en la saliva, por lo tanto las muestras

pueden ser almacenadas a temperatura ambiente durante días, lo que permite estudios ambulatorios. Aunque también presenta algunas limitaciones; la principal es que dentro de la población general encontramos una importante variabilidad interpersonal con respecto a su sensibilidad a los glucocorticoides lo que significa que diferentes personas pueden responder de forma diferente a un mismo nivel de cortisol (Kudielka et al. 2009).

En nuestra investigación hemos utilizado, concretamente, la medición de la primera muestra del cortisol al despertar. Habitualmente el análisis de cortisol salivar se realiza en varias determinaciones horarias. En la CAR (Awakening Cortisol Response), se toman varias mediciones desde el momento inmediatamente después de despertar hasta una hora después. Hemos tomado pues, como referente en esta discusión los resultados obtenidos solamente en la muestra inmediatamente después de despertar dentro de los estudios sobre la CAR. La CAR ha sido reconocida como un método fiable para detectar cambios en el eje HPA (Hubert et als, 2006). Además, los niveles obtenidos aparecen como un valor específico que puede y debe ser diferenciado del ciclo circadiano de cortisol (Pruessner et als, 2003; Clow et als, 2004), con el que tiene una baja asociación (Schmidt-Reinwald et als, 1999). Esta especificidad de la respuesta CAR se ha justificado, en que el momento de despertar, es en sí mismo, un estímulo constante y recurrente en la actividad del eje HPA (Wilhelm et als, 2007).

Los primeros estudios realizados sobre la CAR sugerían que la respuesta se incrementaba entre los individuos que experimentaban estrés crónico y síntomas depresivos; por el contrario, la CAR disminuida parecía estar presente en las personas que sentían afectos positivos y bienestar. Sin embargo, los resultados obtenidos en las sucesivas investigaciones, han mostrado que la relación es bastante más compleja y matizada con resultados muchas veces aparentemente contradictorios.

Una de las cuestiones que valoramos al optar por la recogida de muestras CAR, fue la posible incidencia de la xerostomía en nuestra muestra, dada la alta presencia de mujeres menopaúsicas (dada la edad media) y su relación con los niveles de cortisol. Específicamente, en las consultas de salud mental, es habitual que las pacientes comenten como síntoma tener la "boca seca o pastosa" y acudir a las sesiones con botellines de agua. Los datos que hemos consultado indican que no existe relación entre las variaciones en el flujo salival total no estimulado y las concentraciones de cortisol correspondientes (Rivera et al., 2006).

Aunque el papel fisiológico de la respuesta CAR no se ha definido claramente, los estudios de gemelos tienen documentado una influencia genética que es distinta de la heredabilidad del ciclo circadiano de cortisol (Bartels et al., 2003; Kupper et al., 2005).

En la investigación de la CAR hay que tener en cuenta la metodología utilizada, la heterogeneidad de las muestras y de las características de los sujetos analizados (Lépez et al., 2010), o las diferencias en la metodología de medición. De hecho, existen grandes diferencias entre los valores publicados que dependen del ensayo utilizado: Radio Inmunoanálisis - RIA; enzimo inmunoanálisis - ELISA; cromatografía líquida con espectrometría de masa en tándem - LC-MS/MS; Inmunoensayo Automatizado Quimioluminiscente, etc. (Hansen et al., 2008)

Por tanto, los datos de la CAR que disponemos en la actualidad se muestran a menudo como inconsistentes o contradictorios, como muestran las revisiones sistemáticas por meta-análisis (Chida & Steptoe, 2009; Knorr et al., 2010; Dedovic & Ngiam, 2015).

En nuestra investigación no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de CAR entre las pacientes con FM y las pacientes del grupo Control. Por tanto, parecería que el CAR no diferencia entre el dolor crónico y el no dolor. Sin embargo, otros artículos sí que se han asociado los síntomas de dolor en mujeres con FM con CAR (McLean et al., 2005). Concretamente la hipocortisolemia en sujetos con enfermedades de dolor crónicas, dolor musculoesquelético crónico y fibromialgia ha sido redundantemente encontradas (Klerman et al., 2001; Gur et al., 2004; McBeth et al., 2007; Izquierdo et al., 2008; Macedo et al., 2008; Maletic & Raison, 2009; Tak et al., 2011; Riva et al., 2012; Generaal et al., 2014).

Se ha sugerido diversas hipótesis para explicar la aparición de hipocortisolemia y a veces hipercortisolemia. Así, (McLean et al., 2005) sugieren que la asociación entre los niveles de cortisol y el dolor no implican causalidad: el nivel de cortisol puede influir en los síntomas de dolor, los síntomas de dolor pueden influir en el nivel de cortisol, y / o el dolor y el cortisol pueden estar asociados a través de una tercera variable.

Para Riva et al. (2012) los resultados conocidos actualmente pueden indicar que el hipercortisolismo en dolor musculoesquelético localizado puede representar una etapa intermedia hacia el desarrollo de un hipocortisolismo en el dolor musculoesquelético generalizado.

Para Tennant (2013) las anomalías del cortisol crónicas, tanto los niveles demasiado altos o demasiado bajos, durante un tiempo prolongado son los principales problemas hormonales en pacientes con dolor crónico. Sin embargo, las asociaciones realizadas entre cortisol y dolor podrían estar enmascarando la comorbilidad del dolor con la sintomatología ansiosa y depresiva que por lo general se acompañan de hipercortisolemia. (Generaal et al., 2014).

Existen numerosos estudios que relacionan la respuesta matutina de la secreción de cortisol salival (tanto hipocortisolemia como hipercortisolemia), con estrés crónico, ansiedad y/o depresión. La hipocortisolemia se ha observado en la CAR de pacientes deprimidos (Peeters et al., 2004; Huber et al., 2006) frente a sujetos control; en pacientes ambulatorios con depresión (Stetler & Miller, 2005) y en mujeres de mediana edad con sintomatología ansiosa o depresiva (De Rooij et al., 2010).

Hsiao et al., (2010) sugieren que cuando el incremento matutino de cortisol esperado como consecuencia de un aumento de la liberación de ACTH en relación al elevado estrés no se constata, la menor respuesta de cortisol podría reflejar una mayor sensibilidad de los receptores de glucocorticoides relacionada con el cuadro depresivo, con el proceso de estrés psicobiológico o con factores como menor descanso nocturno, o niveles más altos de sufrimiento

Otros estudios con pacientes con depresión, sin embargo, no encuentran resultados similares. Existen datos que nos muestran que la depresión clínica y el estado de ánimo negativos se asocian con los niveles de cortisol basales elevados. Esta asociación parece ser aún más fuerte cuando se incluyen

sólo sujetos en el rango no clínico de la depresión (Pruessner et al., 2003, Dedovic & Ngiam, 2015). En un amplio estudio (Vreeburg et al., 2009) obtuvieron un CAR significativamente mayor en los pacientes con diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor en activo y de Trastorno Depresivo Mayor en remisión, en comparación con los sujetos control.

En nuestra investigación tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de cortisol entre las pacientes con Ansiedad y las pacientes con Depresión.

En un interesante estudio, se investigó la asociación entre los niveles de depresión, evaluados tanto como un Trastorno según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) – IV, variable categórica, como por una medida dimensional de un cuestionario de estado de ánimo, y la CAR, en grupos de pacientes ambulatorios (depresivos, ansiosos y mixtos) y así como controles. Este enfoque no reveló diferencias entre los grupos con respecto al CAR cuando se aplicaron las distinciones categóricas entre los grupos. Sin embargo, sí que se encontraron diferencias entre los individuos con niveles de depresión anhedónicos bajos y aquellos con niveles moderados que lo tenían más alto, mientras que aquellos con niveles severos mostraron una disminución de la CAR (Veen et al., 2010). Otra investigación más reciente (Lamers et al., 2013), confirma que las formas crónicas de los dos subtipos principales de la depresión están asociados con diferentes correlatos biológicos con desregulación en la depresión atípica y con la hiperactividad del eje HPA en la depresión melancólica.

En cambio, nuestro grupo sí ha encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las Pacientes del Grupo Fibromialgia y las Pacientes del Grupo Control en las pacientes diagnosticadas de Depresión.

Podemos exponer por tanto que sobre la base de los estudios disponibles en la actualidad no hay una evidencia firme para una diferencia de cortisol salival en pacientes deprimidos y controles. O dicho de otra forma, el cortisol salival es incapaz de discriminar entre personas con y sin depresión (Knorr et al., 2010). Probablemente porque diferentes factores pueden asociarse para obtener una CAR incrementada o reducida (Chida & Steptoe, 2009).

Como hemos comentado en un capítulo anterior, la  $\alpha$ -Amilasa salival se ha consolidado como un biomarcador sensible a los cambios del eje Simpático-Adreno-Medular, y por tanto, específicamente como un marcador del estrés psicológico (Van Stegeren et al., 2006). Estudios posteriores lo han confirmado como un biomarcador útil en estudios sobre estrés agudo y crónico, tanto físico como psicológico (Nater & Rohleder, 2009). Su secreción es independiente del flujo salival secretado y sigue un ritmo circadiano contrario al del cortisol. La  $\alpha$ -Amilasa es relativamente estable en la saliva, por lo tanto las muestras pueden ser almacenadas a temperatura ambiente durante días, lo que permite estudios ambulatorios.

En la actualidad no existe una conclusión definitiva sobre la existencia de diferencias significativas en los niveles de  $\alpha$ -Amilasa por sexos. En algunos estudios los hombres presentan niveles más altos que las mujeres (Van Stegeren et al. 2008). Pero en otros se encuentran niveles más altos en mujeres que en hombres (Wingenfeld et al., 2010). Y en otros no se encuentran diferencias (Takai et al., 2007; Hidalgo et al., 2013).

En nuestra investigación, las muestras de saliva de la  $\alpha$ -Amilasa, se tomaron conjuntamente con las de cortisol al despertar. Sin embargo, así como en el cortisol la medición CAR ha sido reconocida como un método fiable y específico, que puede y debe ser diferenciado del ciclo circadiano, no hemos encontrado literatura que lo avale en el caso de la  $\alpha$ -Amilasa.

El problema de la metodología utilizada en los ensayos habitualmente utilizados para la determinación de la  $\alpha$ -Amilasa (Radio Inmunoanálisis - RIA; enzimo inmunoanálisis - ELISA) y su dificultad de reproductibilidad, lo solventamos desarrollando un método para realizar esta determinación automatizada cuantitativa mediante la prueba colorimétrica cinética en el analizador Beckman Coulter, del Laboratorio del Servicio de Análisis Clínicos. Los resultados, que han sido presentados en el capítulo anterior muestran una mejoría en reproductibilidad, tiempo de ejecución y coste económico, sugiriendo que la determinación es una muy buena alternativa.

En nuestra investigación no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de  $\alpha$ -Amilasa entre las pacientes con FM y las pacientes del grupo Control. Por tanto, parecería que los niveles de la  $\alpha$ -Amilasa no diferencian entre el dolor crónico y el no dolor. De hecho la no existencia de diferencias significativas en esta variable se debe a un artefacto estadístico, dado que las pacientes con FM y Depresión obtienen niveles muy bajos de  $\alpha$ -Amilasa que se compensan con los niveles muy altos que presentan las pacientes con FM y Ansiedad. Tampoco encontramos en nuestro estudio diferencias estadísticamente significativas en los niveles de  $\alpha$ -Amilasa entre las pacientes con Ansiedad y las pacientes con Depresión. Sin embargo si encontramos diferencias estadísticamente significativas cuando las pacientes han sido diagnosticadas de Depresión entre las Pacientes del Grupo Fibromialgia y las Pacientes del Grupo Control.

En la literatura, encontramos sin embargo, resultados poco esclarecedores. Así, niveles altos de  $\alpha$ -Amilasa en correlación con una elevada ansiedad han sido descritos (Noto et al., 2005; Takai et al., 2007), pero también se han correlacionado con estados de ánimo positivos (Nater, et al., 2007; Kreher et al., 2012). También se han descrito niveles altos de  $\alpha$ -Amilasa en pacientes con FM (Martínez et al., 2014) en relación con la población normal. Sin embargo, en un reciente trabajo (Booij et al., 2015) obtienen que los niveles de  $\alpha$ -Amilasa fueron más altos en pacientes deprimidos en comparación con el grupo de no deprimidos. Por último, Jung et al. (2015) realizaron un estudio con pacientes con Lupus Eritomatoso Sistémico y observaron que tenían más depresión y niveles de  $\alpha$ -Amilasa más altos en comparación con los controles.

En nuestro estudio, los niveles de cortisol y de  $\alpha$ -Amilasa no se correlacionaron entre sí, lo que concuerda con lo publicado por autores como Van Stegeren et al. (2006; 2008); resultados opuestos a los que obtienen otros autores como Kreher et al. (2012) o Booij et al. (2015). En nuestro estudio tampoco encontramos correlación entre la  $\alpha$ -Amilasa y el dolor, pero Shirasaki et al. (2007) sí obtuvieron correlaciones significativas.

Para finalizar, un reciente trabajo (Chang et al., 2015) usando la base de datos del Seguro de Salud de Taiwán investigaron a 25,969 pacientes con FM y sin ningún tipo de trastorno psiquiátrico y a 17.142 pacientes con depresión y sin FM encontrando una asociación temporal bidireccional entre la

depresión y la FM, de manera que cada enfermedad que ocurre primero puede aumentar el riesgo de que aparezca la otra posteriormente. Estos resultados de confirmarse pueden sugerir una fisiopatología compartida entre la FM y la depresión, al menos en una parte de las pacientes.

Podemos exponer por tanto que sobre la base de los estudios disponibles en la actualidad no hay unas evidencias consolidadas por lo que tendremos que seguir trabajando y profundizando en el tema.

Dos cuestiones cabe resaltar: La dependencia de los estudios de pruebas psicológicas, con el frecuente solapamiento de síntomas, que dificulta el establecimiento de las características propias de cada cuadro clínico. Dado que como expresan (Agudelo et al., 2007); "los instrumentos tienen un sesgo implícito en cuanto a que privilegian un aspecto específico en función de cómo se definen los trastornos, y dejan muchas veces por fuera otros aspectos también definitorios." Necesitamos volver por tanto al criterio clínico y psicopatológico para establecer diagnósticos diferenciales, también en la investigación.

Y la segunda cuestión es reconocer que aún nos queda bastante camino por recorrer, hasta poder entender completamente la complejidad de los mecanismos que generan el desarrollo de la FM, y las relaciones que se establecen entre su síntoma principal (el dolor generalizado) y el resto de la constelación de síntomas que pueden estar presentes.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, de carácter estadístico derivada del número muestral definitivo, que limita su potencia. La segunda hace referencia al hecho de no poder completar el seguimiento de todos los pacientes. La tercera viene derivada de la imposibilidad de controlar la ingesta de psicofármacos por los sujetos de toda la muestra, también es cierto, que al ser un estudio de carácter ambulatorio solamente teníamos acceso a la prescripción farmacológica, no a la ingesta efectiva de ella. La cuarta, debido a que la evaluación psicológica y la toma de muestras de saliva no se pudo realizar al mismo tiempo, puede haber una interferencia en las correlaciones. La quinta, es que algunas variables que pudieran ejercer algún sesgo no fueron tenidas en cuenta, tales como IMC, condición de fumadora o momento del ciclo menstrual; también es cierto, que en la literatura se mantiene la discusión sobre su relevancia.

*"Si buscas resultados distintos,  
no hagas siempre lo mismo".*

Albert Einstein.



## Capítulo VI

### Conclusiones

- La metodología de ensayos automatizados desarrollada ha resultado adecuada para la determinación *in vitro* de  $\alpha$ -Amilasa en saliva humana.
- Los niveles de  $\alpha$ -Amilasa salivar en las pacientes con FM son extremos; el grupo de FM y Depresión obtiene niveles muy bajos, que se compensan con los niveles muy altos que presentan las pacientes del grupo FM y Ansiedad.
- Los niveles de  $\alpha$ -Amilasa salivar obtenidos en las pacientes del Grupo FM diagnosticadas de Depresión son significativamente más bajos que los niveles de  $\alpha$ -Amilasa salivar obtenidos en las pacientes del Grupo Control diagnosticadas de Depresión.
- Los niveles de Cortisol salivar son más bajos en las pacientes con depresión clínica que en las pacientes con ansiedad, pero no de forma estadísticamente significativa. Los niveles de Cortisol salivar obtenidos en las pacientes del Grupo FM diagnosticadas de Depresión son significativamente más bajos que los niveles de Cortisol salivar obtenidos en las pacientes del grupo control diagnosticadas de Depresión.
- Las puntuaciones obtenidas por las pacientes diagnosticadas de Depresión en las escalas de Estrés Percibido (PSS10), Ansiedad (EHA) y Depresión (EHD) son significativamente más altas que las puntuaciones obtenidas por las pacientes del grupo de Ansiedad.



## Bibliografía

### A

**Agudelo D, Buela-Casal G, Spielberger CD.** Ansiedad y depresión: el problema de la diferenciación a través de los síntomas. *Salud Mental* (2007); 30: 33 - 41.

**Alegre C, López M, Campos S, Brat M.** Abordaje de la Fibromialgia en la Práctica Clínica. *CM de Psicobioquímica* (2014); 3: 27 - 37.

**Allwood MA, Handwerker K, Kivlighan KT, Granger DA, Stroud LR.** Direct and moderating links of salivary alpha-amylase and cortisol stress-reactivity to youth behavioral and emotional adjustment. *Biological Psychol* (2011); 88: 57-64.

**Arai YC, Matsubara T, Shimo K, Osuga T, Ushida T, Suzuki C, Ohta A, Tohyama Y, Nishida K, Arakawa M.** Small correlation between salivary alpha-amylase activity and pain intensity in patients with cancer pain. *Acta Anaesth Scandinavica* (2009); 53: 408-408.

**Arnold LM, Crofford LJ, Martin SA, Young JP, Sharma U.** The Effect of Anxiety and Depression on Improvements in Pain in a Randomized, Controlled Trial of Pregabalin for Treatment of Fibromyalgia. *Pain Med* (2007); 8: 633 – 638.

**Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess EV.** Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *J Clin Psychiatr* (2006); 67:1219-1225.

**Åsberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G.** A Comprehensive Psychopathological Rating Scale. *Acta Psychiatr Scand* (1978); 271: 5–27.

**B**

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

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

**Bartels M, de Geus EJ, Kirschbaum C, Sluyter F, Boomsma DI.** Heritability of daytime cortisol levels in children. *Behavior Genetics* (2003); 33: 421–433.

**Becker S, Schweinhardt P.** Dysfunctional Neurotransmitter Systems in Fibromyalgia, Their Role in Central Stress Circuitry and Pharmacological Actions on These Systems. *Pain Res Treat.* (2012) 741746.

**Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, Blonna D.** Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Pain Res Treat* (2012) doi: 10.1155 / 2012/426130.

**Bennett RM.** Adult growth hormone deficiency in patients with fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep* (2002); 4:306–312.

**Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM.** Hypothalamic-pituitary-insulinlike growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* (1997); 24: 1384–1389.

**Binder EB, Nemeroff CB.** The CRF system, stress, depression and anxiety-insights from human genetic studies. *Mol Psychiatry* (2010); 15: 574 – 588.

**Bobes J, Bulbena A, Luque A, Dal-Re R, Ballesteros J, Ibarra N, GEEEP.** Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17, y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Med Clin (Barc)* (2003); 120: 693 – 700.

**Booij SH, Bos EH, Bouwmans ME, van Faassen M, Kema IP, Oldehinkel AJ, de Jonge P.** Cortisol and  $\alpha$ -Amylase Secretion Patterns between and within Depressed and Non-Depressed Individuals. *PLoS One.* (2015); 10: e0131002.

**Bote ME, García JJ, Hinchado MD, Ortega E.** Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia. *Neuroimmunomodulation* (2012); 19: 343 – 351.

**Bradley LA.** Psychiatric comorbidity in fibromialgia. *Curr pain headache rep* (2005) 9: 79-86.

**Braverman E, Oscar M, Lohmann R, Kennedy R, Kerner M, Dushaj K, Blum K.** Low and Normal IGF-1 Levels in Patients with Chronic Medical Disorders (CMD) is Independent of Anterior Pituitary Hormone Deficiencies: Implications for Treating IGF-1 Abnormal Deficiencies with CMD. *J Genet Syndr Gene Ther.* (2013); 4. pii: 1000123.

**Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC.** Depression and cortisol responses to psychological stress: a metaanalysis. *Psychoneuroendocrinology* (2005); 30: 846 – 856.

## C

**Cacioppo JT, Berntson GG, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK, Sheridan JF, Poehlmann KM, Burleson MH, Ernst JM, Hawkley LC, Glaser R.** Autonomic, neuroendocrine, and immune responses to psychological stress: the reactivity hipótesis. *Ann N Y Acad Sci* (1998); 840: 664 – 673.

**Calandre EP, García J, García JM, Rico F, Molina R, Rodríguez CM.** Subgrouping patients with fibromyalgia according to the results of the fibromyalgia impact questionnaire: a replication study. *Rheum Intern* (2011); 31: 1555-1559.

**Carrillo MT, Triñanes Y, González A, Romero S, Gómez C, Arias M, Wolfe F.** Convergence between the 1990 and 2010 ACR diagnostic criteria and validation of the Spanish version of the Fibromyalgia Survey Questionnaire (FSQ). *Rheum Int.* (2014).

**Chang MH, Hsu JW, Huang KL, Su TP, Bai YM, Li CT, Yang AC, Chang WH, Chen TJ, Tsai SJ, Chen MH.** Bidirectional Association Between Depression and Fibromyalgia Syndrome: A Nationwide Longitudinal Study. *J Pain* (2015); 16: 895-902.

**Chatterton RT, Vogelsong KM, Lu YC, Ellman AB, Hudgens GA.** Salivary alpha-amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin Physiology* (1996); 16: 433 - 448.

**Chida Y, Steptoe A.** Cortisol awakening response and psychosocial factors: A systematic review and meta-analysis. *Biol Psychol* (2009); 80: 265-278.

**Chrousos GP, Gold PW.** A healthy body in a healthy mind--and viceversa--the damaging power of "uncontrollable" stress. *J Clin Endocrinol Metab* (1998); 83:1842-5.

**Chung CP, Titova D, Oeser A, Randels M, Avalos I, Milne GL, Morrow JD, Stein CM.** Oxidative stress in fibromyalgia and its relationship to symptoms. *Clin Rheum* (2009); 28: 435 – 438.

**Clow A, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F.** The awakening cortisol response: Methodological issues and significance. *Stress* (2004); 7: 29 – 37.

**Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R.** A global measure of perceived stress. *J Health Social Behavior* (1983); 24: 385 - 396.

**Collado A, Solé E.** Tratamiento Farmacológico Racional en la Fibromialgia. *CM de Psicobioquímica* (2014); 3: 5 - 25.

**Connell K, Bolton N, Olsen D, Piomelli D, Hohmann AG.** Role of the basolateral nucleus of the amygdala in endocannabinoid-mediated stress-induced analgesia. *Neurosci Lett* (2006); 397: 180-184.

**Connor-Smith JK, Compas BE.** Vulnerability to Social Stress: Coping as a Mediator or Moderator of Sociotropy and Symptoms of Anxiety and Depression. *Cognitive Therapy Res* (2002); 26: 39 – 55.

**Cordero MD.** Estrés Oxidativo en la Fibromialgia: Fisiopatología e implicaciones clínicas. *Reumatol Clin* (2011); 7: 281 – 283.

**Cordero MD, Alcocer E, Cano FJ, de Miguel M, Sánchez JA, Moreno AM.** Low levels of serotonin in serum correlates with severity of fibromyalgia. *Med Clin (Barc)* (2010); 135: 644 – 646.

**Cuatrecasas G, González MJ, Alegre C, Sesmilo G, Fernández J, Casanueva FF, García F, Poca V, Izquierdo JP, Puig M.** High Prevalence of Growth Hormone Deficiency in Severe Fibromyalgia Syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* (2010); 95 : 4331– 4337.

**Cuatrecasas G, Alegre C, Fernández J, González MJ, García F, Poca V, Nadal A, Cuatrecasas G, Navarro F, Mera A, Lage M, Peinó R, Casanueva F, Liñan C, Sesmilo G, Coves MJ, Izquierdo JP, Alvarez I, Granados E, Puig M.** Growth hormone treatment for sustained pain reduction and improvement in quality of life in severe fibromyalgia. *Pain* (2012); 153: 1382–1389.

**Cuatrecasas G, Alegre C, Casanueva FF.** GH/IGF1 axis disturbances in the fibromyalgia syndrome: is there a rationale for GH treatment? *Pituitary* (2014); 17: 277–283.

## D

**De Rooij SR, Schene AH, Phillips DI, Roseboom TJ.** Depression and anxiety: Associations with biological and perceived stress reactivity to a psychological stress protocol in a middle-aged population. *Psychoneuroendocrinology* (2010); 35: 866 – 877.

**Dedovic K, Ngiam J.** The cortisol awakening response and major depression: examining the evidence. *Neuropsychiatr Dis Treat* (2015); 14: 1181-1189.

**Delaney AJ, Crane JW, Sah P.** Noradrenaline modulates transmission at a central synapse by a presynaptic mechanism. *Neuron* (2007); 56:880-892.

**Den Hartog HM, Nicolson NA, Dereix MM, van Bommel AL, Kremer B, Jolles J.** Salivary cortisol patterns and cognitive speed in major depression: a comparison with allergic rhinitis and healthy control subjects. *Biological Psychology* (2003); 63: 1 – 14.

**Denko CW, Malemud CJ.** Serum growth hormone and insulin but not insulin-like growth factor-1 levels are elevated in patients with fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* (2005); 25: 146-151.

**Dersh J, Polantin PB, Gatchel RJ.** Chronic pain and psychopathology: research finding and theoretical considerations. *Psychosom Med* (2002); 64: 773 – 786.

**Di Franco M, Iannuccelli C, Valesini G.** Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. *Ann New York Acad Sci* (2010); 1193: 84–90.

**Dowlatia Y, Herrmannb N, Swardfagera W, Liuc H, Shamc L, Reimc EK, Lanctôta KL.** A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry* (2010); 67: 446-457.

**Dunlop BW, Nemeroff CB.** The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry.* (2007); 64:327-337.

## E

**Ehlert U, Erni K, Hebisch G, Nater U,** Salivary alphaamylase levels after yohimbine challenge in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab* (2006); 91: 5130—5133.

## F

**Farabaugh AH, Mischoulon DD, Fava M, Green C, Gyyker W, Apert J.** The potential relationship between levels of perceived stress and subtypes of major depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* (2004); 110 : 465 – 470.

**Fava M, Rosenbaum JF, McCarthy M, Pava JA, Steingard R, Fox R.** Correlations between perceived stress and depressive symptoms among depressive outpatients. *Stress Med* (1992); 8: 73 - 76.

**G**

**Gabellieri E, Chiovato L, Lage M, Castro AI, Casanueva FF.** Testing growth hormone deficiency in adults. *Front Horm Res.* (2010); 38:139–144.

**García R.** Stress, metaplasticity, and antidepressants, *Curr Mol Med* (2002); 2: 629 - 638.

**García Campayo J, Alegre C, Tomás M, Gómez JM, Blanco E, Gobbo M, Pérez A, Martínez A, Vidal J, Altarriba E, Gómez A.** Documento de consenso interdisciplinar para el tratamiento de la Fibromialgia. *Actas Esp Psiquiatr* (2010); 38: 108 – 120.

**Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC.** The Biopsychosocial Approach to Chronic Pain: Scientific Advances and Future Directions. *Psychological Bulletin* (2007); 133: 581–624.

**Generaal E, Vogelzangs N, Macfarlane GJ, Geenen R, Smit JH, Penninx BW, Dekker J.** Reduced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in chronic multi-site musculoskeletal pain: partly masked by depressive and anxiety disorders. *BMC Musculoskelet Disord* (2014); 15: 227.. <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/15/227>

**Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G.** Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res.* (2008); 18:1–16.

**Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, Gracely RH, Clauw DJ.** Subgrouping of Fibromyalgia Patients on the Basis of Pressure-Pain Thresholds and Psychological Factors. *Arthritis Rheum* (2003); 48: 2916 – 2922.

**González E, Elorza J, Failde I.** Comorbilidad psiquiátrica y fibromialgia. Su efecto sobre la calidad de vida de los pacientes. *Actas Esp Psiquiatr* (2010); 38:295-300.

**Granada ML.** Factor de crecimiento similar a la insulina y sus proteínas de transporte. *Endocrinol Nutr.* (2006); 53: 467-475.

**Granger DA, Kivlighan KT, el-Sheikh M, Gordis EB, Stroud LR.** Salivary alpha-amylase in biobehavioral research: Recent developments and applications. *Ann N Y Acad Sci* (2007); 1098: 122 - 144.

**Greenberg J, Burns JW.** Pain anxiety among chronic pain patients: specific phobia or manifestation on anxiety sensitivity?. *Behav Res Ther* (2003); 41: 223 – 240.

**Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L.** Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis* (2004); 63: 1504-1506.

## H

**Hamilton M.** The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* (1959); 32: 50 – 55.

**Hamilton M.** A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* (1960); 23: 56 – 62.

**Hansen AM, Garde AH, Persson R.** Sources of biological and methodological variation in salivary cortisol and their impact on measurement among healthy adults: a review. *Scand J Clin Lab Invest* (2008); 68: 448-458.

**Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, Codony M, Dolz M, Alonso J, Grupo ESEMeD-España.** Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Med Clin (Barc)*. (2006); 126: 445-451.

**Heilig M.** The NPY system in stress, anxiety and depression. *Neuropeptides* (2004); 38: 213 – 224.

**Hewitt P, Flett GL, Mosher SW.** The Perceived Stress Scale: Factor structure and relation to depression symptoms in a psychiatric sample. *J Psychopathology Behavioral Assessment* (1992); 14: 247 - 257.

**Hidalgo, V., Villada, C., Pulpulos, M. M., Almela, M. y Salvador, A.** Estrés y cambios cognitivos asociados al envejecimiento. *PROYECTO MNEME. Información Psicológica* (2013); 105: 14 – 28.

**Hiles SA, Baker AL, De Malmanche T, Attia J.** A meta-analysis of differences in IL6 and IL10 between people with and without depression: Exploring the causes of heterogeneity. *Brain, Behavioral and immunity* (2012); 26: 1180-1188.

**Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Ho KKY, Baxter RC.** Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults. *Lancet* (1994); 343: 1064–1068.

**Hohmann AG, Suplita RL, Bolton NM, Neely MH, Fegley D, Mangieri R, Krey JF, Walker JM, Holmes PV, Crystal JD, Duranti A, Tontini A, Mor M, Tarzia G, Piomelli D.** An endocannabinoid mechanism for stress-induced analgesia. *Nature* (2005); 435:1108-1112.

**Horowitz MA, Zunszain PA.** Neuroimmune and neuroendocrine abnormalities in depression: two sides of the same coin. *Ann N Y Acad Sci*. (2015) doi: 10.1111/nyas.12781.

**Howren MB, Lamkin DM, Suls J.** Associations of depression with C Reactive Protein, IL1 & IL6: A meta-analysis. *Psychosom Med* (2009); 71: 171 – 186.

**Hsiao FH, Yang TT, Ho RTH, Jow GM, Ng SM, Chan CLW, Lai YM, Chen YT, Wang KC.** The self-perceived symptom distress and health-related conditions associated with morning to evening diurnal cortisol patterns in outpatients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* (2010); 35: 503 – 515.

**Huber TJ, Issa K, Schik G, Wolf OT.** The cortisol awakening response is blunted in psychotherapy inpatients suffering from depression. *Psychoneuroendocrinology* (2006); 31: 900-904.

**Hurtado de Mendoza, M.** Compendio de la Nosografía Filosófica del Dr. Pinel. Oficina de D. Julian Viana Razola. Madrid. 1842. Accesible en Biblioteca Digitalizada Google.

## I

**Ikeda H, Stark J, Fischer H, Wagner M, Drdla R, Jäger T, Sandkühler J.** Synaptic Amplifier of Inflammatory Pain in the Spinal Dorsal Horn. *Science* (2006); 312: 1659 – 1662.

**Izquierdo S, Bocos JP, Bancalero JL, Pavón L, Serrano E, Alegre C.** Is there an association between fibromyalgia and below-normal levels of urinary cortisol? *BMC Res Notes* (2008); 1 : 134.

## J

**Jaschko G, Hepp U, Berkhoff M, Schmet M, Michel BA, Gay S, Sprott H.** Serum serotonin levels are not useful in diagnosing fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* (2007); 66: 1267-1268.

**Jehn CF, Kuehnhardt D, Bartholomae A, Pfeiffer S, Krebs M, Regierer AC, Schmid P, Possinger K, Flath BC.** Biomarkers of depression in cancer patients. *Cancer* (2006); 107: 2723 – 2729.

**Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA.** Growth hormone perturbations in fibromyalgia: a review. *Semin Arthritis Rheum* (2007); 36: 357–379.

**Juárez DM, Landero R.** Ritmos circadianos en pacientes oncológicos. *Psicogente* (2014); 17: 352-364.

**Jung JY, Nam JY, Kim HA, Suh CH.** Elevated Salivary Alpha-Amylase Level, Association Between Depression and Disease Activity, and Stress as a Predictor of Disease Flare in Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Case–Control Study. *Medicine (Baltimore)* (2015); 94: e1184.

## K

**Karibe H, Aoyagi K, Koda A, Kawakami T.** Characteristics of the Salivary Alpha-Amylase Level in Resting Sublingual Saliva as an Index of Psychological Stress. *Stress & Health* (2011); 27: 282-288.

**Kassam A Patten SB.** Major depression, fibromyalgia and labour force participation: A population-based cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Dis* (2006), 7:4

**Keefe FJ, Rumble ME, Scipio CD, Giordano LA, Perri LM.** Psychological aspects of persistent pain: current state of the science. *J Pain* (2004); 5: 195 – 211.

**Keller D, de Gracia M, Cladellas R.** Subtipos de pacientes con fibromialgia, características psicopatológicas y calidad de vida. *Actas Esp Psiquiatr* (2011);39:273-279.

**Klerman EB, Goldenberg DL, Brown EN, Maliszewski AM, Adler GK.** Circadian rhythms of women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* (2001); 86:1034–1039.

**Knorr U, Vinberg M, Kessing LV, Wetterslev J.** Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* (2010); 35: 1275-1286

**Koenigsberg H, Teicher M, Mitropoulou V, Navalta C, New A, Trestman R, Siever LJ.** 24-h Monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. *J Psychiatric Res* (2004); 38: 503 - 511.

**Kreher DA, Powers SI, Granger DA.** The Interaction Between Endogenous Cortisol and Salivary Alpha-Amylase Predicts Implicit Cognitive Bias in Young Women. *Behavioral Neuroscience* (2012); 126: 157-166.

**Krieglstein K.** Synergy effects of cytokines lead to development of neurotrophic functions. *Ann Anat* (1999); 181: 423-427.

**Kudielka BM, Hellhammer DM, Wüst S.** Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology* (2009); 34: 2-18.

**Kuehner C, Hozhauer S, Huffziger S.** Decreased cortisol response to awakening is associated with cognitive vulnerability to depression in a nonclinical sample of young adults. *Psychoneuroendocrinology* (2007); 32: 199 - 209.

**Kupper N, de Geus EJ, van den Berg M, Kirschbaum C, Boomsma DI, Willemsen G.** Familial influences on basal salivary cortisol in an adult population. *Psychoneuroendocrinology* (2005); 30: 857–868.

## L

**Lamers F, Vogelzangs N, Merikangas KR, de Jonge P, Beekman AT, Penninx BW.** Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression *Mol Psychiatry* (2013); 18: 692-699.

**Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, Chapman D, Buchwald D, Shaver JL.** Decreased Nocturnal Levels of Prolactin and Growth Hormone in Women with Fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* (2001); 86: 1672 – 1678.

**Leal A, Povedano J, Astorga R, Gonzalez M, Silva H, Garcia F, Casanueva FF, Dieguez C.** The growth hormone (GH)-releasing hormone-GH-insulin-like growth factor-1 axis in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (1999); 84: 3378–3381.

**Leonard BE.** The concept of depression as a dysfunction of the immune system. *Curr Immunol Rev* (2010); 6 : 205 – 212.

**Lépez M, Caamaño E, Romero C, Fiedler J, Araya V.** Determinación de los niveles de cortisol salival en una muestra de sujetos de Santiago de Chile. *Rev Med Chile* (2010); 138: 168-174.

**Liu Y, Ho RCM, Mak A.** Interleukin 6 (IL6), Tumour necrosis factor alfa (TNF $\alpha$ ) and soluble interleukin 2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *J Affective Disorders* (2012); 139: 230-239.

**Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badia X, Baró E y GVPEEP.** Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *MedClin (Barc)* 2002; 118: 493–499.

## M

**Macedo JA, Hesse J, Turner JD, Meyer J, Hellhammer DH, Muller CP.** Glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia patients: decreased expression of corticosteroid receptors and glucocorticoid-induced leucine zipper. *Psychoneuroendocrinology* (2008); 33: 799-809.

**Maletic V, Raison CL.** Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci* (2009); 14: 5291–5338.

**Malt EA, Olafsson S, Aakaag A, Lund A, Ursin H.** Altered dopamine D2 receptor function in fibromyalgia patients: a neuroendocrine study with buspirone in women with fibromyalgia compared to female population based controls. *J Affective Dis* (2003); 75: 77 – 82.

**Máñez I, Fenollosa P, Martínez-Azucena A, Salazar A.** Calidad del sueño, dolor y depresión en fibromialgia. *Rev.Soc.Esp.Dolor* (2005); 12: 491-500.

**Martin EI, Kerry J, Carpeta E, Nemeroff CB.** The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *Psychiatr Clin North Am.* (2009); 32: 549-575.

**Martínez F, Fusté A, Ruiz J, Cuatrecasas J, Reig A.** Niveles de  $\alpha$ -Amilasa seriada salival en mujeres con fibromialgia. *C. Med. Psicodom* (2014); 110: 18 – 24.

**Martinez-Lavin M.** Biology and therapy of fibromyalgia Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* (2007); 9: 216.

**McBeth J, Silman AJ, Gupta A, Chiu YH, Ray D, Morriss R, Dickens C, King Y, Macfarlane GJ.** Moderation of psychosocial risk factors through dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in the onset of chronic widespread musculoskeletal pain: findings of a population-based prospective cohort study. *Arthritis Rheum* (2007); 56: 360-371.

**McLean SA, Williams DA, Harris RE, Kop WJ, Groner KH, Ambrose K, Lyden AK, Gracely RH, Crofford LJ, Geisser ME, Sen A, Biswas P, Clauw DJ.** Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* (2005); 52: 3660-3669.

**Meinlschmidt G, & Heim C.** Decreased cortisol awakening response after early loss experience. *Psychoneuroendocrinology* (2005); 30, 568–576.

**Melzack R.** Del umbral a la neuromatriz. *Rev Soc Esp Dolor* (2000); 7: 149-156.

**Mendoza N.** Farmacología Médica. Ed. Med Panamericana. Madrid. 2008.

**Montoya P, Sitges C, García-Herrera M, Izquierdo R, Truyols M, Blay N, Collado D.** Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with Fibromyalgia. *Psychosom Med* (2005); 67: 957 – 963.

## N

**Nater UM, La Marca R, Florin L, Moisés A, Langhans W, Koller MM, Ehlert U.** Stress-induced changes in human salivary alpha-amylase activity—associations with adrenergic activity. *Psychoneuroendocrinology* (2006); 31: 49 – 58.

**Nater UM, Rohleder N, Schlotz W, Ehlert U, Kirschbaum C.** Determinants of the diurnal course of salivary alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology* (2007); 32 : 392-401.

**Nater UM, Youngblood LS, Jones JF, Unger ER, Miller AH, Reeves WC, Heim C.** Alterations in Diurnal Salivary Cortisol Rhythm in a Population-Based Sample of Cases With Chronic Fatigue Syndrome. *Psychosomatic Med* (2008); 70: 298-305.

**Nater UM, Rohleder N.** Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: Current state of research. *Psychoneuroendocrinology* (2009); 34: 486 — 496.

**Norman AW, Henry HL.** *Hormones*. Academic Press. 2014. Ebook.

**Noto Y, Sato T, Kudo M, Kurata K, Hirota, K.** The relationship between salivary biomarkers and state-trait anxiety inventory score under mental arithmetic stress: a pilot study. *Anesth. Analg* (2005); 101: 1873—1876.

## O

**Oberholzer C, Moldawer LL.** Cytokine signaling-regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Car Med* (2000); 28: 4.

**O'Connor TM, O'Connell J, O'Brien DI, Goode T, Bredin CP, Shanahan F.** The Role of Substance P in Inflammatory Disease. *J Cellular Physiology* (2004); 201: 167 – 180.

**Okifuji A, Hare BD.** Management of Fibromyalgia Syndrome: Review of Evidence. *Pain Ther* (2013); 2: 87–104.

**Ozgoçmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O, Ardicoglu O, Yildizhan H.** Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromialgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheum Int* (2006); 26: 598-603.

## P

**Pace TW, Miller AH.** Cytokines and glucocorticoid receptor signaling. Relevance to major depression. *Ann N Y Acad Sci* (2009); 1179: 86 -105.

**Palazidou E.** The neurobiology of depression. *Br Med Bull* (2012); 101: 127 – 145.

**Pbert L, Doerfler LA, DeCosino D.** An evaluation of the perceived stress scale in two clinical populations. *J Psychopathology Behavioral Assessment* (1992); 14: 363 – 375.

**Peeters F, Nicolson N, Berkhof J.** Levels and variability of daily life cortisol secretion in major depression. *Psychiatry Res* (2004); 126: 1 - 13.

**Pérez C, Ruiz I, Bolaños P, Jáuregui I.** Cortisol salival como medida de estrés durante un programa de educación nutricional en adolescentes. *Nutr Hosp.* (2013); 28: 211-216.

**Pritzlaff CJ, Wideman L, Weltman JY, Abbott RD, Gutgesell ME, Hartman ML, Veldhuis JD, Weltman A.** Impact of acute exercise intensity on pulsatile growth hormone release in men. *J Appl Physiol* (1999); 87:498-504.

**Pruessner M, Hellhammer DH, Pruessner JC, Lupien SJ.** Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: Associations with the cortisol response to awakening *Psychosom Med* (2003); 65: 92-99.

## R

**Raphael KG, Janal MN, Nayak S, Schwartz JE, Gallagher RM.** Familial aggregation of depression in fibromyalgia: a community-based test of alternate hypotheses. *Pain* (2004); 110: 449-460.

**Ravindran A, Matheson K, Griffiths J, Merali Z, Anisman H.** Stress, coping, uplifts, and quality of life subtypes of depression: a conceptual frame and emerging data, *J Affect Disord* (2002); 71: 121 - 130.

**Rehm SE, Koroschetz J, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R, Tölle TR, Baron R.** A cross-sectional survey of 3035 patients with fibromyalgia: subgroups of patients with typical comorbidities and sensory symptom profiles. *Rheumatology* (2010); 49: 1146-1152.

**Remor E.** Psychometric Properties of a European Spanish Version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Spanish J Psychology* (2006); 9: 86 - 93.

**Revuelta E, Segura E, Paulino J.** Depresión, ansiedad y fibromialgia. *Rev Soc Esp Dolor* (2010); 17: 326–332.

**Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, Lundberg U.** Comparison of the cortisol awakening response in women with shoulder and neck pain and women with fibromyalgia. *Psychoneuroendocrinology* (2012); 37: 299-306.

**Rivera B, Hernández G, Arriba L, López M, Díaz M, López-Pintor RM.** Relación entre los niveles de cortisol salival y la presencia de xerostomía en mujeres menopaúsicas. Estudio preliminar. *Med. oral patol. oral cir.bucal* (2006); 11: 5. On line.

**Rohleder N, Nater UM.** Determinants of salivary  $\alpha$ -amylase in humans and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology* (2009); 34: 469-85.

**Rosen CJ.** Growth hormone and aging. *Endocrine* (2000); 12: 197- 201.

**Ross RL, Jones KD, Bennett RM, Ward RL, Druker BJ, Wood LJ.** Preliminary Evidence of Increased Pain and Elevated Cytokines in Fibromyalgia Patients with Defective Growth Hormone Response to Exercise. *Open Immunol J.* 2010; 3: 9–18.

## S

**Sánchez JM, Sánchez PT, Peiró G, Sirera R, De Lamo M, Corbellas C, Caballero C, Blasco A, Camps C.** Niveles séricos de il-6 y depresión en varones con cáncer de pulmón no microcítico avanzado. *Cuadernos Monográficos de Psicobioquímica* (2013): 2 ; 53 - 62.

**Sánchez PT, Sirera R, Peiró G, Palmero F.** Estrés, Depresión, Inflamación y Dolor. *Revista Electrónica de Motivación y Emoción* (2008a): IX.

**Sánchez PT, Peiró G, Corbellas C.** ¿Evaluación de la psicopatología a través de escalas? *Psicooncología* (2008b); 5: 71-81.

**Sánchez PT, Sánchez JM, De Lamo M, Salvador A.** Relación entre estrés y depresión en varones con cáncer metastásico. Estudio preliminar. *CM Psicobioquímica* (2013): 2; 14 – 25.

**Sánchez PT, Sánchez JM, de Lamo M, Peiró G.** *Psicobioquímica* (Estrés, Ansiedad y Depresión) en Fibromialgia. *CM de Psicobioquímica* (2014); 3: 55 - 68.

**Schmidt-Reinwald A, Pruessner JC, Hellhammer DH, Federenko I, Rohleder N,**

**Schürmeyer TH, Kirschbaum C.** The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm. *Life Science* (1999); 64: 1653–1660.

**Shirasaki S, Fujii H, Takahashi M, Sato T, Ebina M, Noto Y, Hirota, K.** Correlation between salivary-Amylase activity and pain scale in patients with chronic pain. *Reg. Anesth. Pain Med* (2007); 32: 120-123.

**Sirera R, Sánchez PT, Camps C.** Inmunología, estrés, depresión y cáncer. *Revista de Psicooncología* (2006):3; 35 - 48.

**Slifka MK, Whitton JL.** Clinical implications of dysregulated cytokine production. *J Mol Med* (2000); 78: 74-80.

**Stetler C, Miller GE.** Blunted cortisol response to awakening in mild to moderate depression: Regulatory influences of sleep patterns and social contacts. *J Abnorm Psychol* (2005); 114: 697-705.

**Suffredini AF, Openheim JJ.** New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol* (1999); 4: 203-209.

## T

**Tafet GE, Smolovich J.** Psychoneuroendocrinological studies on chronic stress and depression. *Ann N Y Acad Sci* (2004); 1032: 276 – 278.

**Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, Manoharan A, Kok IC, Wessely S, Rosmalen JG.** Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol* (2011), 87: 183-194.

**Takai N, Yamaguchi M, Aragaki T, Eto K, Uchihashi K, Nishikawa Y.** Gender-specific differences in salivary biomarker responses to acute psychological stress. *Ann. N. Y. Acad. Sci* (2007): 1098: 510—515.

**Tander B, Atmaca A, Aliyazicioglu Y, Canturk F.** Serum ghrelin levels but not GH, IGF-1 and IGFBP-3 levels are altered in patients with fibromyalgia syndrome. *Joint Bone Spine* (2007); 74: 477 – 481.

**Tennant F.** The Physiologic Effects of Pain on the Endocrine System *Pain Ther.* (2013); 2: 75–86.

## U

**Ursin H, Eriksen H.** Sensitization, subjective health complaints and sustained arousal. *Ann N Y Acad Sci* (2001); 933: 119-129

## V

**Valkanova V, Ebmeier KP, Allan CL.** CRP, IL6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affective Disorders* (2013); 150: 736-744.

**Van Dijk WC, Verbrugh HA, Van Rijswijk RE, Vos A, Verhoef J.** Neutrophyl function, serum opsonic activity, and delayed hypersensitivity in surgical patients. *Surgery* (1999); 92: 21-29.

**Van Eck M, Berkhof H, Nicolson N, Sulon J.** The Effects of Perceived Stress, Traits, Mood States, and Stressful Daily Events on Salivary Cortisol. *Psychosomatic Med* (1996); 58 : 447 – 458.

**Van Stegeren A, Rohleder N, Everaerda W, Wolf OT.** Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: Effect of betablockade. *Psychoneuroendocrinology* (2006); 31: 137 – 141.

**Van Stegeren AH, Wolf OT, Kindt M.** Salivary alpha amylase and cortisol responses to different stress tasks: Impact of sex. *Int J Psychophysiology* (2008); 69: 33-40.

**Van West D, Maes M.** Neuroendocrine and immune aspects of fibromyalgia. *Bio Drugs* (2001); 15: 521 – 531.

**Veen G, van Vliet IM, Derijk RH, Giltay EJ, van Pelt J, Zitman FG.** Basal cortisol levels in relation to dimensions and DSM-IV categories of depression and anxiety. *Psychiatry Res* (2010); 185:121–128.

**Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, Derijk RH, Verhagen JC, van Dyck R, Smit JH, Zitman FG, Penninx BW.** Major Depressive Disorder and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity Results From a Large Cohort Study. *Arch Gen Psychiatry* (2009); 66: 617-626.

## W

**Watkins LR, Maier SF.** Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. *Nat Rev Drug Discov* (2003); 2: 973 -985.

**Wessa M, Rohleder N, Kirschbaum C, Flor H.** Altered Cortisol Awakening Response in Posttraumatic Stress Disorder. *Psychoneuroendocrinology* (2006); 31:209-215

**Wilhelm I, Born J, Kudielka BM, Schlotz W, Wu¨st, S.** Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology* (2007); 32: 358–366.

**Wingenfeld K, Schulz M, Damkroeger A, Philippson C, Rose M, Driessen M.** The diurnal course of salivary alpha-amylase in nurses: An investigation of potential confounders and associations with stress. *Biol Psychol* (2010); 85: 179 - 181.

**Wolf G, Yirmina R, Kreisel T, Goshen I, Weidenfeld J, Poole S, Shavit Y.** Interleukin-1 signaling modulates stress-induced analgesia. *Brain Behav Immun* (2007); 21: 652 – 659.

**Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al.** The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* (1990); 33:160-172.

**Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB.** Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheum.* (2011); 38: 1113-1122.

## Y

**Yi TC, Moochhala S.** Current Opinion on Salivary Biomarkers as a Measurement for Stress and Fatigue. *Open Biomarkers J* (2013); 6: 9-14.

**Yunus MB.** The Concept of Central Sensitivity Syndromes. *Fibromyalgia and Other central Pain Syndromes.* DJ Wallace and DJ Clau Eds. 2005 Lippincott Williams & Wilkims pp 29-44.



*"Así como en la naturaleza una partícula  
puede modificar todo un sistema,  
con la globalización y la revolución de las redes,  
el comportamiento individual determinará  
la evolución de toda la especie humana."*

Ilya Prigogine.



## **Anejo A Consentimientos informados**

### **A.1 Impreso de información y consentimiento informado de los sujetos a incluir en el proyecto de investigación**

**TÍTULO:** "Fibromialgia: relación entre estrés, depresión, procesos inflamatorios y dolor"

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** PEDRO TOMÁS SÁNCHEZ HERNÁNDEZ

Le invitamos a participar de forma voluntaria en un estudio sobre la relación entre los procesos emocionales y los procesos inflamatorios.

En el estudio participarán unos 100 pacientes.

En este documento le explicaremos en que consiste el estudio y le daremos información del medicamento y otros temas relacionados que le puedan interesar. Recibirá una copia de este documento, porque antes de decidir si quiere participar es importante que lea y comprenda su contenido. Si decide participar, tendrá que firmar dos copias de este documento, y a partir de ese momento su participación durará un máximo de 30 semanas.

#### **¿PARA QUE SE REALIZA ESTE ESTUDIO Y QUE NECESITO CUMPLIR PARA PARTICIPAR?**

El objetivo principal de este estudio es encontrar una respuesta a la pregunta de si existe una relación entre los procesos emocionales y los procesos inflamatorios. Para responderla, utilizaremos

pruebas psicológicas y muestras de orina y saliva de manera que podamos contar con la mayor información posible.

La Fibromialgia (FM) es una entidad clínica o síndrome caracterizado por: fatiga, dolor persistente y rigidez de intensidad variable en los músculos, tendones y tejidos blandos, jaquecas o migrañas tensionales, parestesias, insomnio; junto a un amplio rango de síntomas psicológicos como dificultades de atención y memoria, estrés, ansiedad y depresión. Afecta a una parte importante de la población, estimándose su prevalencia en nuestro país en un 2,4 % de la población general.

Nuestro proyecto pretende analizar la relación existente entre las variables psicológicas y los marcadores biológicos en la Fibromialgia, así como las diferencias que se establezcan con los cuadros ansioso-depresivos de las pacientes del grupo control. Esperamos encontrar diferencias entre ambos grupo en los marcadores biológicos y en al menos, parte de los parámetros psicológicos objeto de estudio. Así como diferencias en la evolución del cuadro ansioso depresivo durante los meses de estudio.

Si durante su participación en el estudio surgiera cualquier nueva información que pudiera afectar a su decisión de continuar en el, se le comunicará inmediatamente

Los pacientes seleccionados para participar en este estudio son aquellos que cumplan los siguientes requisitos:

Grupo Fibromialgia - Mujeres, mayores de 30 años y menores de 60 años diagnosticadas previamente de Fibromialgia que acuden a tratamiento en la Unidad de Salud Mental de Pere Bonfill por presentar un cuadro ansioso y/o depresivo. Pacientes que firmen el consentimiento informado.

Grupo Control - Mujeres, mayores de 30 años y menores de 60 años diagnosticadas previamente de un Trastorno Ansioso y/o Depresivo que acuden a tratamiento en la Unidad de Salud Mental de Pere Bonfill. Pacientes que firmen el consentimiento informado.

Es importante que sepa que no puede participar en el estudio si:

- No firma el consentimiento.
- Padece una enfermedad neurológica o neurodegenerativa o insuficiencia renal crónica.
- Tiene antecedentes de enfermedad coronaria o cáncer o de tratamiento esteroideo en los últimos meses.
- Se encuentra embarazada.
- Presenta Enolismo o Toxicomania en activo.

Si usted quiere participar en el estudio y tiene dudas el Psicólogo responsable de este estudio o un miembro de su equipo le aclarará los requisitos.

Si usted deja de participar en el estudio el Psicólogo responsable de este estudio o un miembro de su equipo le informará de cualquier asunto relacionado con la retirada del mismo.

### **¿Cómo se realizará el estudio?**

A las pacientes que acepten participar en el estudio tanto si pertenecen al grupo de Fibromialgia como al grupo control, y que cumplan los criterios de inclusión se les realizará una visita basal que incluirá una entrevista clínica habitual, el diagnóstico clínico provisional y un completo estudio psicológico.

Se recogerán muestras de orina y saliva en un periodo no superior a 1 semana desde la visita basal.

Durante el seguimiento, se realizarán las visitas clínicas habituales cada 3 semanas. A los 3 y 6 meses se reevaluarán las variables psicométricas y se procederá a determinación de biomarcadores, se programará la obtención de las muestras de orina y saliva (que no se demorarán más de 1 semana desde las respectivas visitas de control).

### **¿Qué análisis se realizarán sobre éstas muestras?**

Se realizarán estudios usando una técnica conocida como ELISA o técnicas automatizadas, que permite estudiar la existencia de diferencias significativas en los biomarcadores seleccionados.

Si Ud. está de acuerdo, libremente firme el consentimiento de participación en este estudio que para este fin se ha añadido al final de este impreso.

### **RIESGOS Y BENEFICIOS**

No existe ningún Riesgo asociado a su participación en este estudio.

Con su participación en este estudio, usted va a ayudar a mejorar el conocimiento sobre los síntomas de las pacientes que padecen Fibromialgia. Y aportar posibles mejoras a su tratamiento.

Según su condición clínica esta información podrá o no ser aprovechada en su propia salud.

### **PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y no recibirá remuneración alguna.

Como paciente, puede rechazar participar en este estudio o abandonarlo en cualquier momento.

Esto no supondrá una pérdida de los beneficios a los que tenía derecho antes de incorporarse al estudio.

### **¿QUE MÁS DEBO CONOCER?**

Usted no tiene que participar en este estudio para ser tratado de su enfermedad.

## **CONFIDENCIALIDAD**

### **¿Cómo serán tratados mis datos personales?**

Sus datos personales serán tratados de manera confidencial, y se procesarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999, del 13 de Diciembre). El tratamiento de toda la información obtenida en el estudio está regulado por las leyes nacionales e internacionales de datos y de confidencialidad.

Toda la información obtenida será confidencial, los datos recogidos se introducirán, por el Equipo investigador, en una base de datos para realizar el análisis estadístico pero su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio, sólo se le asignará un número. En concreto, las muestras se identificarán con un número y se agruparán por patologías afines. En ningún caso se le identificará en las publicaciones que puedan realizarse con los resultados del estudio. Sin embargo, esta información podrá ser revisada por el Comité Ético de Investigación Clínica de este Hospital así como por organismos gubernamentales competentes.

Sus muestras biológicas serán utilizadas solo para los fines que se describen en este proyecto. Una vez finalizada la investigación, las muestras serán destruidas siguiendo el procedimiento de destrucción de las muestras que se utiliza habitualmente en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Puede ejercer su derecho de acceso y rectificación de sus datos. También, si así lo desea, puede ser informado de los resultados del estudio.

El estudio se realizará asegurando el cumplimiento de normas éticas y legales vigentes (Declaración de Helsinki).

Si tiene alguna duda o no entiende este texto consulte antes de firmar el documento con el Psicólogo Clínico Pedro T. Sánchez, con nº de teléfono 961923200 que es el investigador responsable de este proyecto de investigación preguntándole cualquier duda o problema que tenga relacionado con este estudio o consulte con sus familiares y, finalmente, si está de acuerdo firme este consentimiento del que se le entregará una copia.

Fdo.: Psicólogo Clínico Pedro T. Sánchez.

Investigador Principal del Proyecto

Unidad de Salud Mental de Pere Bonfill

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Tel: 961923200.

## A.2 Consentimiento del paciente sujeto de estudio

Título del proyecto de investigación: **“Fibromialgia: relación entre estrés, depresión, procesos inflamatorios y dolor”**

Yo,.....

He leído la hoja de información anterior.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el **Psicólogo Clínico Pedro T. Sánchez**

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Doy mi consentimiento para que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones sanitarias.

Entiendo que:

- Mi nombre no será publicado.
- El material no será utilizado para publicidad o embalaje.
- El material no será utilizado fuera de contexto.

Firmado .....

Fecha.....



## **Anejo B Escalas**

## B.1 Escala Estrés Percibido Autoaplicada

Versión española (2.0) de la *Perceived Stress Scale 10 items (PSS-10)* de Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983).

### PSS-10

#### Escala de Estrés Percibido-10 ítems - Perceived Stress Scale-10 ítems

Las preguntas en esta escala hacen referencia a sus sentimientos y pensamientos durante el **último mes**. En cada caso, por favor indique con una "X" cómo usted se ha sentido o ha pensado en cada situación.

	Nunca	Casi nunca	De vez en cuando	A menudo	Muy a menudo
1. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado afectado por algo que ha ocurrido inesperadamente?	0	1	2	3	4
2. En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido incapaz de controlar las cosas importantes en su vida?	0	1	2	3	4
3. En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido nervioso o estresado?	0	1	2	3	4
4. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado seguro sobre su capacidad para manejar sus problemas personales?	0	1	2	3	4
5. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que las cosas le van bien?	0	1	2	3	4
6. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que no podía afrontar todas las cosas que tenía que hacer?	0	1	2	3	4
7. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha podido controlar las dificultades de su vida?	0	1	2	3	4
8. En el último mes, ¿con qué frecuencia se ha sentido que tenía todo bajo control?	0	1	2	3	4
9. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha estado enfadado porque las cosas que le han ocurrido estaban fuera de su control?	0	1	2	3	4
10. En el último mes, ¿con qué frecuencia ha sentido que las dificultades se acumulan tanto que no puede superarlas?	0	1	2	3	4

## B.2 Escala Hamilton de Ansiedad Heteroaplicada

### 7.1. Escala de Hamilton para la Ansiedad (Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS)

<i>Definición operativa de los ítems</i>	<i>Puntos</i>				
	0	1	2	3	4
1. <i>Humor ansioso</i> (inquietud, espera de lo peor, aprensión [anticipación temerosa], irritabilidad)	0	1	2	3	4
2. <i>Tensión</i> (sensación de tensión, fatigabilidad, imposibilidad de relajarse, llanto fácil, temblor, sensación de no poder quedarse en un lugar)	0	1	2	3	4
3. <i>Miedos</i> (a la oscuridad, a la gente desconocida, a quedarse solo, a los animales grandes, a las multitudes, etc.)	0	1	2	3	4
4. <i>Insomnio</i> (dificultad para conciliar el sueño, sueño interrumpido, sueño no satisfactorio con cansancio al despertar, malos sueños, pesadillas, terrores nocturnos)	0	1	2	3	4
5. <i>Funciones intelectuales</i> (dificultad de concentración, mala memoria)	0	1	2	3	4
6. <i>Humor deprimido</i> (falta de interés, no disfruta con sus pasatiempos, depresión, despertar precoz, variaciones del humor a lo largo del día)	0	1	2	3	4
7. <i>Síntomas somáticos generales (musculares)</i> (dolores y molestias musculares, rigidez muscular, sacudidas clónicas, rechinar de dientes, voz poco firme o insegura)	0	1	2	3	4
8. <i>Síntomas somáticos generales (sensoriales)</i> (zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos o escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo)	0	1	2	3	4
9. <i>Síntomas cardiovasculares</i> (taquicardia, palpitaciones, dolores en el pecho, latidos vasculares, extrasístoles)	0	1	2	3	4
10. <i>Síntomas respiratorios</i> (peso en el pecho o sensación de opresión torácica, sensación de ahogo, suspiros, falta de aire)	0	1	2	3	4
11. <i>Síntomas gastrointestinales</i> (dificultad para tragar, meteorismo, dispepsia, dolor antes o después de comer, sensación de ardor, distensión abdominal, pirosis, náuseas, vómitos, sensación de estómago vacío, cólicos abdominales, borborigmos, diarrea, estreñimiento)	0	1	2	3	4
12. <i>Síntomas genitourinarios</i> (amenorrea, metrorragia, micciones frecuentes, urgencia de la micción, desarrollo de frigidez, eyaculación precoz, impotencia)	0	1	2	3	4
13. <i>Síntomas del sistema nervioso autónomo</i> (sequedad de boca, enrojecimiento, palidez, sudoración excesiva, vértigos, cefaleas de tensión, piloerección)	0	1	2	3	4
14. <i>Comportamiento durante la entrevista</i> – General: el sujeto se muestra tenso, incómodo, agitación nerviosa de las manos, se frota los dedos, aprieta los puños, inestabilidad, postura cambiante, temblor de manos, ceño fruncido, facies tensa, aumento del tono muscular, respiración jadeante, palidez facial – Fisiológico: traga saliva, eructa, taquicardia de reposo, frecuencia respiratoria superior a 20 resp./min, reflejos tendinosos vivos, temblor, dilatación pupilar, exoftalmía, mioclonías palpebrales	0	1	2	3	4

## B.3 Escala Hamilton de Depresión Heteroaplicada

### 5.1. Escala de Hamilton para la Depresión (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

1

<i>Ítems</i>	<i>Criterios operativos de valoración</i>
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz, y la tendencia al llanto 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morir 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones, o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. «Juega» con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
10. Ansiedad psíquica	0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritabilidad 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle

5.1. Escala de Hamilton para la Depresión  
(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

2

11. Ansiedad somática	<p>0. Ausente</p> <p>1. Ligera</p> <p>2. Moderada</p> <p>3. Grave</p> <p>4. Incapacitante</p> <p>Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones</li> <li>• Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias</li> <li>• Respiratorios: hiperventilación, suspiros</li> <li>• Frecuencia urinaria</li> <li>• Sudoración</li> </ul>
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	<p>0. Ninguno</p> <p>1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen</p> <p>2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales</p>
13. Síntomas somáticos generales	<p>0. Ninguno</p> <p>1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad</p> <p>2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2</p>
14. Síntomas genitales	<p>0. Ausente</p> <p>1. Débil</p> <p>2. Grave</p> <p>3. Incapacitante</p> <p>Síntomas como</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de la libido</li> <li>• Trastornos menstruales</li> </ul>
15. Hipocondría	<p>0. No la hay</p> <p>1. Preocupado de sí mismo (corporalmente)</p> <p>2. Preocupado por su salud</p> <p>3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc.</p> <p>4. Ideas delirantes hipocondríacas</p>
16. Pérdida de peso (completar A o B)	<p>A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación)</p> <p>0. No hay pérdida de peso</p> <p>1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual</p> <p>2. Pérdida de peso definida (según el enfermo)</p> <p>B. Según pesaje hecho por el psiquiatra (evaluaciones siguientes)</p> <p>0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana</p> <p>1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana</p> <p>2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)</p>
17. <i>Insight</i> (conciencia de enfermedad)	<p>0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo</p> <p>1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc.</p> <p>2. Niega que esté enfermo</p>

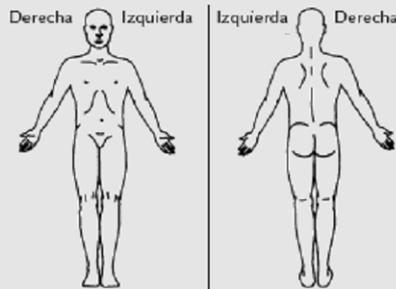
## B.4 Cuestionario Breve para la Evaluación del Dolor BPI Autoaplicado

### Escala 33. CUESTIONARIO BREVE PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR (BPI)

Todos hemos tenido dolor alguna vez en nuestra vida (por ejemplo, dolor de cabeza, contusiones, dolor de muelas). En la actualidad, ¿ha tenido un dolor distinto a estos dolores comunes? Sí    No

Indique en el dibujo con un lápiz dónde siente dolor, indique con una «X» la parte del cuerpo en la cual el dolor es más intenso



Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad máxima de dolor sentido en las últimas 24 horas

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

Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad mínima de dolor sentido en las últimas 24 horas

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

Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad media de dolor sentido en las últimas 24 horas

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

Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad media de su dolor actual

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

En las últimas 24 horas, ¿cuánto alivio ha sentido con el tratamiento o con el medicamento?  
 Indique con el círculo el número que mejor se adapte a su mejoría

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10  
 Ningún alivio Alivio total

**Escala 33. CUESTINARIO BREVE PARA LA EVALUACION DEL DOLOR (BPI) (Cont.)**

Haga un círculo alrededor del número que mejor describe la manera en que el dolor le ha afectado durante las últimas 24 horas:

Actividad general

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere por completo

Estado de ánimo

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere por completo

Capacidad de caminar

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere por completo

Trabajo normal en su casa o fuera

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere por completo

Relaciones con otras personas

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere por completo

Sueño

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere por completo

Capacidad de diversión

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No interfiere										Interfiere por completo



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA