



Universitat Autònoma de Barcelona

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

*Caracterización de pacientes afectas de fibromialgia con o sin síndrome de hiperlaxitud  
articular*

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

PRESENTADA POR

***LILIAN MARÍA LÓPEZ NÚÑEZ***

Directores

**JOSEP BLANCH RUBIÓ**

**ANTONIO JUAN MAS**

**JORDI CARBONELL ABELLÓ (2014-2018)**

Tutor

**JUAN PEDRO-BOTET MONTOYA**

***Barcelona 2019***

*No es creyendo sino dudando como se puede llegar a la verdad que siempre muda de forma  
y condición.*

*Augusto Roa Bastos*

## AGRADECIMIENTOS

*Desde su inicio hasta su final, esta tesis fue impulsada por y gracias al Dr. Josep Blanch, a quien agradezco el apoyo constante. Fue realmente un conductor excepcional que me guió a través de todas las dificultades, y, a pesar de que el trayecto fue muy largo, nunca perdió la confianza, ni la paciencia; me ayudó a perseverar. Moltes gracies professor.*

*Gratitud también a los co-directores: Dr. Jordi Carbonell y el Dr. Antonio Juan quienes asumieron la responsabilidad de co-dirigirme, gracias a ambos he logrado ampliar mis conocimientos y mejorar el trabajo desde perspectivas diferentes.*

*Una gratitud a quien ya no está, mi mentor y padre adoptivo, no solo la tesis, sino en muchos aspectos de mi vida. Te extrañamos y recordaremos siempre profe Rotés.*

*Muchas personas han colaborado con la realización de esta tarea, creo importante mencionar la predisposición de las pacientes, que pesar de sus dolencias y dificultades acudieron esperanzadas a colaborar. El trabajo de Esther Muñoz fue fundamental para conseguir nuestra meta y el estudio hubiese sido imposible sin su ayuda. Gracias Esther, por las horas que nos otorgabas sin dudar, con la sonrisa de siempre, por el apoyo tanto en lo profesional como en lo personal. Destacar así mismo la ayuda invalorable que he recibido de María José y del Dr. Ciria. Así mismo mencionar mi reconocimiento y agradecimiento a la Dra. María Jesús Herrero y al Dr. Guillen Pailhez por el gran aporte psicosocial que realizaron a este estudio.*

*Todo trabajo requiere de un buen análisis estadístico, fue eso y más lo que encontré al conocer a la Dra. María, con quien compartimos conversaciones sobre los análisis de regresión, la significancia o no de los resultados; así como las dificultades y las alegrías de lo que involucra ser una madre trabajadora. Muchas gracias María.*

*La base de estos agradecimientos, y de mi vida entera, la compone mi familia.*

*Gracias a mí amoRR por confiar en mi capacidad, por impulsarme y ayudarme cada día a ser mejor persona. A mis padres y hermanos, por escucharme siempre y por el apoyo, aún en la distancia los siento siempre muy cerca.*

*A Valeria y Mateo a quienes dedico este trabajo. ¡Hijos! esta es la culminación de un gran esfuerzo que he logrado por y gracias a ustedes, a la sonrisa de ambos, a los llantos, a los gritos y al amor que siento cuando los miro, fueron y son el combustible que me colma de energías. Yo les digo: no decaigan ante las adversidades, luchen siempre por sus sueños y proyectos.*

## ABREVIACIONES

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

AnD: *Anxiety Disorder*

BDI: inventario de depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*)

BIA: balanza bioimpedancia eléctrica. *Bioelectrical Impedance Analysis*

BM: *Bone Mass*

BMD: *Bone Mineral Density*

CL: columna lumbar

CF: cuello femoral

CT: cadera total

Ca: calcio en mg/dL

Cf: componente físico del SF-36

Cm: componente mental del SF-36

DisA: disautonomía

DMO: densidad mineral ósea

DXA: densitometría ósea mediante adsorción de rayos X

E: especificidad en %

EVA: escala visual analógica del dolor

EDSh: Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility subtype

FM: fibromialgia

F: fosfato en mg/dL

FA: fosfatasa alcalina en UI/L.

FC: frecuencia cardiaca

FIQ: cuestionario de impacto de la FM (*Fibromyalgia Impact Questionnaire*)

FatM: *Fat Mass*

GWAS: estudio de asociación de genoma completo (Genome-wide Association Study)

HADS: escala de ansiedad y depresión hospitalaria (Hospital Anxiety and Depression Scale)

HADA: subescala de ansiedad de HADS

HADD: subescala de depresión HADS

Hipo-D: hipovitaminosis D

HA: hiperlaxitud articular

HAL: HA localizada  
HAG: HA generalizada  
IMC: índice de masa corporal  
IV: índice de masa grasa visceral  
JH: *Joint Hypermobility*  
JHS: *Joint Hypermobility Syndrome*  
MB: metabolismo basal  
MG: masa grasa  
Mm: masa magra  
MM: masa muscular. (*Muscle mass*)  
MO: masa ósea  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
OP: osteoporosis  
PVAS: *Pain Visual Analogue Scale*  
PIPS: escala de inflexibilidad psicológica en el dolor (*Psychological Inflexibility in Pain Scale*)  
PTH: paratohormona en pg/mL  
RM: resonancia magnética  
r: coeficiente de correlación Pearson  
rho: coeficiente de correlación Spearman  
S: sensibilidad en %  
SED: síndromes de Ehlers-Danlos  
SEDh: SED hipermóvil  
SHA: síndrome de hiperlaxitud articular  
SF-36: cuestionario de salud (*36-Item Short Form Health Survey*)  
STAI: cuestionario ansiedad rasgo y estado (*State-Trait Anxiety Inventory*)  
SNC: sistema nervioso central  
SNA: sistema nervioso autonómico  
SII: síndrome de intestino irritable  
SSC: síndrome de sensibilización central  
SSS: escala de severidad de síntomas (*Symptom Severity Scale*)  
TA: tensión arterial  
PS: cuestionario de trastorno psiquiátrico y patología somática

TAn: trastornos de ansiedad

TANITA<sup>®</sup>: balanza de bioimpedancia tetrapolar marca registrada TANITA<sup>®</sup>

TAC: tomografía axial computarizada

TD: trastornos depresivos

TDM: trastorno depresivo mayor

WPI: dolor generalizado (*Widespread Pain Index*)

<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
RESUMEN	11
SUMMARY	14
I. MARCO TEÓRICO	16
CAPÍTULO 1: FIBROMIALGIA	16
1.1. Definición	16
1.2. Historia	16
1.3. Epidemiología	18
1.4. Fisiopatología	18
1.5. Etiología	19
1.5.1. Factores genéticos	19
1.5.2. Factores ambientales, infecciosos y traumatismos	20
1.5.3. Factores sociales. Teoría biopsicosocial	20
1.6. Trastornos asociados	21
1.6.1. Trastorno del sistema autonómico	21
1.6.2. Trastornos psiquiátricos	21
1.7. Composición corporal	22
1.8. Metabolismo óseo	24
1.9. Calcifediol	25
1.10. Diagnóstico	27
1.11. Diagnóstico diferencial	30
CAPÍTULO 2: SÍNDROME DE HIPERLAXITUD ARTICULAR	31
2.1. Definición	31
2.2. Historia	31
2.3. Epidemiología	33
2.4. Fisiopatología	34
2.5. Componente genético	34
2.6. Trastornos asociados	35
2.6.1. Dolor	35
2.6.2. Afectación cutánea	35
2.6.3. Aracnodactilia	36
2.6.4. Trastorno del sistema autonómico	36
2.6.5. Trastornos psiquiátricos	36
2.7. Composición corporal	38
2.8. Metabolismo óseo	38
2.9. Calcifediol	39
2.10. Diagnóstico	40
2.11. Criterios diagnósticos	40
CAPÍTULO 3: ASOCIACIÓN ENTRE LA FIBROMIALGIA Y EL SÍNDROME DE HIPERLAXITUD ARTICULAR	42
II. JUSTIFICACIÓN:	45
Estudio de la caracterización de pacientes afectas de fibromialgia con y sin síndrome de hiperlaxitud articular	45
III. HIPÓTESIS	46

IV. OBJETIVOS	47
V. MATERIAL Y MÉTODO	48
- Participantes	48
- Procedimiento	48
- Evaluación de la HA y del SHA	49
- Variables clínicas	50
- Variables antropométricas	53
- Variables de laboratorio	54
- Aspectos éticos y de confidencialidad	55
- Recursos económicos	55
- Análisis estadísticos	55
VI. RESULTADOS	56
Proyecto 1: Análisis de las variables clínicas en FM y valoración de las posibles diferencias entre el grupo FM y el grupo FM-SHA	57
Proyecto 2: Análisis de la composición corporal en FM y valoración de las posibles diferencias entre el grupo FM y el grupo FM-SHA	65
Proyecto 3: Análisis del metabolismo óseo en pacientes con FM y valoración de las posibles diferencias entre el grupo FM y el grupo FM-SHA	70
Proyecto 4: Estudio de las concentraciones hemáticas de calcifediol en pacientes con FM y valoración de las posibles diferencias entre el grupo FM y el grupo FM-SHA	75
VII. DISCUSIÓN	79
Proyecto 1: Análisis de las variables clínicas en FM y valoración de las posibles	80
Proyecto 2: Análisis de la composición corporal en FM y valoración de las posibles diferencias entre el grupo FM y el grupo FM-SHA	84
Proyecto 3: Análisis del metabolismo óseo en pacientes con FM y valoración de las	86
Proyecto 4: Estudio de las concentraciones hemáticas de calcifediol en pacientes con FM y valoración de las posibles diferencias entre el grupo FM y el grupo FM-SHA	92
VIII. LIMITACIONES	95
IX. CONCLUSIONES	96
X. RECOMENDACIONY FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN	97
XI. BIBLIOGRAFÍA	99
XII. ANEXOS	124



<b>Índice de Tablas</b>	<b>Página</b>
Tabla 1. Criterios clasificatorios de FM del Colegio Americano de Reumatología del 1990	27
Tabla 2. Criterios clasificatorios de FM del Colegio Americano de Reumatología del 2010	28
Tabla 3. Criterios clasificatorios de FM del Colegio Americano de Reumatología del 2010 modificados	28
Tabla 4. Criterios clasificatorios de FM del Colegio Americano de Reumatología del 2016	29
Tabla 5. Clasificación del SED. 1997	33
 <b>Proyecto 1: Análisis de las variables clínicas en FM y valoración de las posibles diferencias entre el grupo FM y el grupo FM-SHA</b>	
Tabla 1. Datos de edad, TA y FC de las pacientes FM y por grupos FM y FM-SHA	58
Tabla 2. Características clínicas, EVA de Dolor y Cuestionario SF-36, FIQ de las pacientes FM y por grupos FM y FM-SHA	59
Tabla 3. Puntuaciones en las escalas HADS, BDI y STAI en pacientes FM y por grupos FM y FM-SHA	63
Tabla 4. Correlaciones entre EVA y los instrumentos HADS, BDI, STAI, FIQ y SF-36	64
 <b>Proyecto 2: Análisis de la composición corporal en FM y valoración de las posibles diferencias entre el grupo FM y el grupo FM-SHA</b>	
Tabla 1. Composición corporal total por BIA en las pacientes de la muestra y por grupos FM y FM-SHA	68
Tabla 2. Correlación entre la Composición Corporal y Calidad de Vida por SF-36	69
 <b>Proyecto 3: Análisis del metabolismo óseo en pacientes con FM y valoración de las posibles diferencias entre el grupo FM y el grupo FM-SHA</b>	
Tabla 1. Resultados de la DXA en FM total y por grupos FM y FM-SHA	71
Tabla 2. Tasas hemáticas de FA, Calcio, F, Proteínas totales, PTH y calcifediol y por grupos FM y FM-SHA	72
Tabla 3. Correlaciones entre DMO y masa ósea, masa grasa y masa muscular mediante BIA, en pacientes FM	73
Tabla 4. Análisis univariante y multivariante para pacientes con osteopenia/osteoporosis mediante DXA	74
 <b>Proyecto 4: Estudio de las concentraciones hemáticas de calcifediol en pacientes con FM y valoración de las posibles diferencias el grupo FM y el grupo FM-SHA SHA</b>	
Tabla 1. Correlaciones entre calcifediol sérico y Escalas HADS, BDI, STAI y PIPS	76

<b>Índice de Gráficos</b>	<b>Página</b>
<b>Proyecto 1: Análisis de las variables clínicas en FM y valoración de las posibles diferencias entre el grupo FM y el grupo FM-SHA</b>	
Gráfico 1. Intervalo de edad de las pacientes FM y separadas por grupos FM y FM-SHA	57
Gráfico 2. Síntomas somáticos según TOPYPS en pacientes FM y por grupos FM y FM-SHA	60
Gráfico 3. Uso de fármacos en el momento de la evaluación en las pacientes FM y por grupos FM y FM-SHA	61
Gráfico 4. Comorbilidades referidas por las pacientes FM y separadas por grupos FM y FM-SHA	62
Gráfico 5. Diagnósticos psiquiátricos recogidos en la historia clínica en pacientes FM y separadas por grupos FM y FM-SHA	63
<b>Proyecto 2: Análisis de la composición corporal en FM y valoración de las posibles diferencias entre el grupo FM y el grupo FM-SHA</b>	
Gráfico 1. Distribución de las pacientes FM según la categorización de IMC y separadas por grupos FM y FM-SHA	66
Gráfico 2. Complexión física por Balanza de impedancia en pacientes FM y por grupos FM y FM-SHA	67
<b>Proyecto 3: Análisis del metabolismo óseo en pacientes con FM y valoración de las posibles diferencias entre el grupo FM y el grupo FM-SHA</b>	
Gráfico 1. Estado hormonal de las pacientes FM y por grupos FM y FM-SHA	70
Gráfico 2. Resultados densitométricos en pacientes FM	71
<b>Proyecto 4: Estudio de las concentraciones hemáticas de calcifediol en pacientes con FM y valoración de las posibles diferencias entre el grupo FM y el grupo FM-SHA</b>	
Gráfico 1. Intervalos de calcifediol sérico en pacientes FM y por grupos FM y FM-SHA	75
Gráfico 2. Relación entre las puntuaciones de las escalas de depresión y la Vitamina D en la muestra de pacientes con fibromialgia	76

## RESUMEN

**Introducción:** Existe una elevada prevalencia de la hiperlaxitud articular (HA) y del síndrome de hiperlaxitud articular (SHA) en pacientes afectas de Fibromialgia (FM). Mucho más de lo que pudiera deberse simplemente, a un efecto estocástico. Se postula que la FM y el SHA, en al menos un subgrupo de pacientes, podrían compartir los mismos mecanismos fisiopatológicos. A la vez, el SHA y el síndrome de Ehlers-Danlos tipo hiper móvil (SEDh), comparten muchas características fenotípicas, por lo que a partir de los criterios de la clasificación internacional del SED 2017, al SHA se le considera SEDh.

Hipótesis: consideramos que un subgrupo de pacientes con FM y SHA (por criterios Brighton) serían un subtipo diferente a las pacientes con FM.

El objetivo principal de esta tesis es elucidar si las pacientes afectas de FM con SHA son diferentes en algunos aspectos clínicos, antropométricos y del metabolismo óseo y mineral de las pacientes con FM sin SHA.

**Metodología:** se trata de un estudio observacional, descriptivo de corte transversal en el que se han incluido mujeres, afectas de FM, reclutadas desde la Unidad de Fibromialgia y Fatiga crónica del Parc de Salut-Mar de Barcelona. Las pacientes han sido separadas en dos grupos según la presencia o no del SHA, siguiendo los criterios de Brighton. Se han recogido diversas variables clínicas: escala analógica (EVA); tiempo de evolución del dolor; diagnóstico de FM y SHA; presencia de desencadenante de FM; medicación concomitante; síntomas somáticos; estado de ánimo; ansiedad; calidad de vida; impacto de la enfermedad; datos antropométricos; datos de la balanza de impedancia (BIA); se ha evaluado la densitometría ósea (DMO) mediante densitometría ósea (DXA); y el estudio del metabolismo óseo en sangre periférica.

**Resultados:** Un total de 86 pacientes afectas de FM fueron incluidas y clasificadas en los 2 grupos, grupo FM: 51 pacientes y grupo FM-SHA: 35 pacientes. No se encontraron diferencias entre ambos grupos con respecto a: la escala visual analógica del dolor (EVA) dolor ( $\bar{x}=7,19$ ); el tiempo de evolución del dolor ( $\bar{x}=14$  años); el diagnóstico de FM ( $\bar{x}=4,5$  años); la presencia de un factor desencadenante; los síntomas somáticos por la escala de Escala de trastorno psiquiátrico y patología somática (TOPYPS); la escala de inflexibilidad psicológica en el dolor (PIPS); la puntuación en el cuestionario de impacto de la FM (FIQ) ( $\bar{x}=70,36$ ). Ambos grupos puntuaron similar en el cuestionario de salud SF-36 ( $\bar{x}$  componente

físico: 25,5 y 36,0 en el componente mental). El uso de opiáceos fue mayor en el grupo FM. ( $p<0,001$ ). El trastorno ansioso (TAn) se presentó con una proporción mayor en las pacientes del grupo FM-SHA ( $p<0,001$ ), aunque no encontramos diferencias en las escalas autoaplicadas de ansiedad y depresión. El índice de masa corporal (IMC) y el peso, en el grupo FM-SHA, fueron menores ( $p=0,001$  y  $p=0,003$ , respectivamente), mientras que la obesidad fue mayor en el grupo FM ( $p=0,023$ ). La masa grasa (MG) fue mayor en el grupo FM ( $p=0,008$ ), y la masa muscular (MM) fue menor en el grupo FM-SHA ( $p=0,008$ ). Tanto la mayor MG como la menor MM se correlacionaron con peor calidad de vida mediante SF-36. Existe menor masa ósea (MO) en el grupo FM-SHA ( $p=0,005$ ). En grupo FM-SHA, el puntaje total en la escala de Beighton presentó una correlación inversa con la MM ( $\rho=-0,249$ ;  $p=0,021$ ) y MO ( $\rho=-0,228$ ;  $p=0,034$ ). El grupo FM-SHA presentó menor densidad mineral ósea (DMO) en cadera total (CT), con diferencias significativas  $p=0,038$  y sin diferencias en los demás sitios. La MO por la BIA presentó una correlación positiva la DMO por DXA en los 3 sitios valorados: (CL ( $\rho=0,431$ ,  $p<0,001$ ), CT ( $\rho=0,459$ ,  $p<0,001$ ), CF ( $\rho=0,425$ ,  $p<0,001$ ). El punto óptimo de la MO capaz de diferenciar entre DXA normal u Osteopenia/Osteoporosis fue de 2,325kg con una especificidad (E): 86% y sensibilidad de 52%. Los principales factores que se asociaron a una DXA con valores osteopenia y/o osteoporosis fueron: la masa ósea menor a de 2,325 kg por BIA (OR 8,944) y la postmenopausia (OR 5,406). La hipovitaminosis D se encontró en 62/84 (73,8%), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p>0,05$ ); Aunque el “déficit” (menor a 10 ng/ml) se encontró predominante en el grupo FM ( $p=0,038$ ). Las puntuaciones de la subescala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADD) y la puntuación del inventario de depresión de Beck (BDI) disminuyeron con el aumento de los niveles séricos del calcifediol de forma significativa con ( $p=0,007$  y  $p=0,03$  respectivamente).

**Conclusiones:** Encontramos diferencias entre las pacientes afectas de FM y las afectas de FM con SHA: a nivel clínico destacamos que el TAn fue más prevalente en el grupo FM-SHA, así como que en el grupo FM se encontró un mayor uso de opiáceos. No encontramos otras diferencias entre ambos grupos con respecto a las principales variables clínicas (EVA de dolor; tiempo de evolución del dolor, entre otros). Tampoco, hallamos diferencias con respecto a los síntomas somáticos por la escala de escala de trastorno psiquiátrico y patología somática (TOPYPS); la escala de inflexibilidad psicológica en el dolor (PIPS); la puntuación en el cuestionario de impacto de la FM (FIQ) ni en el cuestionario de salud SF-36. En cuanto a las variables antropométricas el índice de masa corporal y el peso en el grupo FM-SHA,

fueron menores, mientras que la obesidad fue mayor en el grupo FM. A nivel de la composición corporal, la masa grasa (MG) fue mayor en el grupo FM y las pacientes FM-SHA presentaron una menor masa grasa (MG) y menor masa muscular (MM); en este grupo el puntaje total en la escala de Beighton presentó una correlación inversa con la MM. Tanto la mayor MG como la menor MM se correlacionaron con peor calidad de vida. Existe menor masa ósea (MO) medida por BIA, en el grupo FM-SHA y este grupo presentó menor DMO en CT. La MO por la BIA presentó una correlación positiva la DMO por DXA. La hipovitaminosis D se encontró en los dos grupos, sin diferencias. La depresión y la ansiedad disminuyen con el aumento de los valores de séricos del calcifediol, en ambos grupos. Nuestro trabajo ha logrado demostrar que ambos grupos presentan ciertas similitudes a nivel clínico y algunas diferencias interesantes a nivel de la composición corporal y del metabolismo óseo.

## SUMMARY

### Introduction

The prevalence of joint hypermobility (JH) and Joint Hypermobility Syndrome (JHS) in patients with fibromyalgia (FM) is considerable and is much more than can be explained at random. An estimated 10% of patients with JH will develop JHS. Some authors propose that FM and JHS share a common pathophysiological mechanism in some patients. Simultaneously JHS and the Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility subtype (EDSh), share phenotypic features. As of the publication of the EDS 2017 criteria, JHS is now considered EDSh. We regard the subgroup of FM patients with JHS a different subtype of FM, even phenotypically similar to EDSh.

Hypothesis: there are metabolic bone, clinical and anthropometric differences between patients with FM-JHS and FM without JHS.

Prime Objective: determine the possible differences between both groups according to their body composition, bone metabolism and clinical findings.

### Methodology

Our study is observational, descriptive, transverse cohort study in which we included women with fibromyalgia recruited at the Fibromyalgia and Chronic Fatigue Unit at Parc Salut-Mar in Barcelona, Spain. The patients were grouped according to the presence or absence of JHS, following the Brighton Criteria. Diverse clinical data was collected: Pain Visual Analogue Scale (PVAS), time from pain onset, time from diagnosis, somatic symptoms, state of mind, presence of a FM trigger, concurrent medication, anxiety, quality of life, disease impact, anthropometric data, Bioelectrical Impedance Analysis (BIA), bone density test (BMD) and bone metabolism data in blood samples.

### Results

86 patients were included in total: 51 in the FM group and 35 patients in the FM-JHS group. We did not find differences between groups' PVAS; time from pain onset, time from diagnosis of FM; presence of a FM trigger; somatic symptoms using the Psychiatric Disorder and Somatic Pathology Scale (TOPYPS); the Psychological Inflexibility in Pain Scale (PIPS); nor Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). Both groups scored similarly on SF-36 Health Questionnaire. The use of opioids was more common in the FM group ( $p < 0,001$ ). Anxiety

disorder (AnD) was present in a greater proportion of FM-JHS ( $p<0,001$ ). Nonetheless, we did not find differences in the self-applied anxiety and depression scales. We found the Body Mass Index and weight to be less in the FM-JHS group ( $p=0.001$  and  $p=0.003$ , respectively). Obesity was more frequent in the FM group. There was more fat mass (FatM) in the FM group ( $p=0,008$ ). Muscle Mass (MM) was significantly less in the FM-JHS group ( $p=0,008$ ). The FatM and less MM correlated with less quality of life on the SF-36 scale. There was less bone mass (BM) in the FM-JHS group ( $p=0.005$ ). We found an inverse correlation between the Beighton score and the MM and BM in the FM-JHS group. The FM-JHS group also had less bone mineral density (BMD) at total hip DXA, with significant differences  $p=0.038$  and without differences on total spine and other regions. The BM by Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) had a positive correlation on the BMD by DXA in the 3 sites assessed. The optimum point, capable of distinguishing between normal DXA and osteopenia/osteoporosis was 2,325kg with a specificity of 86% and sensibility of 52%. The main factors associated with a DXA in values of osteopenia/osteoporosis were: bone mass less than 2,325kg by BIA (OR 8,944) and postmenopause (OR 5,406). Vitamin D deficiency/insufficiency was found in 62/84 (73,8%) without significant differences between groups ( $p>0,05$ ); the higher deficiency ( $<10$  ng/ml) was found mainly in the FM group ( $p=0,038$ ). The scores of HADD and the Beck Depression Inventory (BDI) improved significantly with improved blood calcifediol levels ( $p=0.007$  and  $p=0,03$  respectively)

### Conclusions

We found relevant differences between the FM with and FM without JHS groups.

Anxiety disorder was more prevalent in the FM-JHS group and the FM group reported a higher use of opioid medication. We did not find clinical differences between groups. In regards to body composition, the FM-JHS patients has less BMI, FatM, MM and BM, this correlates to worse quality of life indexes. The FM-JHS patients had a worse BMD at Total Hip DXA, contrary to our hypothesis. Abnormal levels of vitamin D were more common in the FM group. Lower levels of 25OH vitamin D correlated directly with depressive symptoms in both groups. Our study has proved that both groups have some clinical similarities and some very interesting differences regarding body composition and bone metabolism.

## **I. MARCO TEÓRICO**

### **CAPÍTULO 1: FIBROMIALGIA**

#### **1.1. Definición**

La característica principal de la fibromialgia (FM) es la presencia de dolor crónico generalizado, en ocasiones acompañado de alodinia (dolor resultante ante un estímulo generalmente no doloroso) y/o de hiperalgesia (disminución del umbral del dolor). Actualmente se considera que estos síntomas forman parte del síndrome de sensibilización central (SSC). La hipersensibilidad no se limita a estímulos mecánicos, sino que se extiende a otros estímulos como los auditivos o eléctricos(1). En la FM se destacan unos aspectos fundamentales: es una patología compleja, con carácter crónico y de etiología desconocida, hasta el momento.

El dolor crónico, normalmente, se asocia a una amplia variedad de síntomas como por ejemplo la fatiga, alteraciones del sueño, estado de ánimo alterado, presencia de sintomatología depresiva y ansiosa, así como alteraciones cognitivas.

#### **1.2. Historia**

Las primeras descripciones de pacientes afectas, con lo que actualmente se conoce como FM, se publicaron en el siglo XIX (2). Entre ellas, se mencionan las realizadas por W. Balfour un cirujano de la Universidad de Edimburgo, quien en 1815 fue el primero en identificar los *puntos sensibles*, tras identificar la existencia de “nódulos secundarios a la inflamación del tejido muscular”(3). En 1827, C. Scudamore explicó que estos pacientes presentaban “un dolor peculiar, con inflamación, que afectaba a las texturas fibrosas blancas como los tendones, los músculos y articulaciones”(4). En 1841, F. Valleix estableció el concepto de “puntos gatillo”: como puntos dolorosos distribuidos en varias partes del cuerpo, en relación con las rutas de diferentes nervios, y consideró al “reumatismo muscular como una forma de neuralgia”(5).

El primer estudio con pacientes afectas de dolor regional, fue realizado en 1843 por R. Froriep, médico alemán, quien refirió que estas pacientes presentaban una “dureza muscular palpable y dolorosa a la presión como callos musculares”(6). En 1880, G. Beard, neurólogo americano, añadió a este cuadro de dolor generalizado, síntomas como la fatiga y trastornos



psicológicos, y consideró que el cuadro era secundario al “estrés diario de la vida moderna”, y lo denominó “*neurastenia*”(7). W. Gowers en 1904, fue el primero en utilizar el término de “*fibrositis*”, para describir un cuadro de hipersensibilidad muscular, en los síndromes regionales dolorosos, en los que encontraba nódulos fibrosos formados por tejido colágeno y terminaciones nerviosas, extremadamente dolorosos a la presión. También mencionó que a este cuadro se asocian la fatiga, las alteraciones del sueño, y que estos síntomas estaban agravados por estrés muscular(8). Posteriormente, varios trabajos recalcaron la ausencia de inflamación en este cuadro: J. Halliday, en 1937, consideró a este cuadro de “reumatismo muscular como una manifestación menor de un estado psiconeurótico crónico” y sugirió que se descartara el término fibrositis(9); E.W. Boland y W. Corr, en 1943, apoyaron la teoría de Halliday y destacaron la asociación de esta patología con la depresión por lo que otorgaron el término de *reumatismo psicogénico*(10).

En 1962, Rotés et al., describieron 75 casos de “dorsalgias benignas” que prevalecían en el sexo femenino. Las pacientes explicaban dolor dorsal interescapular, continuo, no se reproducía a la movilización, el autor describió que las pacientes presentaban puntos de mayor dolor a la presión en apófisis espinosas y zona paravertebrales. La “dorsalgia benigna” junto con la cervicalgia psicósomática y el síndrome cervico escapulo torácico, fueron agrupados bajo el nombre de “reumatismo psicógeno”. Este cuadro clínico de dolor se acompaña de varias sintomatologías psicológicas, que describen los autores como: “personalidad depresiva”, “temple neurótico”, “labilidad emotiva”, personalidad psiconeurótica, etc. En el estudio de Rotés se describió que dicho síndrome presentaba una exacerbación por las “tensiones emocionales” y mejoría en los periodos de descanso(11,12).

Posteriormente la sistematización de estos “puntos dolorosos a la presión” en la exploración física fue realizada por H. Smythe en 1972(13) y el primero que utilizó el término FM fue Hench en 1976, para resaltar la importancia de los fenómenos dolorosos y la ausencia de datos inflamatorios, que por otra parte presuponía el término “*fibrositis*”(14). En 1981, M.B. Yunus realizó un estudio de caso-control en estas pacientes y agregó aspectos adicionales al dolor, describió la comorbilidad de la FM con otras enfermedades funcionales, tales como el síndrome de intestino irritable (SII), el síndrome de fatiga crónica, el síndrome de piernas inquietas, la dismenorrea primaria o la cefalea tensional(15).

En 1990, el Colegio Americano de Reumatología organizó una comisión de expertos que, tras clasificar y definir el proceso doloroso, publicó los criterios diagnósticos de la FM, lo que

permitió un diagnóstico más preciso, una mejora en la calidad de los estudios y un importante avance en el tratamiento de estos pacientes(16). En 1992, en la Declaración de Copenhague, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció la FM como una entidad diagnóstica diferenciada y la clasificó como reumatismos de partes blandas, incluyéndose en el Manual de Clasificación Internacional de Enfermedades.

Actualmente la FM se clasifica como una entidad dentro del grupo de los SSC y actualmente la mayoría de los investigadores apuntan a que tiene un origen en el SNC y no a nivel osteomuscular.

### **1.3. Epidemiología**

La FM normalmente se presenta entre los 30 a 50 años de edad. Se calcula que afecta al 2,7% de la población mundial(17), aunque trabajos más recientes reportan a una prevalencia menor de 1,78% de FM en la población general(18). A nivel europeo se estiman porcentajes variables de 1% en Finlandia, Dinamarca y Suecia; entre el 1,6–2% en Francia; 3% en Canadá; y entre el 2–4% en Alemania(19,20). En un estudio que incluye a 5 países europeos, se reporta una prevalencia de 1,3% en hombres y 3,3% en mujeres en España(21), mientras que en el estudio EPISER realizado en el año 2000, se reporta una prevalencia de 2,4% en la población española(22), la actualización del estudio EPISER en el 2016 destaca que no se ha encontrado una diferencia significativa en comparación con la anterior y se mantiene la prevalencia de FM en 2,45 (IC al 95%: 2,06-2,90)(23). La FM también ha sido descrita en niños, en los que en ocasiones se ha asociado a la presencia de HA(24,25).

### **1.4. Fisiopatología**

Como hemos mencionado previamente, la FM es una patología compleja en la que aún no están dilucidados los mecanismos fisiopatológicos específicos implicados. Actualmente, la hipótesis más aceptada sugiere que la alteración en el SNC es clave. La amplificación en la percepción del dolor y una alteración en la interpretación a nivel de la corteza cerebral llevaría a un estado hiperalgésico constante, que como comentamos previamente, se conoce como SC. La SC es el resultado de un aumento en la excitabilidad de las neuronas del SNC, especialmente en las neuronas medulares, encargadas de transmitir información hacia el encéfalo, procedente de los nociceptores periféricos. Las neuronas hiperexcitables se activan con mayor facilidad ante la entrada de una señal nociceptiva periférica y amplifican la

transmisión de la información nociceptiva hacia centros corticales, contribuyendo de esta manera a generar estados de dolor patológico(26). Algunos sugieren que la alteración del procesamiento del dolor puede ocurrir tanto a nivel de la médula espinal, como a nivel del SNC y que el mayor entendimiento de estos dos mecanismos de sensibilización nos ayudaría a identificar subtipos de pacientes, unos en los que la causa principal es la afectación de nociceptores y otros en los que existe una alteración primaria a nivel del SNC. Según el subtipo, se podría considerar una estrategia de tratamiento específica más adecuada, siendo también posible que ambos subtipos coexistan en un mismo paciente(27).

Así mismo, se han descrito varias modificaciones a nivel de neurotransmisores o neuromoduladores, en pacientes con FM, lo que se traduciría en una disfunción de los sistemas endógenos de inhibición del dolor(28). Se cree que a nivel del asta dorsal de la médula espinal, tras un estímulo doloroso intenso o prolongado, se genera una liberación presináptica de sustancia P y de aminoácidos excitadores (entre ellos el óxido nítrico) que provoca que estas neuronas se tornen hipersensibles. A su vez este aumento de aminoácidos estaría estimulando una mayor liberación de otros aminoácidos también excitadores, prolongando o exagerando el estímulo doloroso(27,28). Se ha demostrado que pacientes afectas de FM presentan mayor sensibilidad a una amplia gama de estímulos, como el calor y el frío, así como a la presión mecánica o isquémica. Estos estímulos, en pacientes afectas de FM, producen respuestas de dolor cuando se aplican a niveles de intensidad que no evocan respuestas de dolor en individuos sanos(29). A pesar de todo, aún no se ha aclarado el mecanismo fisiopatológico exacto mediante el cual la alteración en el SNC y del sistema nervioso periférico, influyen en el desarrollo del dolor en la FM.

## **1.5. Etiología**

### **1.5.1. Factores genéticos**

Las investigaciones actuales han demostrado la importancia del componente genético en el desarrollo de la FM(30). Los familiares de primer grado de pacientes afectas de FM tienen hasta 8 veces más probabilidades de presentar la enfermedad, que la población general(31), y se ha demostrado que presentan más *puntos dolorosos* que los controles(32). Algunos autores proponen el modelo de herencia autosómico dominante(33). Esta agregación familiar está descrita igualmente entre pacientes afectas de síndromes clínicos que se caracterizan por la centralización del dolor y los síntomas afectivos(34). Varios estudios en gemelos sugieren

que los factores genéticos aumentan el riesgo para desarrollar dolor crónico generalizado y trastornos funcionales hasta en un 50%(35).

Por el momento, no se ha documentado de forma concluyente que una asociación entre un gen o genes concretos en las pacientes afectas de FM, existen varias líneas de investigación que centran su atención en los genes relacionados con la modulación del dolor, como la vía serotoninérgica y la vía catecolaminérgica, entre otras(36,37).

Los resultados del Estudio de Asociación de Genoma Completo (GWAS), realizado por E. Docampo et al.(38), reflejan que las enfermedades neurológicas aparecen sobrerrepresentadas en las pacientes afectas de FM. Lo que sugiere una posible contribución del SNC en el desarrollo de la FM, y contribuye a las teorías actuales sobre una visión más neurocognitiva que osteomuscular.

### **1.5.2. Factores ambientales, infecciosos y traumatismos.**

Varias infecciones virales y/o bacterianas se han relacionado con el desarrollo de la FM. Entre ellas se encuentran las causadas por el *Herpesvirus humano 6*, *virus del Epstein-Barr*, *Parvovirus humano B19*, *Coxsackie B*, *virus HIV*, o bacterias como la *Borrelia burgdorferi*(39,40).

El mecanismo exacto por el cual las infecciones estarían involucradas en el desarrollo de la FM es desconocido, se postula que las células gliales podrían expresar receptores para ciertas bacterias o virus y liberar ciertas citoquinas inflamatorias tras el contacto(41,42).

La vacunación ha sido relacionada con la FM, en especial la vacuna contra la rubeola, aunque actualmente no existe evidencia científica suficiente que confirme esta asociación. (43,44).

Así mismo existen descripciones de ciertos factores físicos desencadenantes como son: el síndrome del latigazo cervical, una intervención quirúrgica de raquis o un politraumatismo(40,45). A pesar de lo descrito, debemos recordar que según un estudio menos de 25% de los pacientes presenta un factor desencadenante de la FM(46).

### **1.5.3. Factores sociales. La teoría biopsicosocial.**

En la teoría biopsicosocial, la salud-enfermedad se considera un proceso integral, donde el cuerpo y la mente son inseparables(47). El modelo biopsicosocial intenta integrar los factores biológicos, psicológicos, sociales y culturales, considerando que cada uno de ellos son

esenciales en la aparición, mantenimiento y exacerbación del dolor(48). El dolor crónico y sus distintas manifestaciones se explican como la interacción entre los cambios fisiopatológicos, las características psicológicas, los factores sociales y culturales que afectan a la percepción y a la respuesta del paciente ante esa situación de estrés(48).

## **1.6. Trastornos asociados a la fibromialgia**

### **1.6.1. Trastorno en el sistema nervioso autónomo (SNA)**

El SNA es el encargado de inervar a las vísceras, músculos y glándulas del cuerpo, se considera que es independiente, aunque en ocasiones puede estar influenciado por el SNC. Se divide en sistema simpático y parasimpático, ambos sistemas pueden verse perturbados en el organismo en respuesta a diversos estímulos. Cuando el SNA se altera y afecta negativamente al organismo se presenta la disautonomía (DisA). Se cree que la DisA es el resultante de la modificación en las respuestas fisiológicas necesarias para un manejo efectivo del estrés. Algunos la describen como un “fallo del sistema regulador del cuerpo que intenta sin éxito adaptarse a los estilos de vida estresantes”(49,50).

La afectación del SNA se ha descrito desde 1988, cuando pacientes afectas de FM presentaron una mejoría en el dolor y en los *puntos gatillo* y *puntos dolorosos* tras el bloqueo del ganglio estrellado(51). Posteriormente varios trabajos han centrado la atención en estimar la asociación entre la DisA y la FM, en la mayoría de ellos se apunta que existe un estado hiperadrenérgico constante en reposo y una hipoactividad tras la respuesta a estímulos estresantes, en pacientes con FM(49,52,53). Las alteraciones en el SNA se manifiestan en ocasiones, por la disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca que, a su vez, puede contribuir a los trastornos del sueño y a la fatiga(52).

### **1.6.2. Trastornos psiquiátricos**

Se ha descrito una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos en las pacientes afectas de FM, en comparación con la población general(54). Incluso en los estudios en los que se reporta una prevalencia baja de depresión en pacientes afectas de FM, esta prevalencia supera al de la población general que se encuentra aproximadamente por debajo del 5%(55) La depresión y la ansiedad se encuentran entre las comorbilidades más comunes de la FM, con tasas de prevalencia de depresión que oscilan entre el 20 y el 80% y de ansiedad entre el 13 y el 63,8%(56). La variabilidad en las prevalencias descritas podría deberse a la heterogeneidad

de los estudios y las diferentes metodologías diagnósticas. Un artículo destaca que la prevalencia del trastorno depresivo mayor (TDM) es casi el doble cuando se analiza mediante encuestas auto aplicadas(57).

Según un meta análisis realizado por Loge-Hagen et al(57), un cuarto de todos los pacientes con FM presentan TDM, y más de la mitad la han padecido en algún momento de sus vidas. Un estudio realizado en pacientes afectas de FM y sus familiares concluye que existe una OR de TDM: 2,7 (IC 95%= 1,2 a 6,0;  $p=0,013$ ) y una OR de trastorno ansioso (TAn): 6,7 (IC 95%=2,3 a 20;  $p< 0,001$ )(58).

Dentro de los trastornos neuróticos, las crisis de pánico son las más frecuentemente relacionadas con la FM. A su vez, estas situaciones se encuentran con otras comorbilidades psiquiátricas como la depresión(59).

La elevada prevalencia de depresión en pacientes afectas de FM ha llevado a considerar que ambas podrían presentar mecanismos fisiopatológicos comunes. Además, existe evidencia científica considerable que sugiere que tanto los factores genéticos como los ambientales predisponen a los individuos a desarrollar FM y/o depresión(60). Se ha demostrado que pacientes con depresión, al igual que en la FM, presentan alteraciones en los genes implicados en la función de la serotonina, las catecolaminas, las monoaminas y el glutamato, entre otros(61–63).

Otra hipótesis sugiere que tanto la depresión y como la FM presentan cambios neuroplásticos en las vías del dolor y a nivel del SNC, teniendo esto en cuenta, ambas pueden desarrollarse tras procesos fallidos de adaptación de las vías de dolor y/o presentarse como resultado de interacciones complejas entre vulnerabilidades genéticas y factores ambientales(64,65). Tras el tratamiento con antidepresivos en pacientes con FM, se ha observado mejoría tanto del dolor como de la depresión.(66).

El mecanismo exacto que explicaría la asociación entre la depresión y la FM aún no está dilucidada, pero la relación entre ambas está clara y plasmada en los nuevos criterios diagnósticos de la FM que comentaremos más adelante.

## **1.7. Composición corporal**

El análisis de la composición corporal mediante la balanza de bioimpedancia eléctrica (BIA) constituye una parte fundamental en la valoración del estado nutricional de un individuo, a

pesar de que no existe un *gold standard*, la BIA ha resultado ser un método preciso para determinar el volumen de los fluidos corporales y la masa libre de grasa (MLG) en pacientes estables y en sujetos sanos. Entre sus ventajas destaca su bajo precio, fácil transporte, inocuidad y la sencillez en su manejo(67–69).

Varios trabajos han demostrado que la obesidad, es decir con un IMC mayor a 30, está relacionado con el desarrollo de FM, incluso asociado a un peor pronóstico con mayor severidad de los síntomas de la FM(70–72). En el estudio de MB. Yunus et al, (70) se concluye que la prevalencia de sobrepeso-obesidad entre las mujeres con FM fue superior al de la población normal (61% vs 38%, respectivamente).

A nuestro conocimiento solo dos estudios analizaron previamente la composición corporal total en pacientes con FM mediante la BIA(73,74). El primer trabajo fue realizado en Catalunya e incluyó a 103 pacientes afectas de FM de la región en las que se analizó la composición corporal mediante BIA. Reportaron una media en IMC de 27,06 (DE± 4,75) kg/m<sup>2</sup>, media del porcentaje de MG: 35,10 (DE± 7,28) % (n=67) y masa libre de grasa (MLG): 43,74 (DE± 4,30) kg (n=67). Este estudio encontró que el IMC se correlacionó de forma negativa con las subescalas del SF-36, en especial con el rol emocional ( $p<0.01$ ), mientras que la MG presentó una correlación negativa mayor con el componente del SF-36 que analiza el dolor corporal. Al mismo tiempo demostraron que la MLG se correlacionó de forma negativa con todos los componentes del SF-36 en especial con el rol emocional, vitalidad y rol físico(73).

El segundo estudio también español que fue realizado por V. Aparicio et al(74), en 102 pacientes afectas de FM de la región de Andalucía, en las que evaluaron la composición corporal mediante y encontraron que la obesidad es una condición prevalente entre las FM superior a la población española, aunque según refieren “al comparar el IMC ajustados por edad, esta diferencia no es significativa”. Las pacientes de este estudio presentaron un IMC medio de  $28,6 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup>, con una media de porcentaje graso de  $38,6 \pm 7,6\%$  y  $23,4 \pm 3$  kg de masa muscular (MM)(74).

Distintos estudios que estratificaron a las pacientes FM según el IMC, concluyen que pacientes con sobrepeso y obesidad, presentan peores puntuaciones en las escalas FIQ y SF-36, presentando mayor severidad de la FM(75–77).

## 1.8. Metabolismo óseo

Tal y como hemos comentado, la FM se asocia frecuentemente a factores que favorecen las alteraciones en el metabolismo óseo como son: depresión, sedentarismo y, tal vez, menor exposición solar. Todas estas circunstancias hacen pensar que la osteoporosis (OP) puede ser más frecuente en pacientes con FM, comparadas con el resto de la población(78,79). Así mismo, algunos fármacos comúnmente utilizados en el tratamiento crónico de la FM pueden predisponer a OP(80).

Existen algunos trabajos que demuestran una alteración a nivel del metabolismo óseo, pero no en la DMO como el de T. Appelboom et al., comparar pacientes FM y controles sanos y a pesar de no encontrar diferencias en la densidad mineral ósea (DMO), encuentra un aumento del remodelado óseo, medido con marcadores séricos y urinarios(81). En 1993, otro trabajo con una muestra de 12 mujeres pre menopáusicas con FM y controles sanos, tampoco detecta diferencias en la DMO de la CL, ni DMO del CF, mientras que sí descubren diferencias en la excreción urinaria de hidroxiprolina y calcio, que fue significativamente mayor en pacientes con FM ( $p<0,01$ )(82).

Sin embargo, otros trabajos sí demuestran la existencia de una asociación entre DMO baja y FM. En 1999, se publica un estudio que valora a 24 pacientes de FM, y encuentran que presentan menor DMO en CL en todas las pacientes, respecto al grupo control, mientras que las diferencias a nivel de la DMO de cadera solo se aprecian en mayores de 50 años(83). Otro trabajo a favor de esta asociación, fue realizado con un mayor número de pacientes (50 FM vs 40 controles) y reporta un 8% de OP en el grupo FM frente al 0% en el grupo control, mientras que la osteopenia se encontró en el grupo de FM en un 32% frente al 17% en el grupo control. Este trabajo reporta una menor DMO en CL en pacientes con FM respecto al grupo control ( $p<0,05$ )(84).

Varios trabajos sugieren que, en pacientes con FM, la DMO está en relación inversa con la intensidad de síntomas depresivos, medidos por cuestionario de Beck(85), y que en algunas incluso presentan una correlación negativa con el cuestionario FIQ y la escala EVA del dolor(86).

Por el contrario existe un estudio más reciente, realizado por Mateos et al(87), que no apoya esta relación e incluso sugiere que no existe ningún tipo de asociación entre FM y OP, o que “la asociación es meramente circunstancial, que puede o no estar presente dependiendo del



tipo de estilo de vida de cada paciente”. Específicamente, el estudio que llegó a dicha conclusión, valoró la DMO de 205 mujeres con FM y 205 controles sanos, y a pesar de que no reportaron la prevalencia de OP, se describe el uso de bifosfonatos tanto en el grupo FM como en el control. Destacaron que las pacientes con FM presentaron mayor factor de riesgo de padecer OP(87). Otros trabajos que emplearon el ultrasonido del calcáneo como método para evaluar la presencia o no de OP en pacientes con FM, proporcionaron resultados que son contradictorios<sup>79,80</sup>. Dos meta-análisis recientes que analizaron la relación entre la MO y la FM, concluyeron que existe evidencia científica suficiente que sugiere que pacientes con FM presentan menor DMO comparado con la población sana(78,79). Aunque actualmente, no existe un consenso único y válido sobre si la FM *per se* es un factor de riesgo independiente para la OP.

### **1.9. Calcifediol**

Se cree que la vitamina D posee un papel etiológico o en el mantenimiento del dolor crónico en la FM(88,89) y probablemente existen complejos mecanismos a nivel de sistema nervioso periférico y SNC que puedan explicar dicha relación. De hecho, en relación al SNC, se ha demostrado la presencia de receptores de la vitamina D (VDR) y alfa-1 hidroxilasa, así como la presencia de la proteína de unión de la vitamina D (VDBP) en neuronas y células gliales del hipotálamo, de manera más importante(90). Se supone que la vitamina D funcionaría como moduladora de los neurotransmisores como el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y el N-metil D-aspartato (NMDA), así como la acetilcolina, serotonina y dopamina, que a su vez han sido relacionados con la FM(91). Por otro lado, a nivel de las vías inflamatorias, también se relaciona a la vitamina D con el desarrollo y la persistencia del dolor crónico(92).

Si nos centramos en el déficit de vitamina D o de calcifediol, es decir en la hipovitaminosis D (Hipo-D), Ming-Yen Hsiao et al., mediante un meta-análisis concluyen que la Hipo-D está asociada a pacientes con dolor crónico generalizado, y refiere que la relación es aún más fuerte al analizar niveles que llegan a déficit de calcifediol (8 a 10ng/ml)(93). El déficit de calcifediol se ha relacionado además con niveles bajos de actividad física(94) y con la presencia de depresión(95,96). Incluso existen varias revisiones que en sus conclusiones confirman que pacientes con depresión presentan niveles bajos de calcifediol(97,98). Aún no está claro el mecanismo por el cual la vitamina D está relacionada con la depresión, aunque se cree que un desequilibrio entre las neuronas excitadoras e inhibitorias podría contribuir a la

aparición de la alteración del estado de ánimo. Se cree que, a nivel intracelular, un aumento en la concentración de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dentro de las neuronas inhibitorias favorece la depresión y que la vitamina D actúa reduciendo los niveles aumentados de  $\text{Ca}^{2+}$  en las neuronas inhibitorias, lo que explicaría su efecto en la reducción de la depresión(99).

Si nos volvemos a centrar en la relación entre la vitamina D y el dolor crónico, varios trabajos han demostrado que existe una elevada prevalencia de Hipo-D en pacientes afectas de FM, y en algunos sugieren que es superior a la población general(100–103). A pesar de ello, no se ha aclarado si es una asociación intrínseca de la FM, o casual, dado que no se correlaciona con otros factores como el impacto de la enfermedad, evaluado mediante el FIQ, o la intensidad subjetiva del dolor, evaluada con la EVA(101). Se cree que esta mayor prevalencia de Hipo-D en la FM podría estar sesgada por variables de confusión, no tenidas en consideración, como la inactividad física, la obesidad o la depresión(102). También se ha asociado la Hipo-D a un mayor riesgo de caídas en estas pacientes(103).

Después de la acumulación de evidencias sobre este tema, Straube et al., llevó a cabo un análisis crítico sobre los estudios observacionales que exploró los niveles de calcifediol en pacientes con y sin dolor musculoesquelético crónico y concluyó que “a pesar de la seductora atracción que sugiere que existe un vínculo, hay poca evidencia de alta calidad metodológica que pueda llevar a realizar conclusiones válidas”(104).

A parte de los niveles séricos de calcifediol, también se contemplan estudios sobre la suplementación de vitamina D en pacientes afectas de FM. Aunque existen pocos trabajos sobre este procedimiento y su efecto sobre pacientes afectas de FM, encontramos dos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en pacientes afectas de FM. Ambos estudios concluyen que existe una mejoría principalmente en los niveles de dolor y funcionalidad en los pacientes que han tomado suplementación(105,106). Pese a estos resultados, un reciente meta-análisis sugiere que no hay evidencia clínica de calidad suficiente que confirme que la suplementación con vitamina D sea efectiva o superior a placebo(107).

Por otro lado, y en relación a la DMO, además de las asociaciones encontradas en pacientes con FM, se ha demostrado una correlación positiva y significativa entre el nivel sérico de calcifediol y la DMO en la columna lumbar(108). Tras la exhaustiva revisión de estudios clínicos y meta-análisis, la relación entre los niveles de calcifediol y la FM continúa siendo un tema confuso donde es necesaria más investigación.

## 1.10. Diagnóstico

No existen pruebas objetivas diagnósticas que confirmen la presencia de FM, por lo que su diagnóstico se basa en la sintomatología y en los criterios clasificatorios, que son una herramienta válida para el diagnóstico de la FM, sin reemplazar la valoración clínica e individualizada que realiza el médico.

A lo largo de estos años los criterios clasificatorios del ACR han ido cambiando para intentar facilitar el diagnóstico de la FM y diferenciarla de otras patologías.

En 1990, el *American College of Rheumatology* (ACR) desarrolló los primeros criterios de clasificación de la FM. Se señalaron dos criterios diagnósticos(16) (ver Tabla 1): 1) historia de dolor crónico difuso, de más de tres meses de duración, que afecta como mínimo a tres de los cuatro cuadrantes del cuerpo, así como presencia de dolor en el esqueleto axial; 2) dolor a la presión en al menos 11 de los 18 puntos definidos, de manera bilateral. Asimismo, no se hacen exclusiones en relación a los hallazgos radiológicos ni de laboratorio encontrados de manera concomitante.

TABLA 1

*Criterios clasificatorios de FM del colegio americano de reumatología del 1990.*

1. Historia de dolor crónico difuso de más de tres meses de duración que afecta como mínimo, tres de los cuatro cuadrantes del cuerpo (hemicuerpo derecho e izquierdo por encima y debajo de la cintura). Además, se referirá dolor en el esqueleto axial ( columna cervical, dorsal, lumbar, y pared torácica anterior)
2. Dolor a la presión en al menos 11 de los 18 puntos definidos (en ambos lados: occipucio, cervical bajo trapecio, supraespinoso, segunda costilla, epicóndilo, glúteo, trocánter mayor y rodillas). La palpación digital se debe realizar con una fuerza aproximada de 4kg.

\*Se considera positivo si cumplen ambos criterios

A lo largo de los últimos 20 años, se han descrito una serie de discrepancias en referencia a los criterios clasificatorios de FM, como la dificultad para el recuento de los *puntos dolorosos*, procedimiento que no suele ser habitual durante la visita médica y que se realiza de forma incorrecta. Teniendo en cuenta estas necesidades de mejora, el ACR acordó, en el 2010, unos criterios preliminares de diagnóstico de FM no basados en los *puntos dolorosos*(109). En los nuevos criterios (Tabla 2), los síntomas cognitivos y la gravedad de los síntomas somáticos, como fatiga, sueño, adquieren igual importancia, así como la existencia de amplificación de las zonas dolorosas. Se elimina la palpación de los *puntos dolorosos* o sensibles y los pacientes se evalúan mediante la escala de extensión del dolor,

“*Widespread Pain Index*” (WPI), que divide el cuerpo en 19 regiones y determina cuántas de ellas son dolorosas, sumando un punto por cada área dolorosa (puntuación de 0 a 19). Además, se usa una escala de gravedad de los síntomas (*Symptom Severity Score*, SSS), que valora la intensidad de la fatiga, el sueño no reparador y los síntomas cognitivos y somáticos, de manera que a cada uno de los síntomas se le asigna una puntuación de 0 a 3. Estos criterios diagnostican correctamente el 82,6% de los casos, comparado con el 84,1% de los criterios del 1990, considerados como el patrón oro para el diagnóstico de FM.

TABLA 2

*Criterios clasificatorios de FM del colegio americano de reumatología del 2010.*

Un paciente cumple criterios para FM si están presentes las tres condiciones:

1.  $WPI^* \geq 7$  y  $SSS^{**} \geq 5$ , o bien, WPI entre 3 y 6 y  $SSS \geq 9$
2. Los síntomas han estado presentes, en un nivel similar, durante los últimos 3 meses.
3. El enfermo no tiene otra patología que pueda explicar el dolor.

\*Índice de dolor generalizado (WPI): tenga en cuenta el número de áreas en las que el paciente ha tenido dolor durante la última semana. ¿En cuántas áreas ha tenido dolor el paciente?

El puntaje estará entre 0 y 19. Zonas: hombro derecho, hombro izquierdo, antebrazo derecho, antebrazo izquierdo, brazo derecho, brazo izquierdo, cadera derecha, cadera izquierda, muslo derecho, pierna derecha, muslo izquierdo, pierna izquierda, mandíbula derecha, mandíbula izquierda, tórax, abdomen, cuello, parte superior de la espalda, parte inferior de la espalda. \*\*Con respecto a los síntomas somáticos en general el médico debe considerar si se encuentran presentes y puntuar: 0 sin síntomas; 1 pocos síntomas; 2 un número moderado de síntomas; 3 una gran cantidad de síntomas. Se consideran síntomas somáticos: el dolor muscular, síndrome del intestino irritable, fatiga / cansancio, problemas para pensar o recordar, debilidad muscular, dolor de cabeza, dolor / calambres en el abdomen, entumecimiento / hormigueo, mareos, insomnio, depresión, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, náuseas, nerviosismo, dolor en el pecho, visión borrosa, fiebre, diarrea, boca seca, picazón, sibilancias, el fenómeno de Raynaud, ronchas / habones, zumbido en los oídos, vómitos, acidez estomacal, úlceras orales, pérdida o cambio en el sabor, convulsiones, sequedad en los ojos, falta de aliento, pérdida de apetito, erupción cutánea, sensibilidad al sol, audición dificultades, moretones con facilidad, pérdida de cabello, micción frecuente, micción dolorosa y espasmos en la vejiga. El puntaje de la escala SSS es la suma de la gravedad de los 3 síntomas (fatiga, despertar no reparado, síntomas cognitivos) más el grado o severidad de los síntomas somáticos en general.

Estos criterios del 2010, sufren otra modificación en 2011 (Tabla 3), en la que eliminan la necesidad de evaluación de síntomas somáticos por un profesional entrenado y se restringe su uso a la investigación(110).

TABLA 3

*Criterios clasificatorios de FM del colegio americano de reumatología del 2010 modificados*

Un paciente cumple criterios FM para fibromialgia si están presentes las tres condiciones:

1.  $WPI^* \geq 7$  y  $SSS^{**} \geq 5$ , o bien, WPI entre 3 y 6 y  $SSS \geq 9$
2. Los síntomas han estado presentes, en un nivel similar, durante los últimos 3 meses.
3. El enfermo no tiene otra patología que pueda explicar el dolor.

\* Índice de dolor generalizado (WPI): tenga en cuenta el número de áreas en las que el paciente ha tenido dolor durante la última semana. ¿En cuántas áreas ha tenido dolor el paciente? El puntaje estará entre 0 y 19. Zonas: hombro derecho, hombro izquierdo, antebrazo derecho, antebrazo izquierdo, brazo derecho, brazo izquierdo, cadera derecha, cadera izquierda, muslo derecho, pierna derecha, muslo izquierdo, pierna izquierda, mandíbula derecha, mandíbula izquierda, tórax, abdomen, cuello, parte superior de la espalda, parte inferior de la espalda. \*\* Puntuación Severidad Sintoma(SSS): Considerar fatiga; sueño no reparador; síntomas cognitivos. Para cada uno de estos 3 síntomas, indique el nivel de gravedad durante la semana pasada utilizando la siguiente escala: 0 = Sin problema; 1 = Problemas leves; generalmente leve o intermitente; 2 = moderado; problemas considerables; a menudo presente y / o en un nivel moderado; 3 = Grave: problemas generalizados, continuos, que perturban la vida. Más la presencia o no, de los siguientes síntomas en los últimos 6 meses: dolor de cabeza, dolor/calambres en el abdomen, depresión. (0-3). Puntuación total 0-12

En el 2016, se vuelven a reunir para una revaloración de los criterios 2010/2011, esta revisión ajusta los criterios del médico y criterios del paciente (Tabla 4). Además, añade “el dolor generalizado” para evitar la clasificación errónea de los trastornos de dolor regionales, dentro de la FM (como trastorno crónico de la articulación temporomandibular y el síndrome de dolor pélvico crónico). Se elimina la recomendación previamente confusa sobre las exclusiones de diagnóstico. Se añade la escala de severidad de la FM, y se aclara que el diagnóstico de FM no excluye la presencia de otras enfermedades clínicamente importantes(111).

TABLA 4

*Criterios clasificatorios de FM del colegio americano de reumatología del 2016.*

Un paciente cumple criterios FM 2016 para fibromialgia si están presentes las siguientes condiciones:

1.  $WPI^* \geq 7$  y  $SSS \geq 5$ , o bien,  $WPI^* 4-6$  y  $SSS \geq 9$
2. Presencia de dolor generalizado, definido por dolor en 4 de las 5 regiones. La mandíbula, el pecho y el dolor abdominal no están incluidos en esta definición generalizada del dolor.
3. Los síntomas de dolor generalizado han estado presentes durante los últimos 3 meses.
4. El diagnóstico de FM es válido independientemente de otros diagnósticos. Escala de severidad de la FM (FS, Fibromyalgia Severity Scale): sumatoria  $WPI + SSS$  La presencia de FM no excluye otras patologías.

\*Índice de dolor generalizado (WPI): tenga en cuenta el número de áreas en las que el paciente ha tenido dolor durante la última semana. El puntaje estará entre 0 y 19. Zonas 1 (superior izquierdo): mandíbula izquierda, hombro izquierdo, antebrazo izquierdo, brazo izquierdo. Zona 2 (superior derecha): mandíbula derecha, hombro derecho, antebrazo derecho, brazo derecho. Zona 3 (inferior izquierda): cadera izquierda, muslo izquierdo, pierna izquierda. Zona 4 (inferior derecha): cadera derecha, muslo derecho, pierna derecha. Zona 5 (axial): cuello, tórax, abdomen, parte superior de la espalda, parte inferior de la espalda. \*\* Puntuación Severidad Sintoma(SSS): considerar fatiga; sueño no reparador; síntomas cognitivos. Para cada uno de estos 3 síntomas, indique el nivel de gravedad durante la semana pasada utilizando la siguiente escala: 0 = Sin problema; 1 = Problemas leves; generalmente leve o intermitente; 2 = moderado; problemas considerables; a menudo presente y / o en un nivel moderado; 3 = Grave: problemas generalizados, continuos, que perturban la vida. Más la presencia o no, de los siguientes síntomas en los últimos 6 meses: dolor de cabeza, dolor/calambres en el abdomen, depresión. (0-3). Puntuación total 0-12

En principio, estos nuevos criterios fueron creados como una herramienta complementaria y para la investigación. Así pues, la versión de auto informe es válida para su uso en estudios científicos y el criterio del médico es válido para el diagnóstico individual del paciente. Estos

cambios sugieren que los criterios no funcionan tanto como diagnóstico y si como criterios de clasificación.

### **1.11. Diagnóstico diferencial**

Es necesario diferenciar a la FM de otras patologías cuyos síntomas se asemejan a los existentes en esta enfermedad, y que a la vez pueden coexistir con la FM. Entre ellas están los trastornos psiquiátricos y del sueño, así como los síndromes funcionales somáticos (SII, migraña, síndrome de fatiga crónica), ya que varios estudios han demostrado que entre un 30 y un 70% de los pacientes afectados de FM cumplen criterios diagnósticos de síndrome de fatiga crónica y de SII(112). Se ha comprobado que entre el 10 y el 30% de los pacientes con enfermedades reumatológicas cumplen también criterios para FM. Por este motivo, deben solicitarse determinadas pruebas complementarias cuando se sospeche la presencia de otra enfermedad que pueda asemejarse a FM o bien que coexista con ella.

La FM es una enfermedad heterogénea en la que existen diferentes subgrupos de pacientes por lo que se han realizado varios intentos de caracterización de dichos subgrupos según severidad de la enfermedad, umbrales de dolor a la presión y características psicológicas, principalmente. Sin embargo, no se ha llegado a ninguna conclusión clara.

A consecuencia de todo lo comentado hasta ahora sobre la FM, se considera una enfermedad muy compleja y es un reto clínico tanto en el establecimiento de un diagnóstico, así como en el tratamiento adecuado del paciente.

## **CAPÍTULO 2: SÍNDROME DE HIPERLAXITUD ARTICULAR**

### **2.1 Definición**

La Hiperlaxitud Articular (HA) es la presencia de una mayor amplitud del movimiento pasivo y/o activo de una articulación o un grupo de ellas, más allá de los límites aceptados como normales en la población general. En el caso que se presente en 5 articulaciones, o menos, se trata de HA localizada (HAL) y si se superan las 5 articulaciones nos referimos a HA generalizada (HAG). Además, la HA puede acompañarse de diversas manifestaciones clínicas tanto articulares como extra-articulares y es entonces cuando se conforma el síndrome de hiperlaxitud articular (SHA)(113).

Algunos de los signos extra-articulares más frecuentes son los siguientes: el dolor crónico, el hábito marfanoide, la aracnodactilia, la piel anormal con hiperextensibilidad, la piel delgada, o cicatrices papiráceas y signos de fragilidad capilar. Los signos oculares más comunes en el SHA son: los párpados caídos y la miopía. Además encontramos: la presencia de venas varicosas, las hernias y los prolapsos uterino y/o rectal(114).

Existen síndromes bien definidos en los que la HAG está presente. Un ejemplo de ellos, son los síndromes de Ehlers-Danlos (SED) que forman parte de un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios del tejido conectivo (THTC)(114). Dentro de la amplia clasificación de SED, existe un subgrupo de pacientes que comparten las mismas características clínicas con el SHA, y que también carecen de un perfil genético específico, este subgrupo ha sido denominado síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvil (SEDh). A pesar de las diferencias en los criterios diagnósticos, las similitudes entre las condiciones han creado la idea de que ambos, SHA y SEDh, pueden constituir la misma entidad patológica. De hecho, en 2017 tras la publicación de los nuevos criterios del SED, posterior a la realización de la presente tesis, el consenso de expertos en SED ha considerado oportuno unificar ambos síndromes bajo el nombre de SEDh.

### **2.2 Historia**

Las primeras descripciones del concepto de HA hacen alusión a la afectación cutánea describiendo a pacientes que consideraban presentaban una “piel demasiado elástica”. En 1657, fue presentado en la Academia de Leyden en Ámsterdam a G. Albes, un español que era capaz de llevar la piel de la región pectoral izquierda hasta la oreja izquierda(115). En

1897, en el libro de “anomalías y curiosidades en medicina” se describió a un paciente con similares características y fue presentado como “Elastic Skin Man”, poco a poco se le suman otras descripciones similares en las que se añadió la característica de la movilidad anormal de las articulaciones, lo que posteriormente desembocó en la creación del término de laxitud articular o articulaciones hipermóviles(116).

En 1891, el dermatólogo ruso A. Tschernogobow presentó dos pacientes con luxaciones repetitivas, nódulos cutáneos, piel frágil e hiperextensible, y atribuyó estas lesiones a una alteración del tejido conectivo(117). La primera descripción completa la realizó E.L. Ehlers, en 1900, quien presentó a la Sociedad Danesa de Dermatología, un caso titulado “cutis laxa, tendencia a hemorragias de la piel, laxitud de varias articulaciones (caso para diagnóstico)”. Además de las dos principales características (HA y Hiperextensibilidad cutánea) describió otras manifestaciones como la hemorragia, fragilidad cutánea, luxaciones y disautonomía(118). En 1908, H.A. Danlos, físico y dermatólogo francés, presentó a la Sociedad Francesa de Dermatología un caso de “cutis laxa con tumores por contusiones crónicas en codos y rodillas” destacando la delgadez de la piel(119). A. Miget en 1933, reunió por primera vez el epónimo de “Ehlers y Danlos” siguiendo la propuesta realizada por E. Schulmann y G. Lévy-Coblentz, un año antes, de dar este nombre compuesto a esta nueva enfermedad(120). Sin embargo, no fue hasta 1936 cuando F. Parkes-Weber sugirió el nombre de Síndrome de Ehlers-Danlos (SED), en honor a los dos profesionales mencionados anteriormente(121,122).

El componente genético del SED se empezó a estudiar en 1949, cuando S. Johnson y H. Falls demostraron el carácter autosómico hereditario dominante del síndrome(123). En 1955, L. Jansen reveló que las fibras de colágeno se encontraban entrelazadas de forma más laxa en la piel de estas personas(124). En 1966, Mc. Kusick la incluyó como un nuevo desorden hereditario del tejido conectivo, entre las que se encontraban el Síndrome de Marfan y la osteogénesis imperfecta(125). A. Barabas, en 1967, propuso la primera clasificación del SED diferenciando tres tipos: el clásico, la varicosa y la arterial(126).

Posteriormente, el genetista inglés, P. Beighton publicó una serie de artículos tras una importante investigación en 100 individuos con SED. Al igual que Barabas confirmó los tres subtipos de SED y además incluyó dos subtipos más. En esta clasificación la forma *Gravis* que representó al primer grupo incluía individuos con hiperextensibilidad y fragilidad de la piel, con cicatrización anormal, equimosis, y HA sorprendente. El segundo grupo era similar,



pero los hallazgos en la piel eran menos dramáticos, la forma *Mitis*. El tercer tipo fue una forma en la que los hallazgos articulares destacaron de forma sorprendente, al punto de la casi exclusión de los cambios en la piel. El cuarto tipo, el grupo Sack-Barabas, se destacaba por una fragilidad vascular severa con riesgo de rupturas arteriales e intestinales. Finalmente, el quinto grupo se caracterizaba por HA y hemorragias intramusculares, en los que se encontraba una alteración a nivel del cromosoma X(127).

A finales de los años 90, expertos clínicos y genetistas se reunieron en la ciudad francesa de Villefranche, crearon un nuevo conjunto de criterios clínicos y bioquímicos para el diagnóstico del SED. Acordaron seis tipos principales de SED que pueden reconocerse mediante criterios diagnósticos específicos(128). Como se presenta en la siguiente tabla.

TABLA 5 <i>Clasificación del SED 1997*</i>	
<b>SED</b>	Previamente
<b>Tipo clásico</b>	Gravis (SED I), Mitis (SEDII)
<b>Tipo hipermóvil</b>	Hipermóvil (SED III)
<b>Tipo vascular</b>	Arterial (SED IV)
<b>Tipo cifoescoliótico</b>	Ocular-Escoliótico (SED VI)
<b>Tipo artrocalasia</b>	Artrocalasia múltiple congénita (SED VII A y B)
<b>Tipo dermatosparaxis</b>	Dermatosparaxis (SED VII C)
<b>Otras formas</b>	EDS enlazado a X (SED tipo V) Periodontitis tipo (SED tipo VIII) SED deficiente en fibronectina (EDS tipo X) Síndrome de hiper movilidad familiar (SED tipo XI) SED progresivo Formas no especificadas
*Beighton P, Depaepe A, Steinmann B, Tsiouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised no-sology, Villefranche, 1977. Am J Med Gen 1998; 77: 31-7	

Tal y como hemos visto, este síndrome engloba una amplia diversidad clínica, por lo que actualmente varios grupos continúan los trabajos de investigación para aportar nuevas evidencias. Se centran sobre todo, en la implicación de factores genéticos y de la fisiopatología, en especial para las formas más controvertidas como es el SED tipo Hiperlaxitud (tipo III) en el que, a diferencia de los demás tipos de SED, todavía no se conoce el componente genético específico.

## 2.3 Epidemiología

La prevalencia de la HA está influenciada por la edad, el sexo y la etnia. Se ha observado que disminuye con la edad, es 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres y está descrita

más frecuentemente en Asia y África. En población joven se presenta entre el 5 y el 57% en mujeres y del 2 al 35% en varones, mientras que en la población general se estima una prevalencia de entre el 10 y el 20%(129,130).

Pese a los diferentes estudios epidemiológicos del SHA, no se ha determinado claramente la prevalencia, especialmente por la ausencia de investigaciones metodológicamente bien diseñadas y de buena calidad.

Se estima que un 10% de personas con HA desarrollará síntomas, en algún momento de su vida, por lo que la prevalencia de SHA en la población general se encontraría entre el 0,75 y el 2%(131) y en algunos estudios se habla de hasta un 5% en mujeres(132). Sin embargo, estas tasas de incidencia pueden estar subestimadas debido a la falta de conciencia general de signos y síntomas.

## **2.4 Fisiopatología**

El SED, siguiendo los criterios clasificatorios clásicos, es una enfermedad del colágeno, es decir que está implicado en el entrelazamiento de todos los tejidos conjuntivos del cuerpo. Este tejido conectivo juega un papel importante en la resistencia de los tejidos y el soporte de todos los centros de regulación consciente, automática y vegetativa.

Los mecanismos fisiopatológicos asociados al SED incluyen los genéticos, disfunción del SNA, aumento de los mecanismos exteroceptivos e interoceptivos y disminución de la propiocepción. Concretamente, la propiocepción nos informa de lo que ocurre en nuestro organismo y sobre su relación con el medio ambiente. Este tipo de percepción, se considera muy importante para estas pacientes en las que el dolor se puede presentar de forma aguda, por micro traumas, en los que están involucrados de forma directa las articulaciones, tendones o músculos(130–132). En etapas más avanzadas la sensibilización central podría contribuir en el dolor crónico de las pacientes con SHA(133).

## **2.5 Componente genético**

La herencia de los diferentes tipos de SHA no es igual para todos, sino que depende de los genes afectados. Los síndromes de Ehlers-Danlos son causados por mutaciones en varios genes (ADAMTS2, COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL5A1, COL5A2, PLOD1 y TNXB) los cuales son diferentes y específicos para cada subtipo. Todos ellos codifican información

sobre la estructura, producción o transformación del colágeno o bien, sobre proteínas relacionadas con el colágeno. En algunos casos, como es el caso del SEDh el defecto genético concreto aún no se conoce(114,134)

## **2.6 Trastornos asociados**

### **2.6.1 Dolor**

Los pacientes con SHA se pueden presentar con una variedad de síntomas musculoesqueléticos que involucran a la columna, articulaciones periféricas, músculos, ligamentos, tendones y hueso, a simple vista muy similar a otros pacientes reumatológicos(133).

El dolor puede ser localizado en una o varias articulaciones de forma aguda o presentarse como dolor crónico generalizado (en muchas ocasiones se puede diagnosticar de FM). Se acompaña de luxaciones e inestabilidad articular. Los puntos comunes de luxaciones se describen en la base del pulgar, el hombro, la rótula y los tobillos(133).

Existen varios trabajos que resaltan la prevalencia elevada de dolor crónico en pacientes afectas de HA(129,135). Así mismo se ha demostrado que la presencia de HA en adolescentes es un factor de riesgo para el desarrollo de dolor musculoesquelético en ocasiones invalidantes(136). Un estudio realizado mediante cuestionarios autoaplicados y encuestas en 466 pacientes afectas de SEDh, refleja que las pacientes pueden experimentar una amplia gama de síntomas acompañados por dolor severo que ocasiona una importante discapacidad (137).

### **2.6.2 Afectación cutánea**

La hiperextensibilidad cutánea es otro hallazgo clínico que caracteriza a este síndrome. Se mide en el dorso de la mano, un lugar no expuesto a cicatrices ni a fuerzas mecánicas, pinchando la piel con el primer y segundo dedo hasta encontrar resistencia. Una extensión de más de 1,5 centímetros se considera positivo(138). Así mismo, a nivel cutáneo podemos encontrar estrías en sitios inusuales(137). La piel en estas pacientes difiere de la normal y estas diferencias son importantes para establecer un diagnóstico adecuado. Las diferencias se observan en la textura de la piel que es suave, aterciopelada, incluso semitransparente en la que se visualiza más fácilmente los hematomas y presenta dificultad en la cicatrización. Estas lesiones son mucho menos severas en el subtipo hipermóvil que en otros tipos de SED(114).

### **2.6.3 Aracnodactilia**

Es la característica de tener los dedos más largos, delgados y curvados (como las patas de una araña) y se define cuando uno o más de los siguientes criterios están presentes: 1) signo del pulgar positivo (signo de Steinberg) en ambos lados, es decir, cuando toda la falange distal del pulgar aducido se extiende más allá del borde cubital de la palma con o sin la asistencia del paciente o examinador para lograr máxima aducción; 2) signo de la muñeca positivo (signo de Walker), es decir, cuando la punta del pulgar cubre la uña entera del quinto dedo cuando envuelto alrededor de la muñeca contralateral(139).

### **2.6.4 Trastorno del sistema autonómico**

Desde 1999, se ha descrito la presencia de DisA en pacientes con SEDh(140). Gazit et al.(141), evidencian una hipotensión ortostática mal tolerada en 21 de 27 pacientes adultos con SHA. En el mismo año, Hakin y Grahame (140), describen la elevada prevalencia de síntomas sistémicos de la DisA en el SEDh. Estudios acerca de la DisA cardíaca evidencian un aumento en la variabilidad cardíaca y una mayor caída de la presión arterial sistólica durante la maniobra de Valsalva en 39 pacientes con SEDh, comparado con sujetos control(142). Este y otros estudios sugieren que puede haber hasta tres explicaciones para dicha DisA. La primera sería una alteración en el sistema simpático, la segunda una disminución del tono de las venas en las extremidades inferiores, secundario a la alteración del colágeno, y la tercera una alteración de nervios periféricos, aunque ninguna de las hipótesis ha sido demostrada(143). La DisA cardíaca puede explicar fácilmente la intolerancia a la hipotensión ortostática, las palpitaciones y otros síntomas que incluyen fatiga, síncope, alteración en la memoria así como en la concentración(144) La afectación en la sudoración fue recientemente descrita en pacientes SEDh, los cuales presentan una reducción en el volumen del sudor que explicaría la sequedad en la piel y mucosas. También se han reportado alteraciones en la termorregulación con intolerancia al frío y acrocianosis.

### **2.6.5 Trastornos psiquiátricos**

Rotés-Querol(145), en 1957, describió “una tensión nerviosa importante y dolor” en pacientes hipermóviles sugiriendo de manera indirecta una relación entre la HA, el dolor crónico y la ansiedad. De hecho, la asociación de la HA y ansiedad fue un descubrimiento de Bulbena et al.(146), en 1993 este grupo publica un trabajo en el que concluyen que existe una elevada

prevalencia de HA entre pacientes con trastorno de ansiedad (Tan), 70% de HA en pacientes afectados de trastorno de pánico, versus un 22% de HA en pacientes controles(147); mientras un segundo trabajo del mismo grupo, reportó una prevalencia de 67,7% de HA en pacientes con trastornos del pánico vs 10% de HA en otros trastornos psiquiátricos y un 12% en pacientes control(148). Posteriormente Campayo et al., en 2010, corroboró que la HA está presente en el 61,8% de los pacientes afectados de trastorno de pánico versus 10,9% en los sujetos control(149). Hacia la misma dirección apunta un meta-análisis que concluye que las personas con HA experimentan una mayor intensidad y percepción del miedo, y tiene una mayor probabilidad sufrir de agorafobia y trastornos del pánico(150). A medida que se ha ido estudiando la relación entre HA y ansiedad se ha incrementado la evidencia científica a favor, y tras 15 años de seguimiento en la población general se puede afirmar que los trastornos de pánico y la agorafobia son más frecuentes en pacientes con SHA (41,4%) con un riesgo relativo de 22,3 (IC 95% 4,6-108,7,  $p<0,001$ )(151).

Por otro lado, la relación de la HA con los trastornos depresivos (TD) es mucho menor que la observada con los TA, aun así varios estudios han demostrado una mayor prevalencia de TD en los grupos de pacientes con SHA comparado con los grupos control(152–154).

Existe un modelo, descrito por Bulbena et al.(153,155), que evita el encasillamiento de estudiar un trastorno psicopatológico concreto, sino que se centra en los síntomas somáticos presentes en los cuadros psicopatológicos. Su modelo describe el Fenotipo Neuroconectivo el cual incluye cinco dimensiones diferentes y se basa en la experiencia clínica, características genéticas, neurofisiológicas y hallazgos de neuroimagen. Tal y como lo describe el autor:

La primera dimensión es la conductual que comprende los mecanismos de defensa de lucha-huida, exceso de control, presencia de adicciones y presencia de restricciones y dependencias. La segunda es la dimensión de los signos y síntomas somáticos que incluye la DisA, el somatotipo asténico, presencia de moratones, escleras azules, eczemas, luxaciones y esguinces, disquinesia esofágica, visceropoptosis, prolapsos, dispareunia, cicatrices hipertróficas y alergias. La tercera, la dimensión de los síntomas somatosensoriales que conlleva un aumento de la sensibilidad olfativa, presencia de alteraciones visuales ante estímulos luminosos, mareos, disnea, disfagia, además de palpitaciones, dolor vaginal y dolor urológico, dolor articular e intolerancia o hipersensibilidad a los cambios meteorológicos, aumento en la sensibilidad a ciertas sustancias o productos químicos. La cuarta, la dimensión psicopatológica se caracteriza por exterocepción e interocepción aumentadas, alteración en la propiocepción, presencia

de ansiedad anticipatoria, alta confrontación positiva, miedo a la impotencia y al rechazo, así como al abandono, estrategias de afrontamiento como la amplificación, la negación y la evitación, trastornos fóbicos, trastornos del estado de ánimo y de la conducta alimentaria. Y, finalmente, la quinta es la de las enfermedades somáticas donde se incluyen el SII, esófago disfuncional, FM, fatiga crónica, sensibilidad química múltiple, migrañas, disfunción temporomandibular, inestabilidad vestibular, glosodinia, vulvodinia, hipotiroidismo, asma, e intolerancia a fármacos

Esta nueva visión sugerida por el equipo de investigación clínica del Dr. Bulbena, sugiere que el tratamiento de estos pacientes debe incluir abordajes psiquiátricos y psicosociales, no solo para aliviar las patologías clínicas, sino también para mejorar la capacidad de afrontamiento, mediante un adecuado tratamiento farmacológico, psicológico y de rehabilitación física.

## **2.7. Composición corporal**

Después de una revisión bibliográfica exhaustiva, no nos ha sido posible encontrar estudios que analicen la composición corporal mediante bioimpedancia en pacientes con SHA. Un estudio realizado por Pailhez et al. (156)., ha asociado al biotipo ectomórfico con la presencia de HA y a la ansiedad. Ya en 1940 W. Sheldon definió al somatotipo o biotipo como la suma de tres componentes básicos del cuerpo (grasa, músculo y linealidad) presentes en distinta magnitud(157,158). Para Sheldon, el sujeto se podía clasificar dentro de uno de estos tres grupos: ENDOMORFO: El sujeto tendría un predominio del sistema vegetativo y tendencia a la obesidad. Tienen un bajo peso específico, y son flácidos y con formas redondeadas. MESOMORFO: Pertencerían a esta clasificación los sujetos con un predominio de los huesos, los músculos y el tejido conjuntivo. Tendrán un mayor peso específico que los endomorfos; y ECTOMORFO: Con un predominio de las medidas longitudinales sobre las transversales, por lo que tendrán una gran superficie con relación a su masa corporal. Siendo este último somatotipo el que se ha relacionado con pacientes afectas de HA.

## **2.8. Metabolismo óseo**

El principal problema al analizar los estudios que enfocan el metabolismo óseo se encuentra en los diferentes grupos de pacientes analizados. En una revisión reciente, se destaca que “la relación entre las SHA y la masa ósea está lejos de ser entendida y necesita más estudios e

investigaciones para aclarar el mecanismo que las relaciona”(159). Sin embargo, a continuación, se presentan algunos de los hallazgos más relevantes de las últimas décadas. En 1994, los reportes de casos de Coelho et al.(160), describen, en una serie de cuatro pacientes con SED, la disminución de la DMO predominantemente en hueso trabecular. En el mismo año, Deodhar y Woolf (161) describen la presencia de DMO disminuida en siete pacientes con SED. Son varios los trabajos que posteriormente se han realizado en pacientes con SED. Uno de ellos demostró, mediante DXA y ultrasonido en el calcáneo, una reducción de la DMO en CL, CF y trocánter en 23 pacientes del grupo SED versus 23 controles sanos(162). En el mismo estudio, se describe que las fracturas fueron 10 veces más comunes en el grupo SED que la población general (86,9% frente a 8,7%, respectivamente). Sin embargo, otro trabajo destaca que las diferencias de DMO entre pacientes SED y controles desaparecen al ajustar por edad y actividad física(163). Dos publicaciones más recientes demuestran una mayor incidencia de fractura vertebral en el grupo SED, en comparación con controles, incluso con una DMO normal(164,165).

Un trabajo publicado en 2006 por Gulbahar et al.(166) fue realizado en 25 pacientes con HA, concluyen que las pacientes con HA presentaron una DMO por DXA de cuello femoral (CF) y cadera total (CT) reducida en comparación con los controles.

Existe una heterogeneidad significativa entre los trabajos mencionados con respecto al grupo de pacientes seleccionados y por lo tanto con respecto a los resultados obtenidos. Quizás, como menciona V. Guarnieri (159) en su revisión existen dos tipos de pacientes: aquéllos que presentan fracturas con una DMO normal y los que presentan una DMO disminuida sin evidencia de fracturas. El primer caso estaría relacionado a una alteración genética que involucra una afectación del colágeno, afectando de esta manera su estructura y calidad. Mientras que, en el segundo caso, se propone una teoría de reducción de DMO secundaria a múltiples factores como pueden ser: el déficit de vitaminas, la alteración de la propiocepción, o la disminución de la movilidad por dolor.

Dado que los resultados son controvertidos, no se puede afirmar que el SHA o el SEDh estén asociados con la OP o fracturas por fragilidad.

## **2.9. Calcifediol**

No existen investigaciones de prevalencia de hipo-D en pacientes adultos con SHA. No obstante algunos estudios han estudiado, de forma secundaria, los niveles de calcifediol en

pacientes con SED y en controles sanos, y no se han encontrado diferencias entre ambos grupos, ni asociación con mayor riesgo de fracturas en esta cohorte(164,165). Por lo que respecta a la población infanto-juvenil, en un estudio con una muestra de 72 niños con SED/SHA, se concluyó que existe una asociación entre fracturas e hipo-D(167). En otro estudio realizado con jóvenes de 18 a 25 años los autores no encuentran ninguna asociación entre HAG y los niveles de calcifediol(168).

## **2.10. Diagnóstico**

El paso previo al establecimiento del diagnóstico de SHA, es una buena definición del concepto. En el caso que nos ocupa, tal y como se ha comentado en el apartado de *definición* (2.1 p28), existe cierta confusión, ya que el SHA se superpone con otras enfermedades hereditarias del tejido conectivo, tales como el síndrome de Marfan, la osteogénesis imperfecta, el síndrome Loeys-Dietz o el SED. En concreto, el subtipo SEDh presenta similitudes clínicas con el SHA lo que ha creado la idea de que ambos, SHA y SEDh, pueden constituir la misma entidad patológica. El consenso internacional de un grupo de expertos realizado en 2017, publicaron los nuevos criterios clasificatorios internacionales del SED y considera que se deben reemplazar los términos “síndrome de Ehlers-Danlos tipo Hiperlaxitud” y “síndrome de hiperlaxitud articular”, por “síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvil (o SEDh)”(114)

Desafortunadamente, es bastante frecuente que en la práctica clínica diaria los diagnósticos de SHA o SEDh pasen desapercibidos y por lo tanto infradiagnosticados. Esto supone un agravio para muchos pacientes, ya que el SHA es altamente prevalente y la posible gravedad de la discapacidad asociada es relevante.

## **2.11. Criterios diagnósticos**

A continuación, exponemos los diferentes criterios que definen la condición de HA y, por tanto, el diagnóstico del SHA, los cuales se componen de diversas preguntas realizadas por el profesional médico y maniobras realizadas por el paciente.

**Puntuación de Beighton(169):** evalúa la presencia de HA, es una prueba estandarizada que consta de cinco maniobras clínicas realizadas de forma bilateral, una puntuación positiva en más de 4 articulaciones indica la presencia de HA.



**Criterios de Brighton(170):** el diagnóstico de SHA se deriva de los criterios de Brighton, un conjunto válido de criterios clínicos y características morfológicas. La presentación clínica del SHA no sólo abarca la combinación de dolor y HA (criterios principales), sino que también incluye anomalías en otras estructuras del cuerpo tales como la piel (hiperextensibilidad y suave, piel aterciopelada), hábito marfanoide, y otros signos de laxitud del tejido conectivo. Se establece el diagnóstico de SHA a través de diferentes vías: 1) presencia de dos criterios mayores, 2) presencia de uno mayor y dos menores, 3) presencia de 4 menores, 4) presencia de 2 menores y un familiar de primer grado afectado de SHA.

**Criterios Villafranche(128):** para el diagnóstico de SED-HT, dentro de estos criterios se incluye la presencia de HA (criterios Beighton con puntuación de 5), así como lo es la presencia de una piel hiperextensible, suave y aterciopelada.

**Clasificación Internacional 2017 de los síndromes de Ehlers-Danlos(114):** la nueva clasificación fue acordada internacionalmente tras una reunión de expertos en 2016 y se ha publicado en la revista *American Journal of Medical Genetics*. Así mismo, se acordó realizar ciertos cambios como: 1) la unificación en el uso del plural al hacer referencia al SED, es decir, “Los síndromes de Ehlers-Danlos”, en lugar de “síndrome de Ehlers-Danlos”; 2) el abandono definitivo de los números romanos (ej.: SED tipo I, tipo II, etc.) para designar los tipos de SED; y 3) reemplazar los términos “síndrome de Ehlers-Danlos tipo hiperlaxitud” y “síndrome de hiperlaxitud articular”, por “síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvil (o SEDh)”.

### **CAPÍTULO 3. ASOCIACIÓN ENTRE FIBROMIALGIA Y SÍNDROME DE HIPERLAXITUD ARTICULAR**

Como hemos mencionado, tanto FM como el SHA, se consideran frecuentes en la población general. No es sorprendente por lo tanto, que la FM y la HA puedan presentarse en un mismo individuo. Varios estudios han sugerido una aparente asociación entre la FM y la HA. Uno de los primeros en los que se analiza dicha relación se llevó a cabo en una muestra de 338 niños, hallaron que 43 de ellos presentaban HA (siguiendo los criterios Beighton), lo que representó un 13% de la muestra. Además, tras el análisis de los niños con HA, se apreció que 17 de los 43, es decir, el 40% de los niños, también presentaron de forma concomitante FM (por criterios ACR 1990, ver apartado diagnóstico FM)(24). Recientemente se publicó un estudio en pacientes con diagnóstico de FM juvenil en el que se encontró un 48% de prevalencia de HA(171).

Los siguientes trabajos que detallamos a continuación fueron realizados en adultos: como el de Hudson et al.(172), que evaluó a 378 pacientes provenientes de la consulta reumatológica, de los cuales el 13,2% presentó HA, diagnosticada mediante criterios Beighton. Posteriormente, se analizó este subgrupo y se observó que 14/50 un 30% presentaba asociación entre HA y FM. En el otro subgrupo, sin HA, tan solo el 8% presentó FM ( $p<0,001$ )(128). En otro estudio(173) que incluyó a 2500 pacientes visitadas por primera vez en una consulta de Reumatología, se encontró una asociación significativa entre HA y la FM (OR ajustada 2,20; IC 95% 1,73- 2,80)(24). En 2007, Sendur et al.(174), estudiaron a 236 mujeres provenientes de la consulta de rehabilitación (118 con FM como grupo de estudio y 118 como grupo de control), en las que buscaron la presencia de HA, mediante los criterios de Beighton. Los autores encontraron que las pacientes del grupo FM presentaban una mayor prevalencia de HA que los controles (46,6 vs 28,8%;  $p<0,05$ ). Además, observaron que las pacientes con FM y HA presentaban síntomas clínicos más graves que las FM sin HA, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Otro grupo(175) ha estudiado a 93 pacientes también desde la consulta de rehabilitación y encuentran que la HA se presenta en un 64,2% de las pacientes del grupo FM y 22% en el grupo control. Así mismo, encuentran una correlación negativa entre la puntuación total de Beighton y la edad ( $r=-0,42$ ;  $p<0,001$ ).

Un análisis diferente a los anteriores fue realizado con 88 pacientes afectados de dolor crónico generalizado y 90 controles, encontraron que 62 de ellos cumplían criterios FM por ACR 1990. Tras separar en dos grupos, aquellos que cumplen los criterios ACR 1990 y aquellos

que no los cumplen, encontraron: que la HA (por criterios diferentes al de Beighton) se presenta en un 8% de las pacientes FM versus un 6% en los controles sanos, mientras que la HA se presentó en un 31% en el grupo de dolor crónico que no cumplía los criterios FM. Concluyen que en algunas ocasiones estas pacientes con HA y dolor crónico, podrían ser erróneamente diagnosticadas de FM(176).

Finalmente, a nivel nacional y a nuestro conocimiento, solo hemos encontrado un estudio que ha reportado la existencia de una elevada prevalencia de HA en pacientes afectas de FM (27,3%), en comparación con controles afectados de otras enfermedades reumáticas (11,4%)(177).

La elevada prevalencia en la asociación de la FM y la HA, demostrada en los trabajos comentados, genera la teoría, que la FM y el SHA podrían compartir el mismo mecanismo fisiopatológico, dado que comparten ciertas alteraciones, como la sensibilización central del dolor y la alteración autonómica. Sin embargo, otros sugieren que éstos solo representan una respuesta al dolor crónico en lugar de representar mecanismos fisiopatológicos específicos directamente relacionados con la FM o el SHA. Pese a esta crítica, se existe la hipótesis de que la HA podría jugar un papel relevante en la patogenia del dolor en estas pacientes e impulsar en algunos casos al desarrollo del SHA.

Contrariamente si nos centramos en los estudios focalizados en la asociación entre FM y el SHA por criterios Brighton, solo hemos encontrado publicado uno el de Ribet et al.(178). Este trabajo ha intentado, sin éxito, categorizar a pacientes con FM y SHA. La muestra del estudio consta de 12 pacientes con FM y 15 pacientes con FM y SHA, en las que se evaluaron parámetros antropométricos, clínicos, bioquímicos con marcadores de colágeno urinario, DMO del calcáneo mediante absorciometría fotónica dual, biopsias cutáneas y biopsias musculares. No encuentran diferencias clínicas significativas entre pacientes FM sin SHA y FM con SHA en las siguientes variables: dolor, fuerza muscular, marcadores de colágeno urinarios, biopsias, ni DMO del calcáneo. Así pues, concluyen que la SHA no cambia las características de la FM, además que los pacientes del grupo FM con HA no difieren del resto de FM en la severidad. Sin embargo, este estudio presenta una gran limitación que es el tamaño reducido de la muestra.

En conclusión, teniendo en cuenta el marco teórico y la experiencia en la práctica clínica diaria, nos decantamos hacia la existencia de diferencias entre pacientes con FM que presentan SHA y los que no. Así mismo, pensamos que, si se pudiera llegar a determinar esta

categorización, se podría marcar una diferencia sustancial en el enfoque terapéutico multidisciplinar de estos pacientes, con el potencial de mejora en su bienestar y calidad de vida.

## II. JUSTIFICACIÓN

### **Estudio de la caracterización de pacientes afectas de fibromialgia con y sin síndrome de hiperlaxitud articular.**

Nos propusimos valorar la existencia de un subgrupo de pacientes afectas de FM que muestran una característica determinada, la presencia de SHA. Creemos que esta caracterización ayudaría a los profesionales de la medicina, tanto a enfocar tratamientos diferenciales y multidisciplinarios, así como en algunos casos incluso evitar complicaciones crónicas.

Nuestra voluntad y deseo es que este trabajo nos ayude a encontrar diferencias entre ambos grupos. Con la finalidad de organizar y facilitar el presente trabajo, hemos decidido fraccionarlo en 4 proyectos que valoran de forma individual las posibles diferencias de nuestra muestra de pacientes.

**Proyecto 1:** Análisis de las variables clínicas en FM y valoración de las posibles diferencias entre los grupos FM y FM con SHA.

**Proyecto 2:** Análisis de la composición corporal en FM y valoración de las posibles diferencias entre los grupos FM y FM con SHA.

**Proyecto 3:** Análisis del metabolismo óseo en pacientes con FM y valoración de las posibles diferencias entre los grupos FM y FM con SHA.

**Proyecto 4:** Estudio de las concentraciones hemáticas de calcifediol en pacientes con FM y valoración de las posibles diferencias entre los grupos FM y FM con SHA.

### **III. HIPÓTESIS**

Hemos considerado las siguientes hipótesis para los cuatro proyectos que forman el estudio completo:

Las pacientes afectas de FM con SHA se diferencian de las pacientes con FM sin SHA en el perfil clínico: las pacientes con FM y SHA tienen una mayor intensidad del dolor medido por EVA; un mayor tiempo de evolución de la enfermedad; presentan distintos desencadenantes de la enfermedad; utilizan más fármacos antiinflamatorios y ansiolíticos; presentan mayores puntuaciones en los cuestionarios de impacto de la enfermedad como el FIQ; tienen una mayor carga somática medida por el cuestionario TOPYPS; tienen una menor inflexibilidad del dolor medido por el cuestionario PIPS; una peor calidad de vida medida por el cuestionario SF-36; y presentan mayores puntuaciones en las escalas BDI y HADS de ansiedad y depresión.

Las pacientes afectas de FM con SHA presentan un IMC menor a las pacientes con FM sin SHA; así como una menor masa grasa y una mayor masa muscular, por lo que exhiben diferencias en la complexión física por la BIA.

Las pacientes afectas de FM con SHA se diferencian de las pacientes con FM sin SHA y presentan una menor densidad mineral ósea medida mediante DXA y en que presentan menores concentraciones hemáticas de calcifediol.

## **IV. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Estudiar las posibles diferencias entre las pacientes afectas de FM con SHA y las pacientes con FM sin SHA en aspectos clínicos, características de composición corporal y en parámetros relacionados con el metabolismo óseo.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Analizar las diferencias clínicas entre pacientes afectas de FM con SHA y las pacientes con FM sin SHA, en los parámetros de: intensidad del dolor medido por EVA; el tiempo de evolución de la enfermedad; los distintos desencadenantes de la enfermedad; la utilización de fármacos antiinflamatorios y ansiolíticos; diferencias en las comorbilidades; así como determinar si existen diferencias en las puntuaciones de los distintos cuestionarios y/o escalas como el FIQ, TOPYPS, PIPS, SF-36, HADS, BDI y STAI;
- Analizar la composición corporal mediante BIA en pacientes afectas de FM con SHA y FM sin SHA.
- Estudiar la DMO en pacientes afectas de FM con SHA y pacientes con FM sin SHA.
- Investigar las posibles diferencias en las concentraciones hemáticas de calcifediol en pacientes afectas de FM con SHA y pacientes con FM sin SHA.

## **V. MATERIAL Y MÉTODO**

Se trata de un estudio observacional, transversal, llevado a cabo en la Unidad de Fibromialgia y Fatiga crónica del Parc de Salut-Mar de Barcelona.

### **Participantes**

Se incluyeron pacientes, todas mujeres, diagnosticadas de FM, según criterios del ACR de los años 1990 y 2010, visitadas en la Unidad de Fibromialgia y Fatiga crónica del Parc de Salut-Mar de Barcelona. Las pacientes fueron derivadas a la Unidad de FM desde centros de atención primaria y desde la consulta de reumatología general del Hospital del Mar. Tras la inclusión en el estudio, las pacientes fueron separadas en dos grupos según la presencia o no del SHA: grupo FM: pacientes afectas de FM sin SHA; y grupo FM-SHA: pacientes afectas de FM con SHA según Criterios Brighton.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Presencia de diagnóstico de FM según criterios de ACR 1990-2010, visitadas en la Unidad de Fibromialgia y Fatiga crónica del Parc de Salut-Mar de Barcelona
- Presencia de diagnóstico de FM según criterios de ACR 1990-2010 y afectas de SHA según Criterios Brighton
- Mujeres caucásicas entre 18 y 65 años
- Capacidad para entender y leer castellano; firma de consentimiento informado.

Los criterios de exclusión utilizados son:

- Presencia de enfermedad médica grave que impida una correcta exploración física y la realización de los cuestionarios.

### **Procedimiento**

A todas las pacientes después de la primera visita en la unidad de FM, se les invitó a participar del estudio tras una información exhaustiva del mismo y la firma del Consentimiento Informado (CI).

Todas las pacientes fueron evaluadas de forma exhaustiva por los dos médicos reumatólogos observadores *seniors* (JC y JB), con amplia experiencia en el diagnóstico de FM y de SHA. Ambos médicos realizaron la búsqueda del diagnóstico de HA (por criterios Beighton y Criterios del Hospital del Mar, ver más abajo) y del SHA (por criterios Brighton). Después de



evaluar la presencia o no del SHA, los reumatólogos observadores clasificaban a las pacientes en los dos grupos. Destacamos que previo al inicio del estudio ambos reumatólogos observadores fueron sometidos a la valoración inter-observador para los criterios: Beighton; criterios del Hospital del Mar y criterios Brighton, utilizando el coeficiente Kappa que dio buenos resultados ( $k=0,78$ ).

La evaluación de las variables del estudio se llevó a cabo mediante la entrevista médica, la de enfermería y diversos cuestionarios auto-aplicados que se detallan más adelante dentro del apartado de variables clínicas, antropométricas y de laboratorio.

### **Evaluación de la hiperlaxitud articular y del síndrome de hiperlaxitud articular**

Evaluación de la HA según los criterios Beighton: test estandarizado que consiste en realizar 5 procedimientos clínicos de forma bilateral y puntuarlos. Es positivo si la puntuación final sumatoria es igual o mayor a 4 de los 9 posibles en mayores de 50 años e igual o mayor a 5 en menores de 50 años.

Evaluación de la HA según criterios del Hospital del Mar: Aposición pasiva del pulgar a la cara flexora del antebrazo a menos de 21mm. Articulación metacarpofalángica a 90°. Hiperextensión del codo a más de 10°. Rotación externa del hombro 85°. Abducción de las caderas a 85°. Hipermovilidad rotuliana. Hipermovilidad de los tobillos. Ángulo metatarsofalángico de 90°. Hiperflexión de la rodilla (nalga-talón). Equimosis. Se da 1 punto por cada maniobra que la persona puede realizar, una puntuación igual o superior a 5 es positiva para HA(179). Se realizó un análisis estadístico mediante la prueba exacta de Fisher entre ambos criterios Beighton-Mar y se demuestra que ambos presentan una correlación significativa ( $p<0,001$ ) entre nuestras pacientes.

Evaluación del SHA según criterios Brighton: Se considera un criterio mayor: - Puntuación de Beighton mayor de 4/9 (tanto sea en la actualidad o en el pasado) - Artralgias de más de 3 meses de duración en cuatro o más articulaciones. Criterio menor: puntuación de Beighton de 1, 2 o 3/9 (0, 1, 2 o 3/9, en mayores de 50 años). Artralgias de 1 a 3 articulaciones (durante más de 3 meses) o dolor de espalda (más de 3 meses), o espondilosis, o espondilolisis/listesis. Dislocación/subluxación en más de una articulación, o en una articulación en más de una ocasión. Tres o más lesiones en tejidos blandos (por ej. epicondilitis, tenosinovitis, o bursitis). Hábito marfanoide: alto, delgado, relación envergadura/altura mayor de 1.03; relación segmento superior/inferior menor de 0,89; Aracnodactilia (signo de Steinberg/muñeca

positivo). Piel anormal: estrías, hiperextensibilidad, piel delgada, cicatrices papiráceas. Signos oculares: párpados caídos o miopía o hendidura palpebral antimongólica. Venas varicosas o hernias o prolapso uterino o rectal. Se establece el diagnóstico de SHA a través de diferentes vías: 1) presencia de dos criterios mayores, 2) presencia de uno mayor y dos menores, 3) presencia de 4 menores, 4) presencia de 2 menores y un familiar de primer grado afectado.

Mediante la prueba exacta de Fischer, hemos correlacionado, los criterios del Hospital Mar de HA con los criterios Brighton de SHA y presentan una correlación significativa ( $p<0,001$ ), una sensibilidad de 97,1% y una especificidad de 92,2%.

### **Variables clínicas**

Se realizó un protocolo mediante el cual se recogieron los datos clínicos más relevantes, que incluyeron los siguientes datos:

- Valoración del dolor: mediante la escala visual analógica del dolor (EVA) de la última semana. La puntuación de la escala va de ausencia de dolor=0, al máximo dolor=10.
- Tiempo de evolución del dolor: ¿En qué año empezó a notar dolores generalizados? Y ¿En qué año inician los síntomas del SHA?
- Tiempo de diagnóstico ¿En qué año le diagnosticaron FM y el SHA?
- Desencadenante de FM mediante la siguiente pregunta: ¿Recuerda usted haber tenido algún acontecimiento al que pueda atribuir el inicio de su dolor generalizado como: enfermedad grave, accidente, intervención quirúrgica, “shock emocional”?
- Medicación en el momento del estudio: analgésicos de primera línea como Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), paracetamol, de segunda línea como opiáceos débiles: tramadol y de tercera línea como opiáceos fuertes: oxicodona, morfina, fentanilo, buprenorfina, tapentadol. Anticomiciales coadyuvantes como pregabalina, gabapentina y el uso de ansiolíticos, antidepresivos, así como medicación antiosteoporótica. Uso de suplementos de calcio y vitamina D
- Tratamiento no farmacológico: Yoga, Acupuntura, Taichí, Fisioterapia, Osteopatía.
- Comorbilidades: Hipertensión arterial, Dislipemia, Patologías tiroideas, Neoplasias, Enfermedad Pulmonar Obstructiva, Asma, entre otros. Se considera Varias: si una paciente presenta más de una de las mencionadas.

- Escala de trastorno psiquiátrico y patología somática (TOPYPS)(180): la escala TOPYPS (trastorno psiquiátrico y patología somática) es una variante, diseñada por el grupo de trabajo de Bulbena et al., del índice acumulativo de enfermedad para detectar patología somática, incluyendo algunas enfermedades funcionales en enfermedades psiquiátricas. Se administra siguiendo una entrevista estructurada. La duración de la realización de la escala es, aproximadamente, de 20 minutos y los evaluadores necesitan un cierto entrenamiento para su uso. Originalmente, cuenta con diversos ítems (correspondientes a las diversas patologías objeto de estudio que están clasificadas por órgano/sistema). Se evalúa la patología somática (estructurada en apartados: 1- atopia y alergias, 2- órganos de los sentidos, 3- sistema nervioso, 4- sistema cardiovascular, 5- sistema digestivo, 6- sistema renal y urogenital, 7- síndromes dolorosos crónicos y sistema osteomuscular, 8- sistema endocrino y metabólico, 9- enfermedades infecciosas y 10- neoplasias) y algunas enfermedades funcionales incluidas en sub-apartados (1- broncoespasmo, 2- cefalea, 3- síndrome de intestino irritable, 4- disfagia, 5- dispepsia, 6- estreñimiento, 7- diarrea, 8- cistitis intersticial, 9- fibromialgia y 10- síndrome de fatiga crónica). Además de detectar prevalencia y posible incidencia de dichas patologías, obtendremos una puntuación a nivel de cada afectación de órgano/sistema, así como una puntuación general (la suma del conjunto de todos los ítems) que nos permitirá tener un índice de gravedad (puntuación total/nº total de categorías incluidas). La puntuación final en cada apartado de órgano/sistema, así como el índice de gravedad nos dará una idea del grado de severidad de los síntomas, teniendo en cuenta la información en relación a los datos obtenidos del entrevistado. La gradación del nivel de afectación se hará dentro de un intervalo que va de 0 (no hay afectación de este órgano/sistema) a 4 (afectación extremadamente grave con peligro de muerte).

- Cuestionario de impacto de la FM (FIQ: *Fibromyalgia Impact Questionnaire*(181)): la validación española fue realizada por Monterde et al.(182), y evalúa el estado de salud y la afectación funcional, durante la última semana, de pacientes con fibromialgia. Está compuesto por 10 ítems. La puntuación total oscila entre 0 y 100, a mayor puntuación, mayor impacto de la enfermedad en el individuo. Puntuaciones mayores a 70 implican severidad.

- Cuestionario de salud y calidad de vida SF-36 (36-Item Short Form Health Survey): existen dos puntuaciones totales para los componentes físico y mental de calidad de vida, que oscilan entre 0 y 100, donde las puntuaciones más elevadas son indicadoras de mejor estado de salud. Los valores de referencia de una población entre 45-54 años se encuentra entre: componente

físico del SF-36: 50,37 (DE±9,02) y componente mental del SF-36: 50,49 (DE±9,58)(183,184).

- Inventario de depresión de Beck (BDI: *Beck Depression Inventory*): utilizamos la adaptación española de Sanz et al.(185), que evalúa síntomas depresivos según criterios DSM-IV (1994). Consta de 21 ítems que se puntúan en una escala Likert según su intensidad, en las dos semanas previas. La puntuación total oscila entre 0 y 63. Se considera ausente si la puntuación es menor a 9; Leve: entre 10-15; Moderado: entre 16-19; Severo: entre 20-29 y síntomas Graves puntuación mayor a 30.

- La escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*)(186,187): esta escala fue validada en población española. Es una escala auto-administrada que consta de un total de 14 ítems para la evaluación de ansiedad (7 ítems) y de depresión (7 ítems) desarrollada específicamente para contextos no psiquiátricos. Se considera “ausente” a puntuaciones menores a 11; ansiedad y/o depresión “significativa”: entre 12-16; ansiedad y/o depresión “extrema”: mayor a 16.

- Cuestionario ansiedad rasgo y estado (STAI: *State-Trait Anxiety Inventory*)(188)): usamos la versión en español(189,190). La ansiedad estado (20 ítems) mide la presencia de ansiedad situacional y la ansiedad rasgo la de una característica estable de personalidad. En el caso de la ansiedad estado, la escala va de 0 (Nada) a 3 (Mucho), mientras que en la ansiedad rasgo comprende de 0 (Casi nunca) a 3 (Casi siempre). Tanto en la ansiedad rasgo como en la ansiedad estado, un porcentaje de los ítems está invertido y evalúa bienestar o ausencia de ansiedad, mientras que el resto de los ítems se refieren a la presencia de ansiedad. Se considera Ansiedad patológica a partir percentil 75, por lo que el puntaje más alto indica mayor ansiedad. Se ha sugerido un punto de corte mayor a 30 para detectar síntomas clínicamente significativos.

- Escala de inflexibilidad psicológica en el dolor (PIPS: *Psychological Inflexibility in Pain Scale*)(191): es una escala válida y fiable para la evaluación de la inflexibilidad psicológica en pacientes con FM, tanto en investigación como en la práctica clínica. Se responde a 12 ítems, según una escala Likert (de “nunca cierta” a “siempre cierta”, 0-7). Se divide en dos sub-escalas “Evitación” y “Fusión cognitiva”. La evitación es un proceso en el cuál un individuo intenta deliberadamente evitar, cambiar la forma o la frecuencia de sus experiencias personales (por ejemplo: sensaciones corporales, emociones, pensamientos, recuerdos, y predisposiciones conductuales) y el contexto en el cual ocurren sin tener en cuenta las

consecuencias sociales, cognitivas, emocionales y de conducta. La fusión cognitiva ocurre cuando los pensamientos y emociones negativas tienen un excesivo o inapropiado impacto en las acciones conductuales evaluadas. La inflexibilidad psicológica aparece cuando estos dos procesos dominan las experiencias del individuo. La puntuación va de 0 a 112, donde puntuaciones más altas indican más falta de flexibilidad ante el dolor.

### **Variables antropométricas**

- Antropometría: una enfermera cualificada realizó el registro de los datos antropométricos en todas las pacientes mediante el Peso (kg), Talla (cm) y el IMC ( $\text{Kg/m}^2$ ). Todas las pacientes fueron analizadas mediante la balanza de bioimpedancia eléctrica (TANITA®), según las consideraciones y recomendaciones generales del instrumento.
- Composición corporal: los estudios de BIA se basan en la estrecha relación que hay entre las propiedades eléctricas del cuerpo humano, la composición corporal de los diferentes tejidos y el contenido total de agua en el cuerpo. Existen diferentes estudios que han comparado a la BIA con otras técnicas de composición corporal de referencia, encontrando una buena correlación(192–194). Es un método adecuado para la valoración de la composición corporal mientras se sigan las normas estandarizadas para su utilización y las ecuaciones según cada aparato y la población de referencia(195). Se han realizados estudios en población sana, así como en aquellas con sobrepeso o obesidad(196–198).

El analizador de composición corporal de TANITA® 418 MA, mide la composición corporal utilizando una fuente de energía continua que genera una corriente de alta frecuencia y baja intensidad (50kHz, 90 $\mu$ A) y mediante 4 pares de electrodos bipolares. Los electrodos se colocan haciendo contacto con los dedos de los pies y de las manos con el objetivo de administrar la corriente, que será medida en el talón y en las palmas, respectivamente. La corriente se transmite entre las extremidades, brazos y piernas, y el valor obtenido corresponderá a la impedancia bioeléctrica de cada una de ellas y también del tronco. La medición se realiza con al menos dos horas de ayuno, liberadas de ropa y objetos metálicos y habiendo permanecido en bipedestación un mínimo de 5 minutos previos al test. Las variables obtenidas de la balanza de impedancia son: altura (cm), peso corporal total (kg), IMC ( $\text{kg/m}^2$ ), MG (kg), porcentaje graso (%), agua corporal total (ACT), porcentaje de agua corporal total, masa muscular esquelética (MM) (kg), porcentaje de masa muscular (%), masa ósea (MO) (kg), porcentaje de MO (%) y tasa metabólica basal (MB) (kcal). El resultado final de la BIA es la complexión física que se obtiene según la relación entre el índice de MM y la MG. Los

posibles resultados son: obesidad oculta; obeso; constitución fuerte; falta de ejercicios; estándar; estándar musculado; delgado; delgado musculado.

- Índice de masa corporal (IMC): es el cociente resultante tras dividir el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros. Según las recomendaciones de la OMS se agrupa en las de bajo peso si  $IMC < 18,5$ ; normopeso si IMC se encuentra entre 18,50 y 24,99  $kg/m^2$ ; sobrepeso si el IMC está entre 25 y 29,99  $kg/m^2$ ; y obesidad si  $IMC > 30 kg/m^2$ .
- Densitometría ósea: se realizará la determinación de la densidad ósea a través de la absorciometría con rayos X de doble energía (DXA) con el aparato de marca *Hologic Explorer*. Se realizará el estudio de la DMO a nivel CL: columna lumbar (L2-L4), y fémur proximal que incluye al cuello femoral (CF) y cadera total (CT). Los resultados fueron analizados según las recomendaciones de la OMS para definir osteoporosis, osteopenia o normalidad utilizando el *T score*: “normalidad”: DMO superior a -1 DE; “osteopenia”: DMO entre -1 y -2,5 DE; “osteoporosis”: DMO inferior a -2,5 DE; Osteoporosis establecida: Osteoporosis y/o fractura por fragilidad. Se recomienda utilizar el índice Z con fines diagnósticos para la valoración de la DMO en mujeres premenopáusicas. Un valor Z de -2 o inferior a -2 se considera “inferior al esperado para la edad del paciente”(199–201)

### **Variables de laboratorio**

- Estudio sangre periférica con analítica general y estudio del metabolismo óseo que incluye
  - Calcio mg/dL: mediante la técnica de colorimetría con determinación a punto final y blanco de muestra (espectrofotometría). Intervalo normal: 8,5 mg/dL - 10,5 mg/dL.
  - Fosfato mg/dL: mediante la técnica de colorimetría. Intervalo normal: 2,5 mg/dL - 4,8 mg/dL.
  - Hormona paratiroidea intacta (o Parathormona o Paratirina) (PTH) mediante la técnica quimioluminiscencia: ensayo inmunométrico enzimático secuencial en fase sólida. Intervalo normal: 15 pg/mL-65 pg/mL.
  - Fosfatasa Alcalina (UI/L): mediante la colorimetría (espectrofotometría). Intervalo normal 35 UI/L -129 UI/L a 37°C.
  - Concentración hemática de calcifediol (ng/mL): la técnica utilizada fue el inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA) competitivo, directo. Intervalo normal=30 ng/mL-150 ng/mL. En este trabajo se considera déficit de calcifediol a las concentraciones séricas de calcifediol

menor a 10ng/ml, insuficiencia a niveles de 20-30 ng/mL y normalidad a niveles de más de 30ng/mL.

- Proteínas Totales: se analiza mediante colorimetría (espectrofotometría) y el intervalo normal se considera entre 6 g/dL - 8,3 g/dL.

### **Aspectos éticos y de confidencialidad**

El estudio se desarrolló según las normas nacionales e internacionales que dictan la Declaración de Helsinki y de Tokio sobre aspectos éticos. El protocolo fue aprobado por el CEIC del Parc de Salut-Mar. La confidencialidad está garantizada tras anonimizar y recodificar los datos mediante un código interno. De esta forma la confidencialidad de los sujetos incluidos está conforme a lo que dispone la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter Personal (15/1999 del 13 de diciembre, LOPD). Todas las pacientes recibieron la hoja informativa del estudio y firmaron el CI.

### **Recursos económicos**

El trabajo contó con la colaboración económica de la Fundación Fibromialgia y Fatiga Crónica del Hospital Parc Salut-Mar y fue ganadora de la Beca del Metabolismo óseo de la Sociedad Catalana de Reumatología.

### **Análisis estadísticos**

El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS versión 23 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se han realizado *tests* y gráficos de normalidad para determinar si las variables seguían una distribución normal. Las variables de distribución normal se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y los que no tienen distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico. Para evaluar las diferencias entre grupos, se utilizará test t de *student* o la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas; y el test chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. Las correlaciones se examinaron por la correlación de rangos de Spearman o Pearson. Se utilizó la regresión binaria logística (univariante y multivariante) y la curva Roc para estudiar las variables asociadas a la osteopenia/osteoporosis. Se consideró indicador de una diferencia significativa un valor de  $p < 0,05$ .

## **VI. RESULTADOS**

En este estudio se incluyeron 86 pacientes, todas mujeres con diagnóstico de FM por criterios ACR 90/2010. La HA (por criterios de Beighton y Hospital del Mar) se encontró presente en 37/86 (43%) de nuestras pacientes y el SHA (por criterios de Brighton) se encontró en 35/86 (40,7%).

Las pacientes se agruparon según la presencia o no de SHA en:

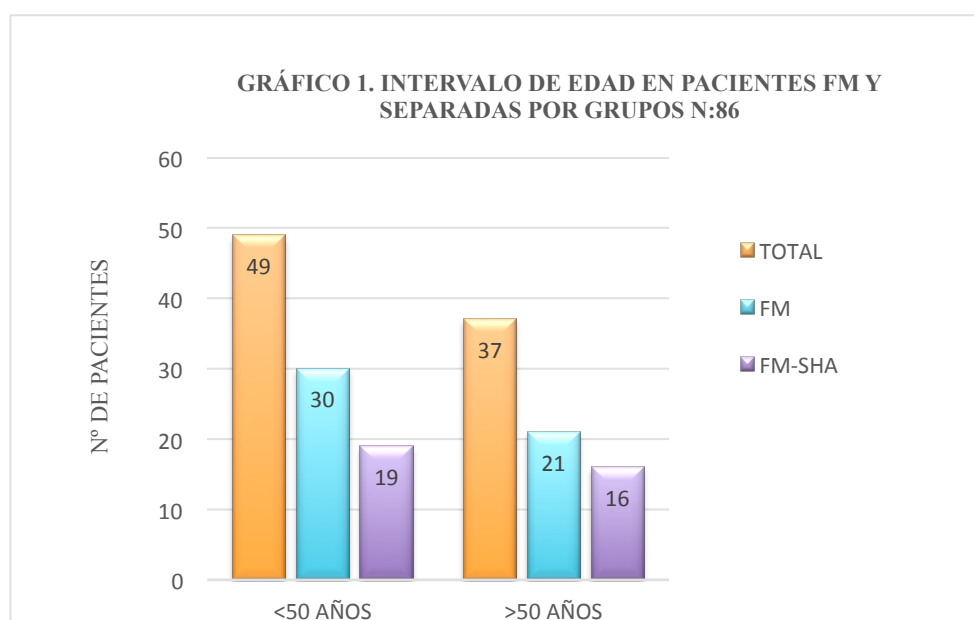
- Grupo FM: 51 pacientes afectas de FM sin SHA
- Grupo FM-SHA: 35 pacientes afectas de FM con SHA

A continuación, se exponen los resultados según la división de los diferentes proyectos.



## PROYECTO 1: ANÁLISIS DE LAS VARIABLES CLÍNICAS EN FM Y VALORACIÓN DE LAS POSIBLES DIFERENCIAS ENTRE GRUPO FM Y GRUPO FM CON SHA.

Todas las pacientes incluidas en el estudio pertenecían al género femenino. La edad promedio de nuestras pacientes fue de 48,65 años ( $DE \pm 9,4$ ), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,965$ ). Separándolas por intervalos: menor a 50 o mayor a 50 años, vimos que 49 de ellas (un 57%), se encontraban en el intervalo de menor a 50 años y 37 (43%) en el intervalo de mayores de 50 años. En el Gráfico 1 se muestran los diferentes grupos de edad.



Realizamos la evaluación de la tensión arterial (TA) y la frecuencia cardíaca (FC) y se encontró que todas las pacientes presentaron valores considerados normales tanto de la TA como de la FC, con una media de TA máxima de 107,79 mmHg y media de TA mínima de 65,58 mmHg. La media de la FC fue de 69,86 latidos por minutos. Ni en la TA ni en la FC encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (ver Tabla 1).

TABLA 1

*Datos de edad, TA Y FC de las pacientes FM y por grupos FM y FM-SHA.*

	TOTAL (n=86)		GRUPO FM (n=51)		GRUPO FM-SHA(n=35)		
	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE	P
EDAD (AÑOS)	48,7	± 9,5	49,0	±9,1	48,0	±10,0	,965
TA. MAX.	107,8	± 13,2	109,9	±14,3	104,7	±10,7	,106
TA. MIN.	65,6	± 9,8	66,4	±9,9	64,4	±9,7	,560
FC.	69,9	± 8,4	71,0	±8,5	68,1	±8,0	,133

TA MAX: Tensión Arterial Sistólica en mm Hg. TA MIN: Tensión arterial diastólica en mm Hg FC: Frecuencia cardiaca en latidos por minuto; p: nivel de significación. \*Correlación significativa  $p < 0,05$  \*\*Correlación significativa  $p < 0,01$  \*\*\*Correlación significativa  $p < 0,001$ .

Tras evaluar los datos clínicos de la muestra global de pacientes con FM, destacamos que el valor de la EVA en la última semana presentó una media de 7,19 (DE±1,8), en el grupo FM se encontró una media de 7,47 (DE±1,7) y en el grupo FM-SHA una media de 6,8 (DE±2,1), sin diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos ( $p>0,05$ ).

Con respecto al dolor, las pacientes manifestaron que se inicio unos 14 años (DE ±9,3) antes de la inclusión en nuestro estudio y que el diagnóstico de FM fue realizado aproximadamente en los 4,5 años (DE±4,3) precedentes. La presencia de un factor desencadenante de la FM se manifestó en 52 de las pacientes (64,2%), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p>0,05$ ). Los factores desencadenantes que se describieron en nuestra cohorte fueron: problemas familiares 19/52, estrés laboral 8/52, dolor cervical 1/52, cirugías previas 9/52, abortos o embarazos complicados 3/52, accidentes de tráfico 7/52 y enfermedad grave 5/52.

Al examinar los “puntos dolorosos” en nuestras pacientes se encontró una puntuación media de 14,7 (DE±4,6). En el grupo FM se encontró una media de 14 (DE±5,1) y en el grupo FM-SHA de 15,2 (DE±4,2), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p>0,05$ ).

Con respecto a la escala que mide la inflexibilidad psicológica del dolor (PIPS) en el total de nuestras pacientes en evitación, se obtuvo una  $\bar{x}=39,2$  (DE±11,8) y en fusión cognitiva una  $\bar{x}=23,2$  (DE±37,1). Tampoco detectamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con puntuaciones medias en el grupo FM de evitación:  $\bar{x}=44,5$  y fusión cognitiva:  $\bar{x}=26,4$  y en el grupo FM-SHA de evitación:  $\bar{x}=39,2$  y fusión cognitiva de:  $\bar{x}=23,59$ .

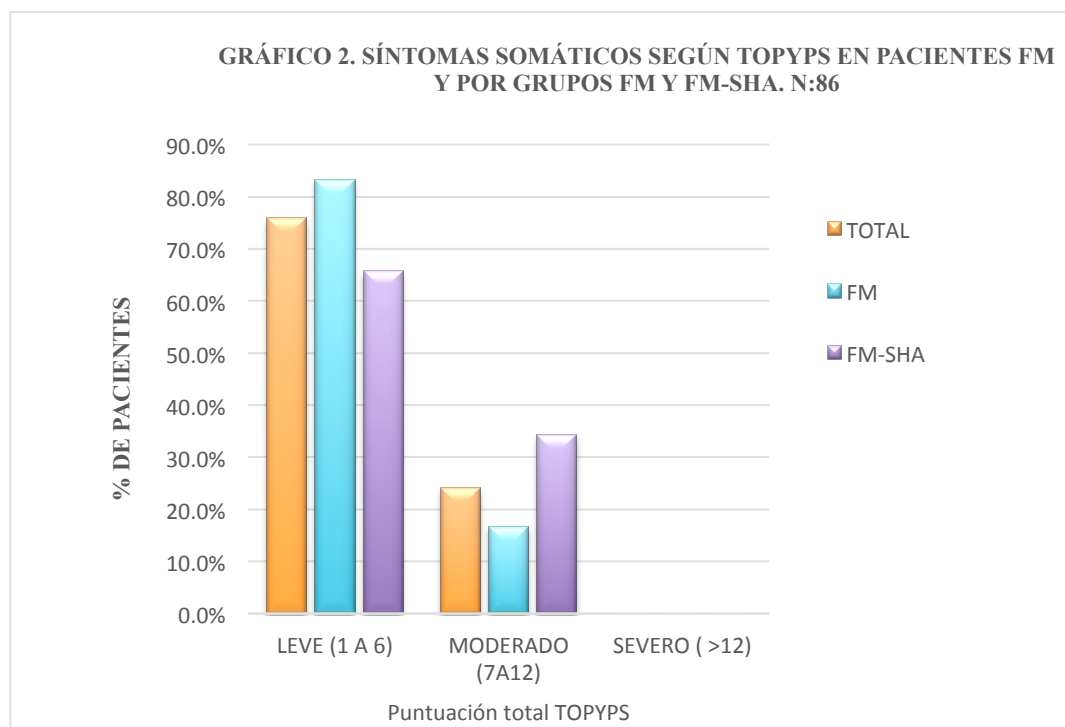
En nuestras pacientes se obtuvo una media en la puntuación del FIQ de 70,4 (DE±14,5), considerado severo. En el grupo FM fue de 71,1 (DE±15,0) y en el grupo FM-SHA de 69,32 (DE±14,0) sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,458$ ).

Mediante el cuestionario de calidad de vida y salud (SF-36) nuestras pacientes puntuaron una media de 25,5 (DE±5,3) en la sumatoria componente físico (Cf) y 36,1 (DE±13,2) en el componente mental (Cm); En el grupo FM la media del Cf fue de 25,5 (DE±5,2) y del Cm: 36,3 (DE±14,3), mientras que en el grupo FM-SHA Cf fue de 26,4 (DE±7,5) y el Cm: 35,7 (DE±11,6) sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,826$  y  $0,816$ ). Los datos obtenidos en las diferentes subescalas de calidad de vida (SF-36), impacto de la FM (FIQ), EVA del dolor y otras características se detallan en la Tabla 2.

**TABLA 2**  
*Características clínicas, EVA de dolor y cuestionario SF-36, FIQ de las pacientes FM y por grupos FM y FM-SHA. N:86*

	GRUPO TOTAL (n:86)		GRUPO FM (n:51)		GRUPO FM-SHA (n:35)		
	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE	<i>p</i>
TIEMPO EVOLUCIÓN DOLOR (AÑOS)	13,9	±9,3	14,1	±10,1	13,8	±8,4	0,825
DX FM (AÑOS)	4,5	±4,3	4,1	±3,8	5,1	±4,9	0,385
PRESENCIA DESENCADENANTE FM SI	52		29		23		0,643
Nº PUNTOS DOLOROSOS	14,7	±4,6	14,0	±5,1	15,2	±4,2	0,261
EVA	7,2	±1,9	7,5	±1,7	6,8	±2,1	0,237
FIQ	70,4	±14,6	71,1	±15,0	69,3	±14,0	0,458
SF36. FÍSICO	25,9	±6,2	25,5	±5,3	26,4	±7,5	0,829
SF36. MENTAL	36,1	±13,2	36,3	±14,3	35,7	±11,6	0,816
DX FM: años desde el diagnóstico de fibromialgia. EVA: intensidad del Dolor última semana (0-10) FIQ: • Cuestionario de Impacto de la FM (0-100). SF36: Calidad de vida mediante el cuestionario con sus Cf: componente física y Cm: componente mental (0-100) *Correlación significativa $p < 0,05$ **Correlación significativa $p < 0,01$ ***Correlación significativa $p < 0,001$ .							

Realizamos la valoración de la sintomatología somática mediante el cuestionario TOPYPS. La puntuación TOPYPS mostró una ligera tendencia hacia peores puntuaciones en pacientes del grupo FM-SHA, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0,074$ ). La puntuación global del TOPYPS fue de leve en un 75,9%, moderado en 24% y ningún paciente llegó a puntuaciones severas. Dichos resultados se muestran en el Gráfico 2.

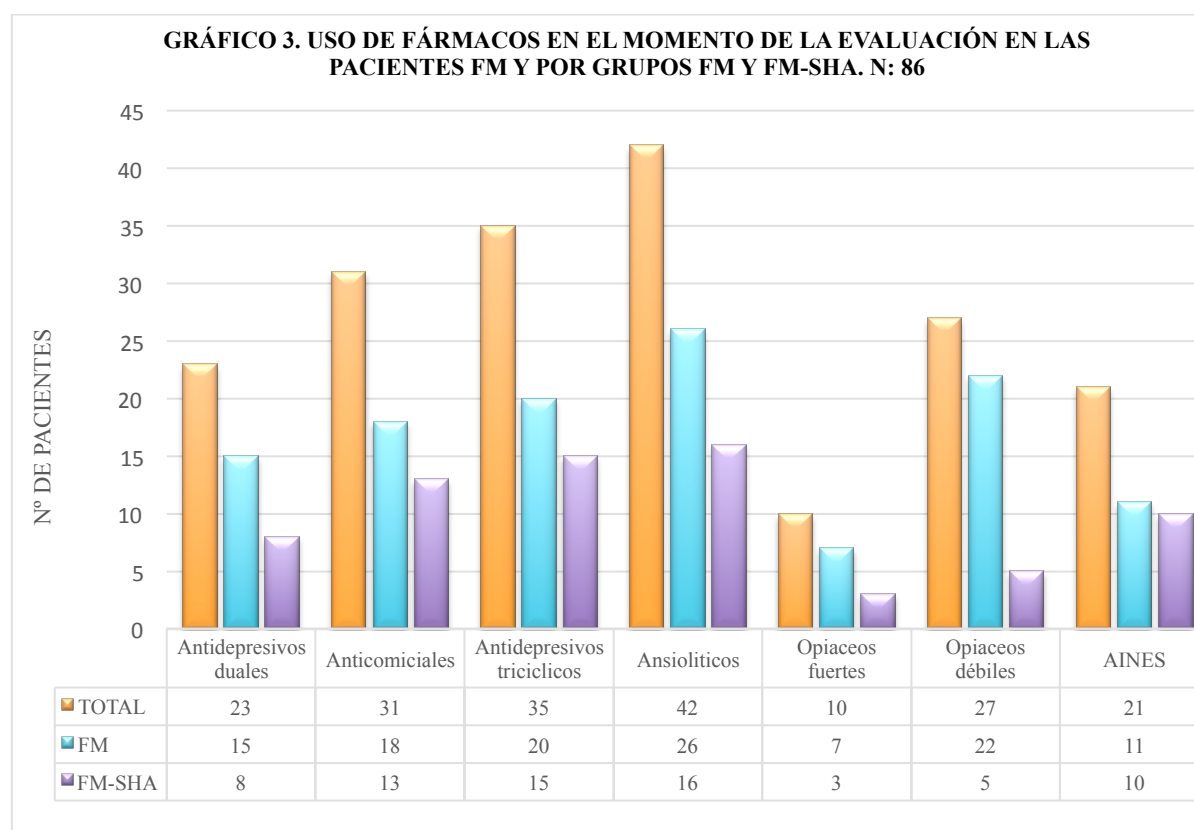


Otros síntomas analizados en nuestra cohorte de pacientes fueron: el bruxismo, que se encontró en 38 pacientes, la gingivitis encontrada en 20 pacientes, sin diferencias significativas en ambos casos ( $p>0,05$ ). No se han analizado síntomas como sueño o el cansancio, dado que no fueron objetivos de este estudio.

Los síntomas y signos propios del SHA que se incluyen entre los criterios Brighton y comentados previamente fueron analizados en las pacientes del grupo FM-SHA. Se encontró tendinitis en 27/35 (77,1%), esguinces 29/35 (82,9%), contracturas musculares y dolor de espalda en el 35/35 (100%), equimosis espontáneas en 32/35 (91,4%), mala cicatrización de las heridas en 13/35 (37%), hiperelasticidad cutánea en 30/35 (85%), miopía en 14/35 (40%) y subluxación cristalino 0/35 (0%). Estas pacientes debutaron con los síntomas del SHA a la edad media de 23,4 años ( $DE\pm 11,3$ ). El tiempo desde el inicio de síntomas y/o signos propios del SHA hasta el diagnóstico del SHA fue de 15,1 años, mientras que el tiempo transcurrido entre el inicio del dolor generalizado y el diagnóstico de la FM fue de 8,6 años en este grupo.

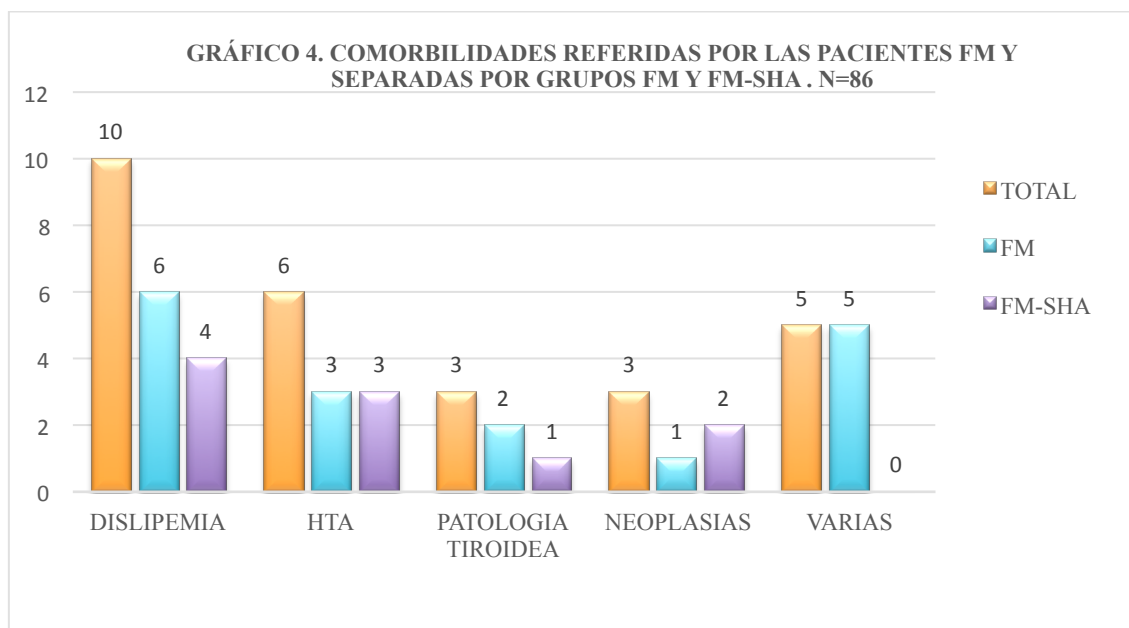
Los datos de la medicación utilizada para el manejo de la FM fueron obtenidos mediante entrevista médica y corroborados por la historia clínica y se pueden observar en el Gráfico 3. Un 24,4% de las pacientes con FM utilizan antiinflamatorios no esteroideos (AINES), sin diferencias significativas entre ambos grupos. El uso de opiáceos se describe en un 45,9%, y encontramos una mayor utilización de opiáceos en el grupo FM respecto del FM-SHA, con

una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ). El Tramadol es el opiáceo más frecuentemente reportado en ambos grupos. Otros medicamentos empleados por las pacientes con FM fueron: los antidepresivos duales y tricíclicos, los anticomiciales y los ansiolíticos, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p>0,05$ ).



El uso de terapia no farmacológica (Yoga, Acupuntura, Taichí, Fisioterapia, Osteopatía) para el control del dolor se describió en 37/86 pacientes, sin diferencias estadísticamente significativas, en el grupo FM, 18 pacientes (35%) y el grupo FM-SHA, 19 pacientes (54%).

Durante la entrevista médica y tras revisión de las historias clínicas se reveló que la comorbilidad más frecuentemente referida durante la entrevista fue la dislipemia (11,6%), seguida por la hipertensión arterial (7%), sin diferencias significativas entre ambos grupos ( $p>0,05$ ). Un 69% de las participantes negó comorbilidad asociada. Las distribuciones de las comorbilidades entre ambos grupos se detallan en el Gráfico 4.



Hemos analizado la sintomatología depresiva y ansiosa mediante las escalas auto-aplicadas de HADS, STAI, y BDI y encontramos una media en la puntuación de HADS ansiedad de 13,1 ( $DE \pm 3,8$ ) y una media en la puntuación de HADS depresión de 11,1 ( $DE \pm 4,2$ ). Hemos considerando Ansiedad y/o Depresión significativa las puntuaciones entre 12-16 (ver apartado material y método). A nivel de la valoración de la ansiedad y depresión mediante el HADS, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con un ( $p > 0,05$ ). Con puntuaciones medias en el grupo FM en HADS ansiedad de 13,6 ( $DE \pm 4,0$ ), HADS depresión de 11,3 ( $DE \pm 4,2$ ) y en el grupo FM-SHA la escala HADS ansiedad obtuvo una media de 12,3 ( $DE \pm 3,5$ ) y HADS depresión 10,8 ( $DE \pm 3,6$ ).

Siguiendo el análisis de la sintomatología mediante la escala BDI, encontramos que la puntuación media en nuestra cohorte fue de 25,0 ( $DE \pm 10,8$ ) (se consideró severo entre 20-29, ver apartado de material y método). Sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p = 0,365$ ). Las puntuaciones medias según los grupos fueron de 26,1 ( $DE \pm 12,0$ ) en el grupo FM y de 23,5 ( $DE \pm 8,6$ ) en el grupo FM-SHA.

La sintomatología ansiosa fue estudiada también mediante el cuestionario STAI Estado:  $\bar{x} = 37,2$  ( $DE \pm 11,4$ ) y STAI Rasgo:  $\bar{x} = 38,7$  ( $DE \pm 10,4$ ), donde no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (se consideró punto de corte de mayor a 30 para detectar síntomas clínicamente significativos para la escala de ansiedad. Ver apartado de material y método). Las puntuaciones medias del grupo FM fue de STAI estado:  $\bar{x} = 38,8$  ( $DE \pm 11,7$ ), STAI rasgo:  $\bar{x} = 39,1$  ( $DE \pm 11,2$ ) y del grupo FM-SHA fue de STAI estado:  $\bar{x} = 34,9$

(DE $\pm$ 10,8), STAI rasgo:  $\bar{x}$ =38,2 (DE $\pm$ 9,2). Los resultados de las puntuaciones de las escalas se detallan en la Tabla 3.

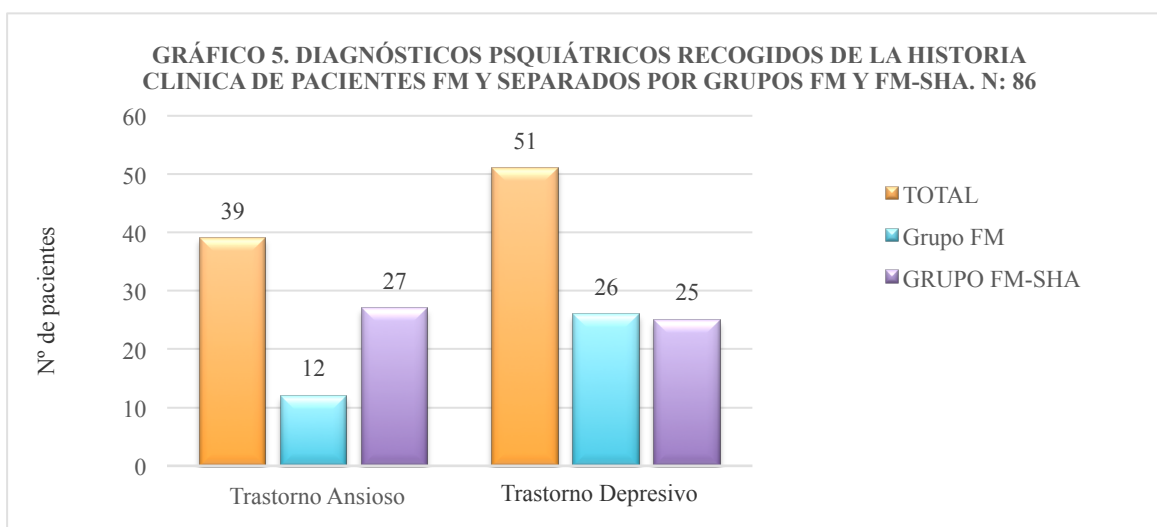
TABLA 3

*Puntuaciones en las escalas HADS, BDI y STAI en FM y separadas por grupos FM Y FM-SHA. N=86*

	TOTAL(n=86)		GRUPO FM(n=51)		GRUPO FM-SHA(n=35)		
	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE	<i>p</i>
<b>HADS</b>							
HADA	13,1	$\pm$ 3,8	13,6	$\pm$ 4,0	12,3	3,5	0,08
HADD	11,1	$\pm$ 4,2	11,3	$\pm$ 4,6	10,8	3,7	0,563
<b>BDI</b>	25,0	$\pm$ 10,8	26,1	$\pm$ 12,0	23,5	8,6	0,365
<b>STAI</b>							
STAI -ESTADO	37,2	$\pm$ 11,4	38,8	$\pm$ 11,7	34,9	10,7	0,069
STAI -RASGO	38,7	$\pm$ 10,4	39,1	$\pm$ 11,2	38,2	9,2	0,553

Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS; HADA: subescala de ansiedad y HADD: subescala depresión); Inventario de ansiedad estado-rasgo (STAI); Inventario de Depresión de Beck (BDI-II). \*Correlación significativa  $p < 0,05$  \*\*Correlación significativa  $p < 0,01$  \*\*\*Correlación significativa  $p < 0,001$ .

Al igual que analizamos la sintomatología depresiva y ansiosa con los cuestionarios comentados, hemos recogido de la historia clínica el diagnóstico de TD y TAn, realizados por profesionales de la salud mental. Ambos trastornos fueron prevalentes en nuestra cohorte, así el TD se encontró en 51 de las 86 pacientes (58,3%) y el TAn en 39 de 86 (45,3%). Los diagnósticos psiquiátricos se detallan en el Gráfico 5.



El TAn se presentó con una proporción mayor en las pacientes del grupo FM-SHA que en las del grupo de FM ( $p<0,001$ ). Se presentaron ambos trastornos de forma simultánea en una sola paciente del grupo FM.

Realizamos la correlación mediante el coeficiente de Spearman  $\rho$  (rho) y encontramos que la intensidad del dolor medido por EVA se correlacionó de forma positiva con las escalas de HADS ansiedad ( $\rho=0,375$ ;  $p=0,001$ ), HADS depresión ( $\rho=0,324$ ;  $p=0,002$ ), con el BDI ( $\rho=0,319$ ;  $p=0,003$ ) y STAI estado ( $\rho=0,267$ ;  $p=0,013$ ). Y se correlacionó de forma negativa con los cuestionarios de calidad de vida SF-36 componente físico ( $\rho=0,355$ ;  $p=0,001$ ). La mayor correlación del dolor mediante EVA fue una la correlación positiva con el cuestionario FIQ ( $\rho=0,498$ ;  $p=0,001$ ). Los resultados de las correlaciones de Spearman del EVA del dolor se detallan en la Tabla 4.

TABLA 4

*Correlaciones entre EVA y los instrumentos HADS, BDI, STAI, FIQ y SF-36. N=85*

EVA DEL DOLOR								
	HADA	HADD	BDI	STAI-E	STAI-R	FIQ	SF-36f	SF-36m
rho	,375**	,324**	,319**	,267*	0,169	,498**	-,355**	-,109
p	0,001	0,002	0,003	0,013	0,12	0,001	0,001	0,318
Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS; HADA: subescala de ansiedad y HADD: subescala depresión); Inventario de ansiedad estado-rasgo (STAI); Inventario de Depresión de Beck (BDI-II). rho: correlación Spearman *Correlación significativa $p < 0,05$ **Correlación significativa $p < 0,01$ ***Correlación significativa $p < 0,001$ .								



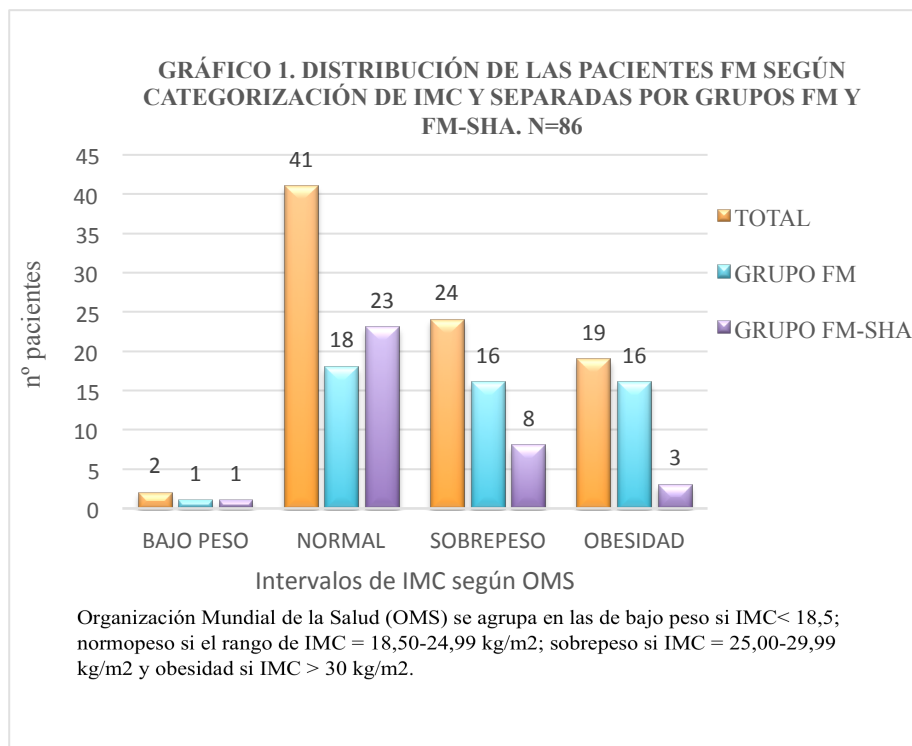
## **PROYECTO 2: ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN FM Y VALORACIÓN DE LAS POSIBLES DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS FM Y FM CON SHA.**

Previo al análisis de la composición corporal mediante BIA, realizamos el registro de algunas variables como peso en kilogramos (kg), talla en centímetros (cm) y el IMC en Kg/cm<sup>2</sup>.

Se describió en nuestra cohorte un peso promedio de 68 kg (DE±12,7), con una talla de 158,19 cm (DE±6,6) y un IMC de 26,0 kg/cm<sup>2</sup> (DE±9,5).

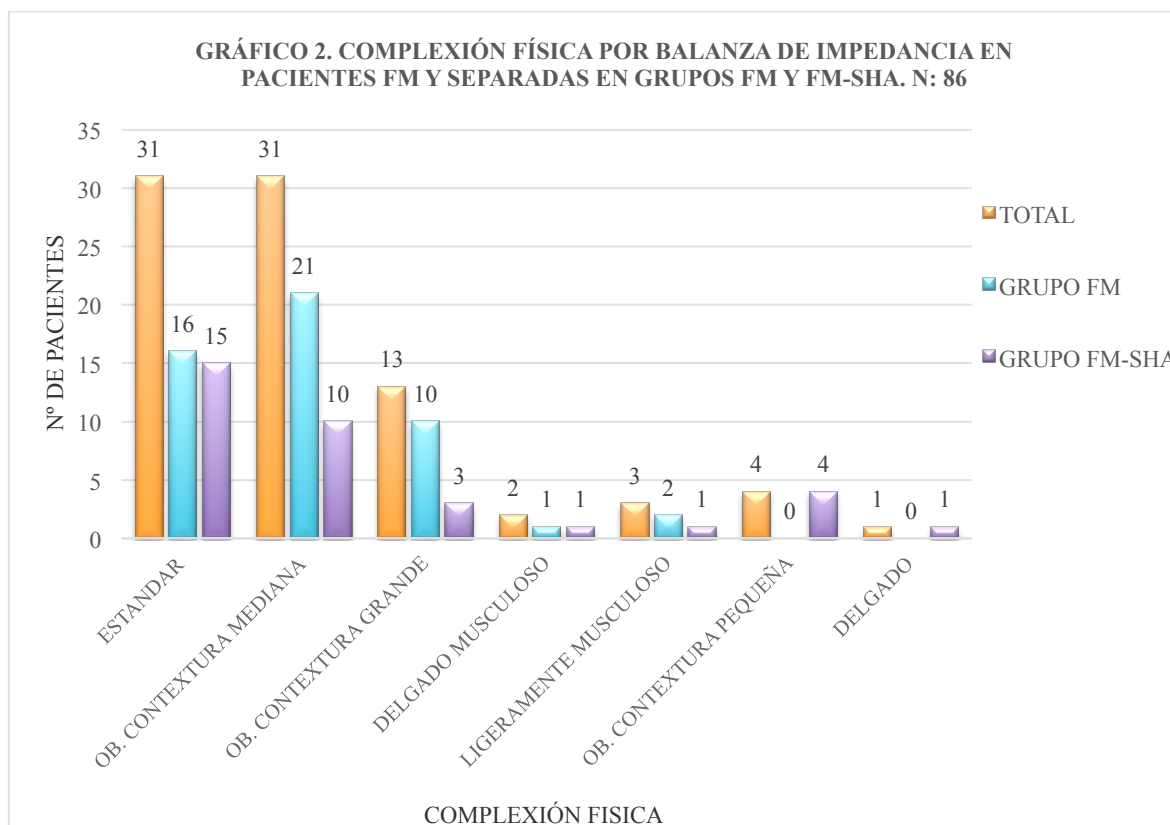
El IMC y peso en el grupo FM-SHA fue menor comparado al grupo FM siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,001$  y  $p=0,003$ , respectivamente). No se encontraron diferencias estadísticas significativas en la talla ( $p=0,846$ ). En el Gráfico 1, se reflejan los datos sobre obesidad (es decir IMC mayor a 30 kg/cm<sup>2</sup>), la cual se presentó en 19 de las 86 pacientes (22,1%). Tras la distribución de las pacientes según los intervalos del IMC recomendados por la OMS, se evidenció a mayor obesidad en el grupo FM, con diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,023$ ).

Realizamos la correlación Spearman en búsqueda posibles relaciones entre el IMC y parámetros como EVA, FIQ, SF-36. No encontramos ninguna correlación significativa del IMC con la EVA, ni con las puntuaciones de FIQ, así como tampoco con las escalas de depresión o ansiedad, ni con el SF-36.



La valoración de la composición corporal total fue realizada mediante BIA y los resultados más relevantes se detallan en forma cualitativa y cuantitativa a continuación.

Por un lado, los resultados cualitativos es decir la complexión física proporcionada por BIA, de los grupo FM y grupo FM-SHA, fueron respectivamente los siguiente: complexión física: “estándar”: 16/51 (31,4%) vs 15/35 (43%); “Obesidad de contextura mediana”: 21/51 (41,2%) vs 10/35 (28,5%); “Obesidad de contextura grande”: 10/51 (19,6%) vs 3/35 (8,6%); “Obesidad contextura pequeña”: 0/51 (0%) vs 4/35 (11,4%); “Delgado Musculoso”: 1/51 (1,9%) vs 1/35 (2,9%); “Ligeramente musculoso 2/51 (3,9%) vs 1/35 (2,9%); y “Delgado”: 1/51 (1,9%) vs 0/35 (0%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en ningún caso. Las diferentes complexiones físicas se muestran en el Gráfico 2.



La media de los resultados cuantitativos conferidos por BIA en la muestra total de nuestras pacientes fueron: MG: 21,8 kg ( $DE \pm 1,8$ ); MM: 40,6 kg ( $DE \pm 4,8$ ); y MO: 2,17 kg ( $DE \pm 0,2$ ). El Metabolismo Basal (MB) de todas nuestras pacientes fue de 1320,3 kcal ( $DE \pm 173,0$ ). La Tabla 1 describe la composición corporal por BIA en el total de nuestras pacientes y por grupos.

Al comparar por grupos, se encuentran diferencias significativas en todos los valores cuantitativos proporcionados por la BIA, siendo los resultados más relevantes en MG, MM y MO, que se comentan a continuación. La media de MG en el grupo FM fue de 24,1 kg ( $DE \pm 8,6$ ) y del grupo FM-SHA fue de 19,7kg ( $DE \pm 6,9$ ). Las pacientes del grupo FM tienen mayor MG total, en comparación a las del grupo FM-SHA ( $p=0.008$ ), así como un mayor porcentaje de ACT (grupo FM :31,4  $DE \pm 3,8$ ; comparado al grupo FM: 29,5  $DE \pm 3,2$ ;  $p=0,007$ ) y mayor MB corporal (grupo FM 1342,29  $DE \pm 164,49$ ; grupo FM: 1287,53  $DE \pm 182,68$  con una  $p=0,032$ ).

TABLA 1

*Composición corporal total por BIA en las pacientes FM y separadas en grupos FM y FM-SHA. N=85*

	TOTAL (N:85)		GRUPO FM(50)		GRUPO FM-SHA(35)		P
	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE	
MASA GRASA (KG)	21,8	±1,79	24,1	±8,6	19,7	±6,9	0,008**
AGUA CORPORAL TOTAL (KG)	30,5	±3,7	31,4	±3,8	29,5	±3,2	0,007**
MASA MUSCULAR (KG)	40,6	±4,8	41,7	±5,0	39,3	±4,2	0,008**
ÍNDICE MASA MUSCULAR	13,2	±3,5	14,2	±3,3	11,9	±3,3	0,001**
MASA ÓSEA (KG)	2,17	±0,24	2,23	±0,26	2,10	±0,21	0,005**
METABOLISMO BASAL (KCAL)	1320,3	±173,04	1342,29	±164,49	1287,53	±182,68	0,032*

\*Correlación significativa  $p < 0,05$  \*\*Correlación significativa  $p < 0,01$  \*\*\*Correlación significativa  $p < 0,001$ .

Volviendo al análisis realizado de la MG, en nuestras pacientes la distribución de la grasa se encontró que predominaba de forma preferente en el miembro inferior, para ambos grupos. El índice de grasa, es decir, la cantidad de grasa acumulada en el tronco, fue similar en ambos grupos ( $p=0,643$ ). Encontramos una correlación negativa, estadísticamente significativa, entre la MG y la puntuación del SF-36 en su función física, lo que se traduce como una peor calidad de vida en aquellas con mayor MG ( $p<0,001$ ) (Tabla 2). No advertimos ninguna correlación estadísticamente significativa entre la MG y las escalas de depresión, ansiedad, dolor, ni tampoco con el FIQ.

Con respecto al análisis cuantitativo de la MM otorgada por la BIA, la media de MM del grupo FM fue de 41,7 kg (DE±5,0), mientras que la MM del grupo FM-SHA fue de 39,3 kg (DE±4,2). Las pacientes del grupo FM-SHA presentaron menor MM en comparación a las del grupo FM ( $p=0,008$ ). Tal y como se observa en la Tabla 2 la MM presentó una ligera correlación negativa, con el puntaje de Beighton, es decir, a mayor puntuación en los criterios Beighton, menor MM ( $\rho=-,249$ ;  $p=0,021$ ). La MM presentó una correlación positiva con el componente físico del SF-36, aunque no con el mental, es decir, a mayor MM, mayor puntuación en el componente físico del SF-36.

Otro dato analizado por la BIA fue la MO, encontramos que en el grupo FM, la media de MO fue de 2,23 kg (DE±0,3) y en el grupo FM-SHA de 2,10kg (DE±0,2). EL grupo FM-SHA presentó menor MO comparado con el grupo FM ( $p=0,005$ ). La MO presentó una leve correlación negativa con la puntuación Beighton, es decir, a mayor puntuación Beighton, menor MO en BIA ( $\rho=-,228$ ;  $p=0,034$ ), también encontramos una correlación positiva con SF-36 en función física.

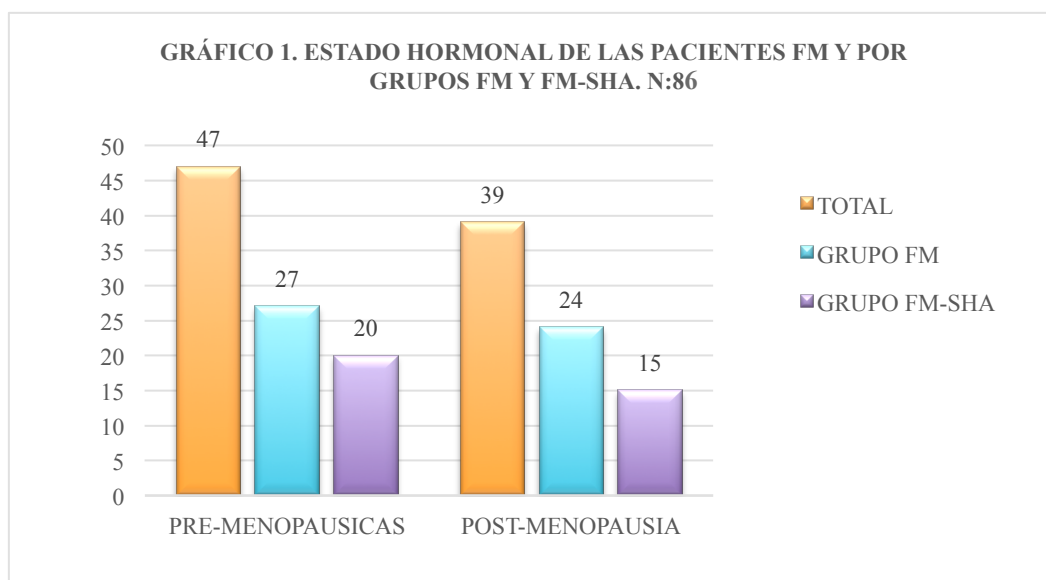
TABLA 2				
<i>Correlación entre la composición corporal y calidad de vida por SF-36 en pacientes FM. N=86</i>				
		MASA MUSCULAR %	MASA ÓSEA %	MASA GRASA %
SF-36 FÍSICA	<i>rho</i>	,245*	,269*	-,269*
	<i>p</i>	0,023	0,012	0,013
SF-36 MENTAL	<i>rho</i>	-,153	-,127	,167
	<i>p</i>	0,168	0,244	0,127
SF-36: cuestionario calidad de vida mediante; <i>rho</i> : Coeficiente correlación Spearman*Correlación significativa $p < 0,05$ **Correlación significativa $p < 0,01$ ***Correlación significativa $p < 0,001$ .				

El MB del grupo FM fue de 1342,3 kcal (DE $\pm$ 164,5) y en el grupo FM-SHA fue de 1287,5 Kcal (DE $\pm$ 182,7). Encontramos un metabolismo basal menor en el grupo FM-SHA con una diferencia estadísticamente significativa en relación con el grupo FM ( $p=0,032$ ).

### PROYECTO 3: ANÁLISIS DEL METABOLISMO ÓSEO EN PACIENTES CON FM Y VALORACIÓN DE LAS POSIBLES DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS FM Y FM-SHA.

El análisis del metabolismo óseo se llevó a cabo mediante la utilización de la DXA y tras el estudio de la concentración plasmática de calcifediol en ng/mL, PTH en pg/mL, FA en UI/L, Ca mg/dL y F en mg/dL.

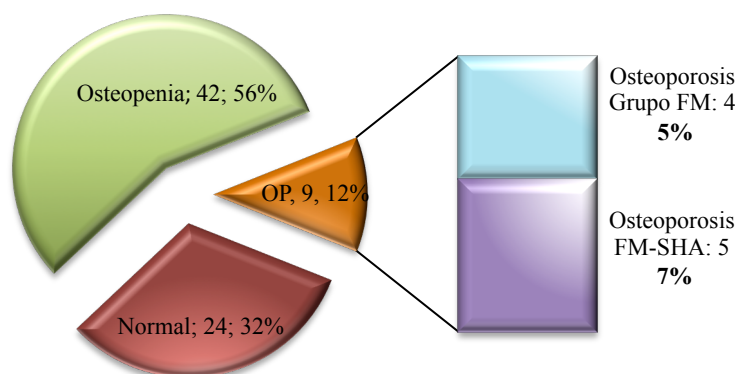
Se describió en nuestra cohorte que 47/86 (54,7%) de las pacientes se encontraban en el periodo pre-menopáusico y 39/86 (45,3%) en el de la post-menopausia, tal y como se detalla en el Gráfico 1.



Accedieron a la realización de la DXA, 75 pacientes del total de las 86 pacientes incluidas en el estudio. Por lo que el análisis de la DMO fue realizado en estas 75 pacientes, de ellas 29 representaban al grupo FM-SHA y 46 pacientes al grupo FM.

Tras la valoración de la DMO por DXA en nuestra cohorte se encontró que 9 de 75 pacientes presentaba OP, definida según OMS. (Ver apartado de material y método), lo que representó a un 12% de nuestra cohorte de pacientes, tal y como se refleja en el Gráfico 2.

**GRÁFICO 2. RESULTADOS DENSITOMÉTRICOS EN PACIENTES FM N:75**



Los valores de la DMO en los diferentes sitios evaluados mediante DXA se detallan a continuación. En la Tabla 1, se muestran las medias de la DMO de Columna Lumbar (CL) fue de 0,932 g/cm<sup>2</sup> (DE±0,133), DMO de cuello femoral (CF): 0,7458 g/cm<sup>2</sup> (DE±0,121) y una DMO de cadera total (CT): 0,8582 g/cm<sup>2</sup> (DE±0,128).

**TABLA 1**

*Resultados de la DXA en FM total y por grupos FM y FM-SHA. N=75*

	TOTAL (75)		GRUPO FM (46)		GRUPO FM-SHA (29)		p
	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE	
DMO COLUMNA LUMBAR GR/CM <sup>2</sup>	,932	,134	0,953	,147	0,90	,1076	0,135
DMO CUELLO FÉMUR GR/CM <sup>2</sup>	,746	,121	0,763	,124	0,718	,113	0,148
DMO CADERA TOTAL GR/CM <sup>2</sup>	,858	,129	0,882	,129	0,820	,121	0,038*
T SCORE COLUMNA LUMBAR	-,105	1,223	-0,884	1,359	-1,307	,942	0,197
Z SCORE COLUMNA LUMBAR	-,188	,106	0,034	1,135	-0,536	,819	0,031*
T SCORE CUELLO FÉMUR	-,875	1,205	-0,704	1,291	-1,144	1,018	0,207
Z SCORE CUELLO FÉMUR	-,084	1,053	0,091	1,080	-0,364	,963	0,138
T SCORE CADERA TOTAL	-,649	1,048	-0,454	1,079	-0,959	,933	0,052
Z SCORE CADERA TOTAL	-,083	,993	0,117	1,023	-0,407	,865	0,033*

DMO: densidad mineral ósea medida por DXA: absorciometría con rayos X de doble energía; p: valor de significación; \*Correlación significativa p < 0,05 \*\*Correlación significativa p < 0,01 \*\*\*Correlación significativa p < 0,001.

Al separarlas por grupos observamos que las pacientes del grupo FM-SHA presentaron una DMO en CT menor que las del grupo FM, esta diferencia fue estadísticamente significativa

( $p=0,038$ ), y se mantuvo tras ajustarse por edad y nivel hormonal. No se encontró diferencias estadísticamente significativas a nivel de la DMO en CL ni en CF entre ambos grupos. Tras el análisis estadístico de correlación Spearman ( $\rho$ ) entre de la DMO en los 3 sitios y el IMC, encontramos que la DMO y el IMC se correlacionan en positivo y de forma estadísticamente significativa en los 3 sitios analizados: CL ( $\rho=,250$ ;  $p=0,033$ ); CF ( $\rho=,4160$ ;  $p<0,001$ ); CT ( $\rho=,417$ ;  $p<0,001$ ). No encontramos otras correlaciones de la DMO con variables analizadas como: la puntuación Beighton, consumo de fármacos, ni las diferentes escalas de HADS, BDI, STAI, SF-36 ni FIQ.

Con respecto a la concentración plasmática de calcifediol, PTH, FA, Ca y F, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Los resultados en relación a los niveles plasmáticos de las variables estudiadas se señalan en la Tabla 2.

TABLA 2 <i>Tasas hemáticas de FA, calcio, F, proteínas totales, PTH y Calcifediol, por grupos FM Y FM-SHA. N=86</i>							
	TOTAL (86)		GRUPO FM (51)		GRUPO FM-SHA (35)		p
	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE	
FOSFATASA ALCALINA	65,8	±21,4	68,7	±23,2	61,6	±18,0	0,086
CALCIO	9,6	±0,5	9,6	±0,4	9,5	±0,5	0,415
FOSFATO	3,7	±0,5	3,7	±0,50	3,8	±0,6	0,424
PROTEINA TOTAL	6,9	±0,4	7	±0,3	6,9	±0,4	0,324
PTH-INTACTA	38,5	±20	39,6	±21,2	36,8	±19,9	0,493
CALCIFEDIOL	23,5	±10,7	21,9	±11,1	25,6	±9,9	0,098
CALCIO mg/dL, Intervalo normal: 8,5 mg/dL - 10,5 mg/dL. FOSFATO mg/dL, Intervalo normal 2,5 mg/dL - 4,8 mg/dL. PARATHORMONA (PTH) pg/mL, Intervalo normal: 15 pg/mL-65 pg/mL. FOSFATASA ALCALINA (UI/L), Intervalo normal 35 UI/L -129 UI/L a 37°C. CALCIFEDIOL (ng/mL), Intervalo normal 30 ng/mL-150 ng/mL. PROTEÍNA TOTAL g/dL, Intervalo normal 6,0 g/dL-8,3 g/dL. *Correlación significativa $p < 0,05$ **Correlación significativa $p < 0,01$ ***Correlación significativa $p < 0,001$ .							

Se observó que la FA en el total de pacientes presentó una media de 65,8 U/L (DE±21,4), en el grupo FM de 68,7 UI/L (DE±23,2) y en el grupo FM-SHA de 61,6 U/L (DE±18). El Ca en el total de la muestra presentó una media de 9,6 mg/L (DE±0,4), las del grupo FM una media de 9,6 mg/L (DE±0,4) y grupo FM-SHA: 9,5 mg/L (DE±0,5). El Fوسفato del total de las



pacientes presentó una media de 3,7 mg/L (DE±0,5); el grupo FM: 3,7 mg/L (DE±0,5), mientras que el grupo FM-SHA: 3,8 mg/L (DE±0,6). Las proteínas totales en nuestra cohorte llegaron a tasas hemáticas medias de 6,9 gr/dL (DE±0,4) y en el grupo FM de 7 g/dL (DE±0,3) y en grupo FM-SHA: 6,9g/dL (DE±0,4). La PTH media del total fue de 38,5 pg/mL (DE±20), en el grupo FM: 39,6 pg/mL (DE±21,2) y grupo FM-SHA: 36,8 pg/mL (DE±19,9).

La hipo-D (concentración plasmática calcifediol menor a 30 ng/ml) fue encontrada en 62/84 (74%) de los pacientes, sin correlación significativa con los resultados densitométricos.

Así mismo, analizamos el uso de fármacos osteopenizantes y antiosteoporóticos en nuestras pacientes afectas de FM y encontramos que, en el momento del estudio, 27/86 (31%) pacientes se encontraban en tratamiento con anticomiciales. Este tratamiento no se correlacionó de forma significativa con los datos de DXA normales o alterados. Ninguna de nuestras pacientes se encontraba en tratamiento antiosteoporóticos.

Quisimos recoger también información sobre el número de fracturas osteoporóticas que habían sufrido las pacientes de nuestra muestra. El resultado final fue que no se reportó ningún tipo de fracturas osteoporóticas en ellas.

Como parte de la valoración del metabolismo óseo, nos propusimos evaluar la existencia de correlaciones entre los datos cuantitativos de la BIA (MO, MM, MG) con los datos de la DMO por DXA. Encontramos que la MG se correlacionó de forma positiva con la CT ( $r=0,322$ ;  $p=0,006$ ) y CF ( $r=0,326$ ;  $p=0,005$ ), y sin correlación con la DMO de CL ( $r=0,134$ ;  $p=0,257$ ). La MM presentó una correlación positiva la DMO en los 3 sitios valorados con la DXA: CL ( $r=0,360$ ;  $p=0,002$ ), CT ( $r=0,357$ ;  $p=0,002$ ), CF ( $r=0,312$ ;  $p=0,007$ ). La MO presentó una correlación positiva la DMO en los 3 sitios valorados con la DXA: CL ( $r=0,431$ ;  $p<0,001$ ), CT ( $r=0,459$ ;  $p<0,001$ ), CF ( $r=0,425$ ;  $p<0,001$ ). Los resultados hallados se pueden ver en la Tabla 3.

**TABLA 3**  
*Correlaciones entre DMA y masa ósea, masa grasa y masa muscular mediante BIA, en pacientes FM. N=75*

		% MASA GRASA	% MASA MUSCULAR	% MASA ÓSEA
DMO CL	<i>rho</i>	,134 (ns)	,360**	,431***
DMO CF	<i>rho</i>	,326**	,357**	,459***
DMO CT	<i>rho</i>	,322**	,312**	,425***

*rho*: coeficiente de correlación Spearman; DMO: Densidad mineral ósea medida por g/cm<sup>2</sup>; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral; CT: cadera total. ns: no significativa

\*Correlación significativa  $p < 0,05$  \*\*Correlación significativa  $p < 0,01$  \*\*\*Correlación significativa  $p < 0,001$ .

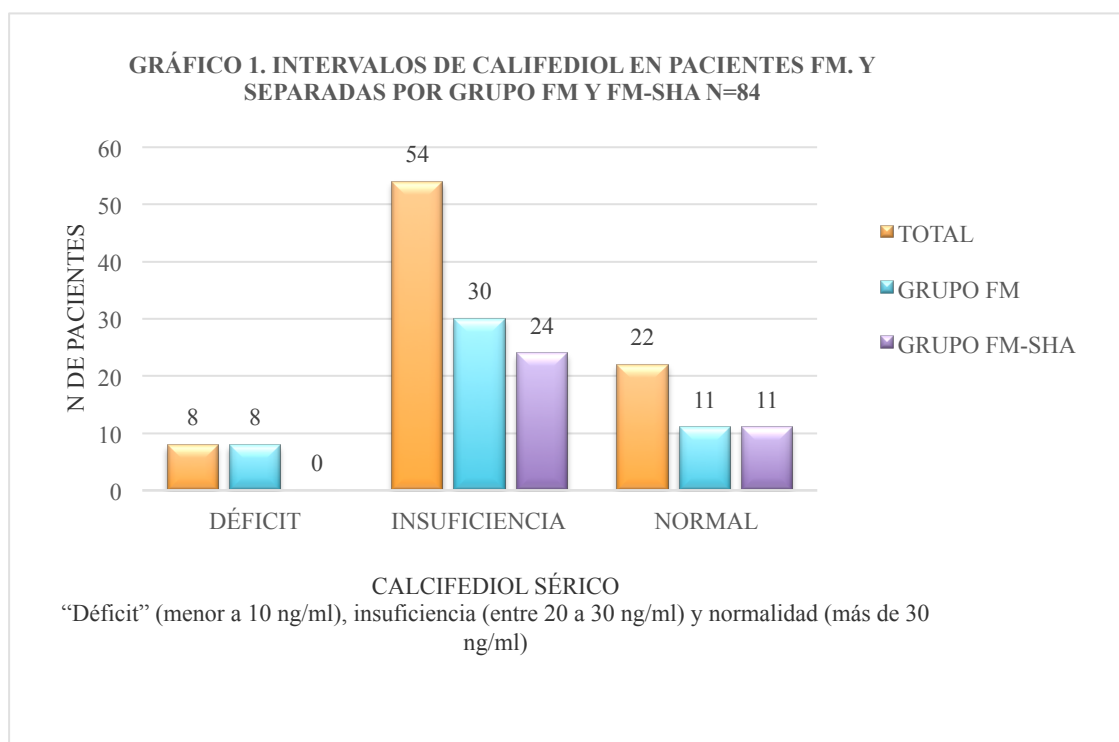
La MO se informó dentro de los límites “estándar” por la BIA en todas las pacientes, según los valores de referencia utilizados por este equipo. La asociación de la MO con osteopenia/osteoporosis se estudió mediante las curvas ROC, que presentan un área por debajo de la curva (AUC: *area under the curve*) de 0,717 (0,589-0,844) con una  $p=0,003$ . El punto óptimo de corte de la MO que permitió diferenciar normalidad de la DMO se calculó utilizando el índice de Youden y fue de MO: 2,325kg; con una E: 86% y S 52%.

Mediante el análisis de la regresión binaria logística se encuentra que la MO de 2.325 kg presenta una razón de probabilidades OR (en inglés, *odds ratio*) de 8,944. Los detalles de este análisis se muestran en la Tabla 4.

<b>TABLA 4</b> <b>Análisis univariante y multivariante para pacientes FM con Osteopenia/Osteoporosis mediante DXA</b>						
	<b>OR</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>P</b>	<b>OR ajustada (IMC/EDAD)</b>	<b>OR ajustada(IC 95%)</b>	
EDAD	1,067	(1,005-1,133)	0,035			
IMC	0,884	(0,787-0,993)	0,038			
<b>POST MENOPAUSIA</b>	<b>3,913</b>	<b>(1,319-11,603)</b>	<b>0,014</b>	<b>POST MENOPAUSIA</b>	<b>5,406</b>	<b>(1,511-19,333)</b>
GRUPO SHA+	2,149	(0,728-6,35)	0,166			
VITAMINA D ALTERADA**	1,847	(0,533-6,399)	0,333			
<b>MASA ÓSEA: 2,325*</b>	<b>6,857</b>	<b>(2,187-21,496)</b>	<b>0,001</b>	<b>MASA ÓSEA: 2,325*</b>	<b>8,944</b>	<b>(2,430-32,906)</b>
OR: odds ratio; *Masa ósea por BIA mayor a 2,325 kg. Punto de corte propuesto capaz de diferenciar una DXA alterada. **Vitamina D menos de 30ng/mL. SHA+: presencia de SHA por Brighton. IMC: índice de masa corporal.  *Correlación significativa $p < 0,05$ **Correlación significativa $p < 0,01$ ***Correlación significativa $p < 0,001$ .						

#### PROYECTO 4: ESTUDIO DE LAS CONCENTRACIONES HEMÁTICAS DE CALCIFEDIOL EN PACIENTES CON FM Y VALORACIÓN DE LAS POSIBLES DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS FM Y FM-SHA.

Se recogieron muestras de sangre periférica de las 84 pacientes en las que se determinó las concentraciones plasmáticas de calcifediol. El valor medio de calcifediol fue de 23,4 (DE±10,7), con un intervalo entre 4 ng/ml y 57,7 ng/ml. Se define hipo-D a los valores de calcifediol menores a 30 ng/ml (ver apartado material y método). La prevalencia de la hipo-D en pacientes con FM se encontró en 62/84 (73,8%), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p>0,05$ ). Tal y como se muestra en el Gráfico 1, separamos a las pacientes por categorías de “déficit” (menor a 10ng/ml), insuficiencia (entre 20 a 30ng/ml) y normalidad (más de 30 ng/ml). Encontramos una diferencia estadísticamente significativa, en la categoría “déficit”, que se encontró en el grupo de FM y no del grupo FM-SHA ( $p=0,038$ ).



Tal y como se refleja en el Gráfico 2, al comparar con las escalas de depresión HADD y BDI entre estos intervalos de calcifediol (normalidad, insuficiencia y déficit), se observó que las puntuaciones de las escalas disminuyeron de forma significativa a través de estos grupos, es

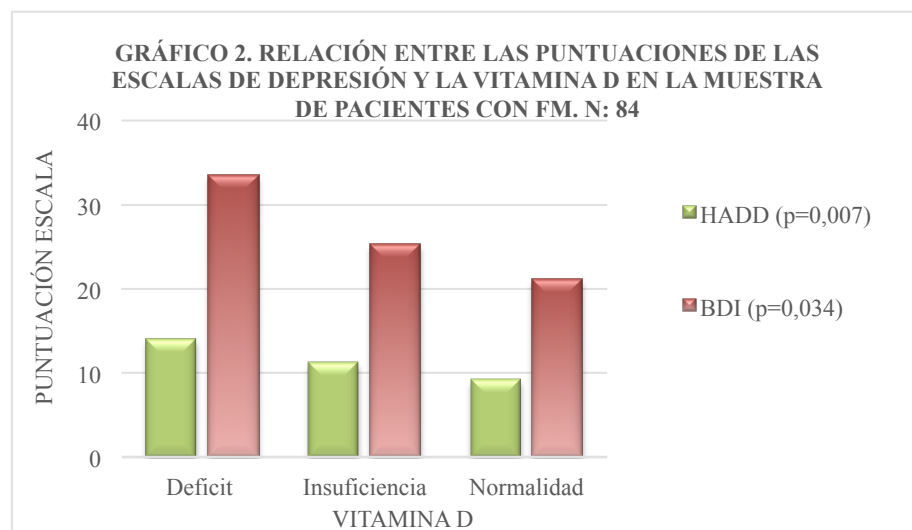
decir con el aumento del calcifediol encontramos menor severidad en las escalas de depresión, HADD ( $p=0,007$ ) y BDI ( $p=0,034$ ). Igualmente, encontramos que la puntuación de la escala de ansiedad STAI-rasgo disminuye al aumentar el nivel sérico de calcifediol ( $p=0,007$ ). Mientras que la puntuación del PIPS en la sub-escala cognitiva aumenta con el aumento del calcifediol ( $p=0,009$ ). No encontramos relación con la intensidad del dolor medido por EVA, ni la puntuación FIQ, ni la puntuación del SF-36 con el nivel sérico de calcifediol. Tampoco hemos encontrado ninguna correlación del nivel sérico de calcifediol con el IMC, el peso, ni con los resultados cuantitativos de la BIA (MG, MM, MO) (Tabla 1).

**TABLA 1**

*Correlaciones entre Calcifediol Sérico y escalas HADS, BDI, STAI Y PIPS. N=84*

	DÉFICIT		INSUFICIENCIA		NORMAL		<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>
	MEDIA	DE	MEDIA	DE	MEDIA	DE			
							DÉFICIT VS. INSUFIC	DÉFICIT VS. NORM	INSUF VS. NORM
HADA	14,4	4,0	13,1	3,6	12,3	4,4	0,228	0,257	0,752
HADD	14,0	3,8	11,3	3,9	9,2	4,3	0,05	0,007**	0,02*
BDI	33,5	14,2	25,3	10,4	21,2	9,4	0,04*	0,03*	0,105
STAI E	43,4	11,7	37,1	11,2	34,5	11,7	0,200	0,075	0,406
STAI R	41,9	9,1	39,3	10,4	35,3	10,5	0,437	0,100	0,05
PIPS E	44,5	11,2	38,5	11,8	39,0	11,4	0,179	0,291	0,900
PIPS FC	26,4	1,4	22,5	3,7	23,6	3,8	0,003**	0,04*	0,210

HADA: subescala de ansiedad y HADD: subescala depresión; STAI E: inventario de ansiedad estado STAI R: inventario de ansiedad rasgo; BDI: inventario de depresión de Beck.  
PIPS E: Evitación: subescala de inflexibilidad psicológica en el dolor. PIPS FC: Fusión cognitiva: subescala de inflexibilidad psicológica en el dolor. \*Correlación significativa  $p < 0,05$  \*\*Correlación significativa  $p < 0,01$  \*\*\*Correlación significativa  $p < 0,001$ .



Al hacer un análisis de sensibilidad, cambiando el punto cohorte a “menor o mayor de 20 ng/ml”, siguió destacando la correlación estadísticamente significativa con las escalas de HADS depresión ( $p=0,039$ ) y STAI estado ( $p=0,033$ ).

El calcifediol sérico menor de 30 ng/ml se encontró en el 80% de las pacientes con TD y en un total de 27 sobre 39 pacientes lo que representa al 69,2% de las pacientes, se encontró la presencia de TAn, sin diferencias estadísticamente significativas.

## VII. DISCUSIÓN

EL objetivo principal de nuestro estudio fue demostrar la existencia de diferencias entre las pacientes afectas de FM con SHA y las pacientes con FM sin SHA, tanto a nivel de variables clínicas (dolor, variables relacionadas con el diagnóstico, uso de fármacos y puntuación de varios cuestionarios), composición corporal, metabolismo óseo y en concentraciones de calcifediol.

A nuestro conocimiento, es el primer estudio que encontró diferencias entre las pacientes afectas de FM y las afectas de FM con SHA; y el primer trabajo en el que se registró una prevalencia elevada (40,7%) de SHA, por criterios Brighton en pacientes con FM. En este aspecto, tras una extensa revisión en la literatura (mediante búsqueda de palabras clave como “fibromialgia” y “síndrome de hiperlaxitud articular” en Medline, Embase y PubMed Central), encontramos solo dos estudios previos que valoran la relación entre SHA, mediante los criterios Brighton en FM, aunque ninguno de ellos reporto específicamente la prevalencia de SHA en pacientes afectas de FM. Sin embargo, como mencionamos previamente, varios trabajos si han determinado la prevalencia de la HA mediante el criterio Beighton, en pacientes con FM en los que el porcentaje publicado osciló entre el 24 y 64%. En nuestro estudio la HA (según criterios Beighton) se presentó en 37 de 86 pacientes con FM, por lo que la prevalencia fue de un 43% de HA en nuestras pacientes afectas de FM. Este porcentaje fue superior al referido por el de Acasuso et al., en el que tras evaluar a 66 mujeres FM y 70 con otras patologías reumatológicas reveló que un 27,3% de las pacientes con FM presentó HA, en comparación al 11,9% de las otras pacientes con patologías reumatológicas(177). Otros estudios como el de Hudson et al., encontraron prevalencias aún mas bajas de un 13,2% de ha en pacientes afectas de FM(172), a diferencia del trabajo de Ofluoglu et al.(175), en el que la prevalencia llega a un 64% de HA en pacientes con FM comprado a un 22% en controles. Probablemente los diferentes resultados de prevalencia de HA en FM se deban a que los criterios diagnósticos requieren no solo conocimiento, sino un entrenamiento y experiencia para aplicarlos de la forma adecuada.

Recapitulando los estudios que analizaron al SHA, diagnosticado criterios Brighton, uno de ellos fue el trabajo publicado por Clark et al., que estudió a 90 pacientes con SHA y concluyó que un 86% de ellas presentaba dolor crónico generalizado, y que el 19% de éstas pacientes habían referido estar afectas de FM(135). El trabajo de Clark, no examinó a las pacientes según los criterios de clasificación de la FM. En nuestro hemos analizado tanto la presencia

de FM por criterios clasificatorios ACR 90 y el diagnóstico de SHA mediante criterios de Brighton, vigente en el momento del estudio. Además, el trabajo de Clark no analizó a los pacientes afectados de FM con SHA como un subgrupo diferente. El segundo trabajo que encontramos fue llevado a cabo por de Ribel et al.(178), que intentó de forma fallida determinar que las pacientes diagnosticadas de FM con SHA son un subgrupo dentro de las FM; la principal limitación de este estudio fue la muestra reducida, con un total de 27 pacientes.

Es conveniente señalar que posterior a la realización de nuestro trabajo, se publicó la nueva clasificación del SED, en la que se sugiere reemplazar el término SHA por SEDh y se crean los nuevos criterios internacionales 2017 para el SEDh(114).

A continuación, presentamos las discusiones de los diferentes proyectos de forma separada, para lograr que sea más práctica y organizada.

## **PROYECTO 1: ANÁLISIS DE LAS VARIABLES CLÍNICAS EN FM Y VALORACIÓN DE LAS POSIBLES DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS FM Y FM CON SHA.**

Contrario a nuestra hipótesis estos dos grupos no se diferenciaron en la intensidad del dolor que perciben, ni en la cantidad de *puntos dolorosos* de la FM, así como tampoco en la presencia o tipo de desencadenantes de la FM. Ambos grupos puntuaron similar en el FIQ y en el SF-36, en sus dos componentes mental y físico, es decir, las pacientes son similares en cuanto a la intensidad del dolor y la repercusión de la patología en la calidad de vida. Quizás podríamos pensar que esta similitud, fue debido a que son pacientes seleccionadas desde un centro especializado, al cual son remitidas las pacientes de mayor complejidad y severidad.

En el grupo FM-SHA, existió un mayor retraso en el diagnóstico de SHA, aproximadamente unos 15 años, en comparación al diagnóstico de FM, que fue realizado en un periodo de 8 años, desde el inicio del dolor generalizado. Probablemente, este retraso en el diagnóstico fue debido a la falta de conocimiento del SHA por parte de los profesionales. Así mismo, está ampliamente descrito que existe un solapamiento entre varias entidades que comparten el signo de HA, por lo que la categorización como SHA se dificulta todavía más.

En el trabajo de Ribel(178), anteriormente comentado, la muestra incluyó a 12 pacientes con FM y 15 pacientes afectas de FM con SHA, en las que se evaluó diferencias antropométricas, clínicas, biopsias musculares y cutáneas. También evaluaron la DMO, pero solo a nivel del calcáneo y por un método diferente a la DXA. Quizás lo más relevante de este trabajo fue el hallazgo de la DMO del calcáneo disminuida en ambos grupos, sin diferencia estadísticamente significativa entre ellos. No reportaron diferencias en las biopsias musculares ni cutáneas, tampoco a nivel clínico ni antropométrico. Concluyeron que las pacientes afectas de FM con SHA “no parecen diferir del resto de las pacientes con FM en la severidad. Contrariamente al trabajo de Ribel et al., en nuestro trabajo a las pacientes FM-SHA las consideramos como un subgrupo dado que presentaron diferencias en diversas variables más allá del ámbito clínico(178).

Las características clínicas de las pacientes incluidas en nuestro estudio fueron, de forma general, similares a la mayoría de los estudios realizados en pacientes con FM. A nivel del EVA del dolor encontramos en nuestra cohorte que la media fue de 7,1 (DE±10,07), ligeramente superior a la descrita por Wolfe et al.(110), en 2011, que reportó una media de



6,5 en más de 700 pacientes estudiadas. El EVA de la última semana varía ampliamente en los diferentes estudios entre 6,01 y 8,07(202,203). Consideramos que el dolor es un síntoma subjetivo difícil de estimar por estar sujeto a varios sesgos, entre ellos la selección de pacientes, así como la variabilidad del dolor en una paciente a lo largo del día.

Otros síntomas frecuentes en pacientes afectas de FM, son los síntomas somáticos los cuales en nuestro estudio fueron analizados mediante la escala TOPYPS. A nuestro conocimiento, es la primera vez que se evaluaron los síntomas somáticos mediante el TOPYPS en una población de pacientes afectas de FM y de FM con SHA. Los síntomas somáticos fueron leves en la mayor parte de las pacientes y ninguna de nuestras pacientes presentó el grado de severidad elevado (es decir una puntuación mayor 12). No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas a nivel de la escala TOPYPS entre el grupo FM y el grupo FM-SHA. Ambos grupos presentaron la misma severidad en relación a los síntomas somáticos por lo que son indiferenciables en esta característica. Se requieren más estudios con una muestra mayor de pacientes para determinar si realmente no existen diferencias entre grupos, así como un estudio que compare esta puntuación con otras escalas de severidad de síntomas somáticos.

Con respecto al impacto de la FM en el estado de salud y la afectación funcional de la misma, hemos encontrado que nuestras pacientes puntúan similar a otros trabajos como el realizado en 2004, por Monterde et al.(182), en el cual la media de la puntuación total del FIQ fue de 70,8 ( $DE \pm 11,2$ )(135), en nuestro trabajo la puntuación media del FIQ fue de 70,36 ( $DE \pm 14,5$ ).

La calidad de vida se encontró disminuida en pacientes FM y FM con SHA, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Nuestro trabajo demostró que las pacientes con FM presentan puntuaciones del SF-36 similar a otros estudios como el de Soriano-Maldonado et al.(204), que valoró la calidad de vida de pacientes con FM y presentaron resultados promedios del Cm: 35,7 y Cf: 29,8. Las puntuaciones del SF-36 en pacientes afectas de FM, son según varios trabajos muy inferiores a los de la población general(184). En el estudio EPISER(205,206) se destacó que de entre las patologías reumatológicas valoradas, la FM, presentó una alteración severa en la calidad de vida.

Al igual que en el nuestro, en la mayoría de los trabajos se demostró la existencia de una asociación entre la depresión y FM(63), así como, de la ansiedad con la FM(207,208). En general, en la mayoría de ellos se utilizaron las escalas HADS, STAI o BDI para definir las

asociaciones comentadas. Las pacientes con FM presentaron puntuaciones elevadas en las escalas mencionadas, no obstante, inferior al rango considerado patológico. En nuestro estudio no se encontró diferencia entre los grupos FM y FM-SHA en las escalas de HADS, ni STAI, ni BDI. Encontramos que tanto la puntuación de HADD y como la del BDI presentaron una correlación positiva con la puntuación del EVA de dolor, al igual que en nuestro estudio existe un estudio como el de Aguglia et al.(209) en el que se reportó dicha asociación, aunque en otro trabajo no encuentran relación entre el dolor y los síntomas depresivos(207). Se cree que existe una interacción bidireccional entre la depresión y el dolor en pacientes con FM, incluso se sugiere que la depresión sea una consecuencia del dolor crónico(210), e incluso se sugiere que la depresión empeora el FIQ(207) y el SF-36 (202) en pacientes con FM. En un trabajo se observó que pacientes tratados con *duloxetina* ha demostrado mejora en el estado de ánimo en un 31% y a su vez disminución del dolor (66). Nuestro estudio no incluyó entre sus objetivos la intervención psicológica o farmacológica que nos permita realizar conclusiones en relación a este aspecto.

La prevalencia descrita de los TD en pacientes con FM es muy variable, va desde un 20% a un 80%(58,64,209) La mayoría de los estudios reportaron la prevalencia de TD considerando las escalas autoaplicadas como la HADS o el BDI que en ocasiones sobreestima la prevalencia (57). En nuestro estudio el diagnóstico de TD fue realizado por un profesional de la salud mental y se encuentra presente en un 59,3% de las pacientes FM. Cabe destacar que no diferenciamos entre TDM o distimia. El TD en nuestro trabajo fue ligeramente más prevalente en las pacientes del grupo FM comparando con las del grupo FM-SHA, aunque esta diferencia no alcanzó la significancia estadística.

En nuestra cohorte de pacientes con FM encontramos que el TAn se presentó en 39/86 pacientes lo que representa un 45,3%, una prevalencia similar a la descrita previamente por otros estudios(211–213). En nuestro trabajo, el TAn se presentó con mayor frecuencia en el grupo FM-SHA, con una diferencia estadísticamente significativa. La asociación entre la HA y el TAn fue un hallazgo del equipo de Bulbena et al.(146), y posteriormente varios trabajos han confirmado esta relación(149). A nuestro conocimiento, no existen estudios que valoren la prevalencia del TAn en pacientes con SHA por criterios Brighton, por lo que se requieren más estudios que confirmen la prevalencia de TAn y TD en SEDh.

Con respecto a la medicación utilizada frecuentemente, encontramos que el grupo FM utilizaba, con mayor frecuencia, opiáceos respecto al grupo FM-SHA, siendo esta diferencia

estadísticamente significativa, a pesar de no existir diferencias en la intensidad del dolor entre ambos grupos. Una posible explicación de esta diferencia es que sea secundario a la mala tolerancia de los opiáceos presente en el grupo de FM-SHA. Pese a nuestro hallazgo, no podemos acudir a literatura previa ya que no encontramos estudios que analicen el uso de opiáceos en pacientes con SHA. Queremos destacar que existen revisiones publicadas como la de Castori et al.(133), en las que se aconseja “evitar el consumo de tramadol de forma crónica” y de otra publicación más reciente en la que se indica que los opiáceos mayores aportarían más riesgos que beneficios en estas pacientes(214). A pesar de la mayor presencia de síntomas articulares como subluxaciones o tendinitis en las pacientes SHA, no existió un mayor uso de AINES en este grupo. Así mismo, a pesar de que el TAn fue más prevalente en este grupo, no encontramos diferencias significativas en el uso de ansiolíticos entre ambos grupos.

## **PROYECTO 2: ANÁLISIS DE LA COMPOSICIÓN CORPORAL EN FM Y VALORACIÓN DE LAS POSIBLES DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS FM Y FM CON SHA.**

No hemos encontrado ningún trabajo que evalué la composición corporal por bioimpedancia en pacientes con SHA, HA o con SEDh. Así pues, nuestro trabajo podría ser el primero en evaluar la composición corporal en este grupo de pacientes, así como el primero en reportar que las FM con SHA presentaron un IMC bajo, una masa muscular disminuida y una MO baja.

Normalmente, se considera que la obesidad es más prevalente en pacientes con FM comparando con la población española general, hasta un 40%, según varios estudios(215,216). Aunque la prevalencia varía según la población analizada. En nuestro trabajo, encontramos una prevalencia de obesidad del 22,3%, inferior a la descrita, quizás se deba a que nuestro estudio incluyó a pacientes con SHA que se categorizan como “delgadas y ectomórficas”. Un estudio realizado por Aparicio et al.(74), que incluyó a 104 mujeres afectas de FM, encontró un peso promedio de  $71,3 \pm 13,4$  kg y  $158,1 \pm 6$  cm de altura, con un IMC de  $28,6 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup>. La prevalencia de obesidad en el grupo de mujeres con FM fue del 33,7% y según los autores “un valor superior a la prevalencia de obesidad nacional en mujeres de igual rango de edad (que oscila en 26,4%)”. Como mencionamos previamente nuestro trabajo reportó una prevalencia de un 22,3%, inferior a la descrita en el trabajo comentado de Aparicio et al., aunque similar al de Arranz et al.(73), que reportó una prevalencia de obesidad en la FM, de un 21,4%.

Son pocos los trabajos que han valorado la composición corporal en pacientes con FM y tras la revisión bibliográfica hemos encontrado dos. La valoración de la composición corporal en ambos, se realizó al igual que nuestro trabajo con la báscula de bioimpedancia, además, en el trabajo de Arranz et al., utilizaron la misma BIA que en el nuestro, la TANITA®. En el análisis de la composición corporal mediante BIA encontramos que nuestra cohorte presentó una MG en promedio de 34,4% (DE $\pm$ 7,16) y MM en promedio de 41,69 kg (DE $\pm$ 5,01), resultados similares al trabajo presentado por Arranz et al., quienes analizaron a 103 pacientes con FM en las que encontraron una media de: MG de 35,10% (DE $\pm$ 7,25) y de MM de 43,74kg (DE $\pm$ 4,3). Mientras que el trabajo de Aparicio et al., reportó una media de: MG de 38,6% (DE $\pm$ 7,6), y una media de MM de 23,4kg (DE $\pm$ 3). Creemos que la diferencia entre los valores presentados por nuestro trabajo y el de Aparicio et al puede ser debida a que se

estudiaron poblaciones diferentes y también a la utilización de una BIA diferente a la TANITA®. Como hemos comentado previamente en material y método, los datos de la composición corporal varían discretamente según el tipo de BIA empleada y la población analizada.

En nuestro estudio, al cotejar los resultados de la BIA entre ambos grupos FM y FM-SHA, observamos que el grupo FM presentó mayor porcentaje de MG y en el grupo FM-SHA una menor MM. Tanto el aumento de la MG como la disminución de la MM se correlacionaron con peor estado de salud, medido con el SF-36 en el componente físico. Resultados similares fueron descritos por Arranz et al. (73), que describió que las pacientes FM con menor masa magra (Mm), es decir, masa muscular y MO, presentaron peor calidad de vida medida por el SF-36.

Con respecto al metabolismo basal, algunos estudios publicaron que las pacientes FM presentaban un menor MB comparados a los sujetos control, utilizando técnicas diferentes a la BIA; y que un menor metabolismo basal en pacientes afectas de FM, predispone a la obesidad(142). A pesar de que nuestro estudio no contó con un grupo control o sujetos sanos, ni tuvimos como objetivo valorar la relación entre el MB y la obesidad, sí podemos destacar que encontramos que las del grupo FM-SHA presentaron un MB menor en comparación al grupo FM, estas pacientes del grupo FM-SHA con menor MB presentaron un menor porcentaje de MG y menor IMC. Por lo que, en nuestro estudio, el MB bajo no estaría predisponiendo a mayor obesidad como lo sugiere el trabajo comentado. Aunque se requieren más trabajos que evalúen esta relación.

Por otra parte, en las pacientes del grupo FM-SHA la MM y MO se encontraron en relación inversa con el puntaje de Beighton, es decir, a mayor puntaje menor MM y menor MO. No encontramos estudios que valoren la MM por BIA, en pacientes con SHA, por lo que no podemos comparar nuestros datos. Sin embargo, existen varios trabajos que demostraron una menor fuerza muscular en pacientes afectas de SHA (217,218), y en ocasiones que esta condición empeoró la propiocepción(219). A nuestro conocimiento, es el primer estudio que demuestra que las FM con SHA presentaron un IMC bajo, una MM disminuida y una MO baja de manera tan clara. Pese a ello, cabe destacar que en el estudio realizado por G. Pailhez et al.(156), encontró que las pacientes con HA presentaron un somatotipo ectomórfico con mayor frecuencia, y este somatotipo se podría corresponder a lo que describimos en este trabajo como pacientes delgadas con IMC bajo, baja MG y MM.

### **PROYECTO 3: ANÁLISIS DEL METABOLISMO ÓSEO EN PACIENTES CON FM Y VALORACIÓN DE LAS POSIBLES DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS FM Y FM CON SHA.**

El porcentaje de OP que se presentó en nuestra cohorte fue del 12%, un valor superior al reportado en las muestras de otros trabajos. Hemos observado que a pesar de existir varios trabajos que estudiaron la DMO en FM, fueron pocos los que informaron sobre la prevalencia de OP. Tras la búsqueda bibliográfica, encontramos dos estudios, el de Tander et al.(84), que reporta un 8% de OP en su cohorte, y el de Gurbuz et al.(220), donde la prevalencia se reduce hasta el 4%. Pensamos que la inclusión de pacientes con SHA en nuestro trabajo, podría ser una posible explicación para el porcentaje mayor de OP en nuestra cohorte. Dada la escasa literatura al respecto, creemos que más estudios son necesarios para poder dilucidar algún aspecto más sobre el tema.

Como comentamos en la introducción, la asociación entre FM y DMO baja, está ampliamente descrita. A pesar de ello, todavía es necesario clarificar si esta asociación es únicamente debida a la presencia de FM o puede ser consecuencia de los múltiples factores que rodean a las pacientes con FM, como por ejemplo la depresión, sedentarismo, obesidad, fármacos entre otros.

El trabajo realizado por Gurbuz et al.(220), que se realizó en 50 pacientes pre-menopáusicas afectas de FM comparadas con 50 sujetos control, reportó una DMO significativamente menor en todas las zonas analizadas en las pacientes (CL, CT y CF). En este trabajo se reportó una prevalencia de OP en FM de un 4% y un 0% en el grupo control. Los valores promedios de DMO en este trabajo fueron en CL:  $0,93 \text{ gr/cm}^2$  ( $DE \pm 0,097$ ), en CF:  $0,74 \text{ gr/cm}^2$  ( $DE \pm 0,09$ ) y en CT:  $0,83 \text{ gr/cm}^2$  ( $DE \pm 0,07$ ). A pesar de que los valores de DMO referidos son semejantes a los que presentaron nuestras pacientes en la totalidad de la muestra, donde encontramos que la DMO de CL fue de  $0,932 \text{ gr/cm}^2$  ( $DE \pm 0,133$ ), DMO de CF:  $0,7458 \text{ gr/cm}^2$  ( $DE \pm 0,121$ ) y una DMO de CT:  $0,8582 \text{ gr/cm}^2$  ( $DE \pm 0,128$ ), no contamos con un grupo control sano para comparar.

Además, en el trabajo de Gurbuz et al., se encontró una correlación negativa entre la DMO en todos los sitios (CL, CT y CF) y las escalas de HADS ansiedad y HADS depresión, lo que sugirió en este trabajo una relación clara entre los valores de la DMO y la depresión. En nuestro trabajo no encontramos correlación entre la DMO y las escalas de depresión ni

ansiedad, así como tampoco con el impacto de la FM sobre la persona que la sufre (FIQ). Tampoco hemos obtenido correlaciones significativas entre osteopenia/osteoporosis y el uso de fármacos anticomiciales ni antidepresivos.

Con respecto al segundo trabajo realizado por el equipo de Tander, encontramos que también presentó evidencias a favor de la asociación entre FM y OP. Este estudio fue realizado en 50 pacientes FM y 40 controles sanos, reportaron una menor DMO en CL respecto al control y ninguna diferencia significativa en CF ni en CT.

Mientras que un estudio español de Mateos et al.(87), que incluyó una muestra de 205 pacientes afectas de FM y 205 controles sanos(219), obtuvo resultados contrarios a los otros trabajos comentados. El promedio de DMO en los diferentes puntos, en el trabajo de Mateos et al., fue CL:  $0,971(DE\pm 0,146)$  gr/cm<sup>2</sup>, en CF:  $0,780(DE\pm 0,122)$  gr/cm<sup>2</sup> y en CT de  $0,880(DE\pm 0,122)$  gr/cm<sup>2</sup>. En este estudio no encontraron diferencias significativas entre de la DMO de pacientes FM y controles sanos. Sin embargo, existe una gran diferencia en las características de su muestra dado que, en su estudio, se detalla el uso de antiresortivos en un 6% y un 2% de los pacientes con FM y el grupo control, respectivamente. En nuestra cohorte no se ha reportado la utilización de fármacos antiresortivos, es decir, nuestras pacientes no se encontraban en el momento del estudio en tratamiento antiosteoporótico, ni han reportado casos de fracturas osteoporóticas.

Lo relevante en nuestro trabajo fue que encontramos que las pacientes del grupo FM-SHA presentaron una DMO en CT significativamente menor en que las del grupo FM. No podemos explicar porque se presenta esta diferencia, ni porque solo a nivel de CT, y no en las otras localizaciones analizadas; como comentaremos más adelante podría estar en relación con la composición corporal de las pacientes FM con SHA. Creemos que serían necesarios más estudios con un mayor número de pacientes para clarificar dichos resultados.

En relación al metabolismo óseo en el grupo de pacientes con SHA, nos encontramos con que la muestra de nuestro trabajo no se corresponde con las muestras de otros estudios, ya que la mayoría de ellos fueron realizados en pacientes con HA o SED. A pesar de ello, podemos destacar dos trabajos: como el Gulbahar et al., que encontró una DMO significativamente menor en CL y CF, entre HA y control(166), mientras que el de Dolan et al., reportó diferencias en la DMO a nivel de CF y CT en pacientes SED comparado a controles(162).

En un trabajo reciente en el que se valoró a 52 pacientes con SED (clásicos e hipermóviles) encontraron que la fractura vertebral fue más prevalente en el grupo SED comparado al control<sup>149</sup>. Sin diferencias significativas entre el subtipo hipermóvil y el clásico. En nuestro trabajo la presencia de fracturas osteoporóticas no fue referida durante la entrevista médica realizada. Pese a ello, cabe mencionar que no se realizaron radiografías para la confirmación de la presencia o no de fracturas, por lo que la presencia de fracturas “asintomáticas o no conocidas” pudieron ser desapercibidas.

Algunas investigaciones recientes comunicaron una prevalencia de fracturas entre un 32% y un 38,5% en pacientes con SED, a pesar de tener una DMO normal(164,165). En uno de estos trabajos se evidenció una puntuación del hueso trabecular (TBS, por sus siglas en inglés *Trabecular Bone Score*) menor en pacientes SED que en controles y se reportó que una puntuación TBS baja se corresponde con una OR elevada, de 4,73, para fractura vertebral. Dicha valoración de la calidad ósea no fue posible realizar en nuestro estudio por no contar con el software adecuado, lo que representa una limitación en nuestro trabajo.

La evidencia de menor DMO en pacientes FM con SHA comparado con las FM sin SHA encontrada en nuestro estudio, nos acerca a la hipótesis inicial que hemos planteado, es decir, “las pacientes FM-SHA son un subgrupo dentro de las FM” y este grupo presenta un riesgo aumentado a desarrollar OP quizás mayor que el grupo FM sin SHA. Nuestro trabajo no encontró relación significativa entre la DMO y el puntaje Beighton, tal y como sugirió un estudio realizado en 25 pacientes pre-menopáusicas con HA(221), donde se encontró una leve correlación entre la DMO y el puntaje Beighton ( $r=0,29$ ). La mayoría de los estudios, realizados tanto en pacientes SHA como en FM, concluyeron que si existen factores de riesgo para desarrollar OP en ambos grupos. Como lo resalta un meta análisis reciente sobre la masa ósea en la HA, quizás existan dos grupos de pacientes, aquellos en los que se altera la cantidad de masa ósea y aquellos en los que se altera la calidad ósea(159).

Así mismo las revisiones y meta análisis que se centran en pacientes con FM concluyen que existe evidencia de clínica suficiente para sugerir que las FM presentan una DMO inferior a la población general(78,79). Ambas líneas nos sugieren que nuestros resultados podrían reproducirse en futuros estudios con mayor n de pacientes y que abarque el estudio tanto cuantitativo como cualitativo de la masa ósea.

En relación a los datos de metabolismo óseo evaluado mediante BIA y DMO por DXA, creemos que el presente estudio es el primero en correlacionar ambos datos en una muestra de



pacientes con FM, con y sin SHA. Sin embargo, varios trabajos han demostrado previamente una buena correlación entre los valores obtenidos con la BIA y la DMO por DXA en pacientes sanos. Uno de ellos incluyó a 3655 sujetos, en los que se estudió la correlación entre los valores de BIA y DXA agrupados según el IMC. Encontraron que los valores de BIA y DXA son intercambiables en pacientes con IMC entre 16-18, mientras que en sujetos con IMC mayor a 18,5 y menor a 40, la BIA sobreestima el valor de la Mm entre 3,38 y 8,28 kg e infraestima el valor de la MG entre 2,51 y 5,67 kg comparado con la DXA(222).

Como mencionamos previamente, la BIA nos otorga valores sobre la composición corporal total, entre los más relevante encontramos a la MG, la MM y la MO. En nuestro estudio hemos recogido así mismo, datos de la DMO por DXA, como parte de la valoración del metabolismo óseo. Varias publicaciones previas han demostrado la relación entre el IMC bajo y el riesgo de fracturas de cadera; incluso para algunos el IMC elevado fue considerado como un factor protector para algunos tipos de fracturas(223,224). En nuestro trabajo también encontramos que el IMC presentó una correlación positiva con la DMO, que es más relevante a nivel de la DMO de CF ( $\rho=0,416^{**}$ ;  $p<0,001$ ) y Cadera ( $\rho=0,417^{**}$ ;  $p<0,001$ ) y menor en CL ( $\rho=0,250^{*}$ ;  $p=0,033$ ); es decir a mayor IMC mayor DMO y esta relación es más potente a en CF y CT. Se cree que la obesidad interfiere en el metabolismo óseo por diferentes mecanismos, anteriormente se sugería que el aumento de la masa corporal total y el consiguiente aumento de carga mecánica era el mecanismo principal por el cual el sobrepeso presentaba un efecto protector en ciertas localizaciones. Actualmente, se conoce que existen otros mecanismos mediante el cual la obesidad influye en el metabolismo óseo, como el factor hormonal (leptina, adiponectina, grhelin) y factores proinflamatorios(225). Nuestro estudio encuentra que la MG se correlacionan de forma positiva con la DMO en CF ( $\rho=0,326$ ;  $p=0,005$ ); CT ( $\rho=0,322$ ;  $p=0,006$ ), y no encontramos ninguna correlación a nivel de CL ( $\rho=0,134$ ;  $p=0,257$ ). También se han hallado resultados similares en sujetos sanos, por ejemplo, un estudio que valora la DMO en 27 individuos con los datos de la BIA, encontró una correlación positiva y significativa entre la MG y la DMO, en los 3 sitios analizados, CL, CF i CT(226). No encontramos estudios previos en los que se reporten relaciones entre MO por BIA y DMO en pacientes FM ni en FM con SHA.

A su vez la Mm (es decir la MM y la MO) presenta, a diferencia de la MG, una correlación positiva con la DMO en los 3 sitios analizados. Encontramos un trabajo que analiza las correlaciones entre la MG y Mm con la DMO y este concluye que existe un efecto positivo

mayor de la Mm en la DMO, que el efecto positivo de la MG dado que la correlación entre Mm y DMO del CF fue mayor que la de la MG ( $r=0,39$  vs.  $r=0,28$ )(227). Se cree que el efecto positivo de la MM es independiente de la MG. Esto se ve reflejado en un estudio que sugiere que la obesidad sarcopénica, presenta un mayor riesgo de fracturas comparado a la obesidad no sarcopénica, dado que pacientes obesidad sarcopénica tenían tasas de fractura mayores, no vertebrales, en el caso de los hombres y en todas las localizaciones en el caso de las mujeres. No obstante, al corregir estas últimas según la DMO de cadera la asociación es no significativa(228). Una posible explicación sería que podríamos suponer que la menor DMO encontrada en el grupo de FM-SHA estaría relacionada con una menor MG y menor MM que se ha demostrado en este grupo. Nos lleva a pensar que el grupo FM-SHA no presenta el efecto protector de una mayor MG ni del IMC, y sufre del efecto negativo que conlleva una menor MM. Aunque no podemos concluir que este hallazgo se traduzca en un mayor riesgo de fracturas en estas pacientes, serían necesarios más estudios.

Otro concepto analizado por varios trabajos fue el efecto de la distribución de la grasa corporal. La distribución de la grasa corporal se ha relacionado con enfermedades cardiovasculares, con la diabetes mellitus y con la mortalidad. Se considera por algunos que la distribución de la MG, también podría tener implicancia en el metabolismo óseo. La grasa visceral se ha correlacionado de forma negativa con la MO y el riesgo de fracturas(229–231). Se ha analizado esta asociación mediante técnicas como la RM y tomografía axial computarizada (TAC) y se observa una correlación inversa entre la cantidad de grasa visceral y una menor cantidad de hueso trabecular y mayor porosidad de cortical en el fémur(232). A diferencia de estas publicaciones, en nuestras pacientes encontramos una asociación positiva entre MG visceral o el índice de masa grasa visceral, a nivel de la DMO en CF y CT. Cabe remarcar que se requieren más estudios con diferentes técnicas como la RM o TAC, que evalúen esta asociación y valoren el efecto de la MG visceral o subcutánea con respecto al metabolismo óseo en pacientes FM y SHA.

A pesar de no ser objetivo de nuestro estudio, dado que observamos que el total de las pacientes presentaban valores de “normalidad” según las referencias para MO proporcionadas por BIA, y de ellas un 68% presentaban DXA fuera de los rangos de normalidad, realizamos la valoración de un punto de corte óptimo para identificar DXA osteopenia/osteoporosis y tras el análisis estadístico encontramos que la MO por BIA de 2,325 kg, fue capaz de diferenciar entre una DMO normal de otra con osteopenia/osteoporosis, con un OR de 8,944

(S:86,3% y E: 52,2%). Para determinar si la MO por BIA es útil para identificar pacientes con riesgo de DMO baja por DXA, se requieren más estudios.

#### **PROYECTO 4: ESTUDIO DE LAS CONCENTRACIONES HEMÁTICAS DE CALCIFEDIOL EN PACIENTES CON FM Y VALORACIÓN DE LAS POSIBLES DIFERENCIAS ENTRE LOS GRUPOS FM Y FM CON SHA.**

En relación al estudio de las concentraciones de calcifediol, nuestro trabajo reportó una prevalencia elevada de hipo-D en nuestras pacientes con FM de 73,8% (62/86). Según diversos estudios y metaanálisis, las pacientes con FM presentan una elevada prevalencia de hipo-D, que oscila entre el 70 y el 90% (91,233–235). Si nos centramos en los dos grupos de pacientes de nuestro trabajo, el “déficit de calcifediol” únicamente fue observado en el grupo FM y puesto que no existen estudios que comparen las concentraciones de calcifediol entre estos dos grupos, quizás la diferencia pudiera ser considerada como un resultado estocástico.

A pesar de que el grupo FM alcanzó niveles inferiores de calcifediol, esto no se relacionó con una mayor intensidad del dolor, ni severidad de la FM medida mediante el cuestionario FIQ.

A nuestro conocimiento solo dos trabajos evaluaron las concentraciones séricas de calcifediol en pacientes con SHA no FM. El primer trabajo(168) estudió 76 mujeres con SHA, entre 8 a 25 años y 38 controles sanos, en el que no se reportaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de hipovitaminosis (85,5% vs 84,5%, respectivamente), tampoco se demostró que las concentraciones séricas de calcifediol estén en relación con la intensidad del dolor musculoesquelético. El segundo trabajo fue un reporte de 72 casos de fracturas en niños con SHA, en los que se concluyó que la hipo-D fue un factor de riesgo asociado a las fracturas por fragilidad en estos casos(167).

A pesar de que varios estudios reportaron una elevada prevalencia de hipo-D en FM, se cree que no existe diferencia estadísticamente significativa al compararlas con sujetos sanos. De hecho, el estudio español realizado por Mateos et al.(87), que evaluó la concentración sérica de calcifediol en 205 pacientes afectas de FM y 205 controles sanos, no logró encontrar una relación estricta entre la FM y el calcifediol, únicamente destacó que las pacientes con FM no presentaron el aumento estacional registrado en los sujetos control, sin poder determinar la causa de dicho fenómeno. Otro trabajo que reportó una prevalencia del 82,4% de concentraciones de calcifediol por debajo de 30ng/ml en las pacientes FM, tampoco encontró diferencias significativas al compararlas con el grupo control(100). El trabajo más reciente que analizó las concentraciones séricas de calcifediol, data del 2016 y fue realizado con 74 pacientes afectas de FM y 68 controles sanos. En el mismo también se destacó una elevada

prevalencia de hipo-D, un 88,4% y la ausencia de asociación con parámetros como el dolor, FIQ o la calidad de vida(101).

A diferencia de estos trabajos comentados, existen otros que si demostraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones séricas de calcifediol, entre pacientes FM vs controles(102,108). Uno de ellos analizó a 90 pacientes con FM versus 24 pacientes controles, en los que encontraron una prevalencia elevada de Hipo-D en pacientes FM y además demostraron una correlación negativa significativa entre los niveles séricos de calcifediol y el dolor crónico generalizado ( $r=-0,731$ ) y el inventario BDI ( $r=-0,777$ ), en el grupo FM(102). En otra investigación, a pesar de que reportaron la existencia de una diferencia significativa en las concentraciones séricas de calcifediol entre grupo FM y grupo control ( $16,7\pm 9.5$  ng/mL vs  $21,6\pm 5,9$  ng/mL,  $p=0,004$ ), no encontraron asociación con el dolor, ni al FIQ(233). En nuestras pacientes se encontró una elevada prevalencia de Hipo-D, acorde con los trabajos mencionados tampoco hemos encontrado una correlación entre las concentraciones séricas de calcifediol y la escala EVA, ni con la puntuación FIQ, ni la escala SF-36.

Donde sí encontramos correlaciones significativas fue entre las concentraciones séricas de calcifediol y las puntuaciones de la escala HADS-depresión y BDI, donde a menor concentración calcifediol, peor puntuación en dichas escalas (HADD ( $p=0,007$ ) y BDI ( $p=0,034$ )). Existen algunos trabajos que relacionaron a la Hipo-D con las escalas de depresión. Es el caso del estudio de Armstrong et al.(96), en el que los pacientes con deficiencia de vitamina D ( $<25$ nmol/l) obtuvieron una puntuación mayor en la escala HADS que los pacientes con niveles insuficientes ( $25-50$ nmol/l) o que los pacientes con niveles normales ( $50$ nmol/l o superior)(100–102). Incluso, en un estudio se encontró que el BDI mejora tras un año de tratamiento con suplementos de vitamina D(236). A pesar de todo, existen revisiones y meta-análisis con resultados contradictorios sobre la utilidad de la suplementación con vitamina D en la depresión, por lo que se requieren más datos al respecto.

Otra asociación frecuente es la que se describe entre la Hipo-D y el riesgo de fracturas, encontramos una publicación sugiere que existe una correlación significativa entre la DMO y concentraciones bajas de calcifediol(108), en pacientes con FM. Sin embargo, en nuestro trabajo no encontramos ninguna relación entre la concentración sérica de calcifediol y la DMO medida por DXA, así como tampoco hemos encontrado correlación significativa con la MO medida por BIA.

Existe una elevada prevalencia de hipo-D en pacientes FM, aunque sigue sin aclararse el efecto del calcifediol en la fisiopatología de la FM. Aparentemente, más que una contribución en la fisiopatología, sería un factor asociado a la FM, que empeora ciertos aspectos en estas pacientes, como la depresión.

## **VIII. LIMITACIONES**

Durante la realización y tras la conclusión de nuestro proyecto de tesis doctoral hemos ido apreciando las diferentes limitaciones que presenta este trabajo. Estas limitaciones y posibles mejoras en futuros estudios se señalan a continuación: 1) existen pocos estudios con la misma muestra de pacientes que la nuestra, por lo que en muchas ocasiones el uso de referencias de la literatura resulta imposible y enfatiza en el carácter exploratorio de nuestro trabajo; 2) tamaño reducido de la muestra del estudio y la ausencia de un grupo control sano; 3) no fue posible realizar la valoración de la calidad ósea, por no contar con el software adecuado; 4) utilizamos el sistema de clasificación de la SHA por Brighton, que en el momento del estudio se encontraba vigente.

## IX. CONCLUSIONES

Tras la consecución de la presente tesis doctoral se han llegado a las siguientes conclusiones.

1. Con respecto a las diferencias clínicas destacamos dos resultados relevantes: que el TAn fue más prevalente en el grupo FM-SHA y que el grupo FM refirió mayor uso de opiáceos. No encontramos diferencias a nivel del dolor, ni las puntuaciones del FIQ, ni en el cuestionario SF36, tampoco a nivel de las escalas autoaplicadas de ansiedad ni de depresión.
2. Al valorar las diferencias antropométricas encontramos que las pacientes del grupo FM-SHA fueron más delgadas (IMC menor), con menor MG, MM y MO, que las del grupo FM. Incluso observamos que a mayor puntuación Beighton, presentaron menor MM y peor calidad de vida medida por el cuestionario SF36.
3. Con respecto al metabolismo óseo, las pacientes del grupo FM-SHA presentaron menor DMO en CT en comparación a las del grupo FM, sin diferencias en la DMO del CF ni de la CL. La MO por la BIA presentó una correlación positiva la DMO por DXA
4. La prevalencia de la hipovitaminosis D fue elevada en ambos grupos, sin diferencias. En las pacientes del grupo FM se encontraron niveles séricos de calcifediol más bajos, clasificados como “déficit de vitamina D”, mientras que en las pacientes del grupo FM-SHA no se encontraron valores que lleguen al “déficit de vitamina D”. El nivel sérico de calcifediol en todas las pacientes presentó una correlación negativa estadísticamente significativa con las escalas de depresión HADS y BDI, es decir a menor nivel sérico de calcifediol peores puntuaciones en las escalas que evalúan la depresión.



## **X. RECOMENDACIONES Y FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN**

1. Una mayor difusión de la nueva clasificación internacional del SED lograría disminuir el retraso en el diagnóstico de SHA o de lo que actualmente se conoce como SED hipermóvil. El diagnóstico precoz nos permitiría disminuir o incluso prevenir complicaciones mejorando de esta forma la calidad de vida en estas pacientes.
2. Las características propias de las pacientes con FM, es decir el EVA ni FIQ, no logran diferenciar a estos dos grupos de pacientes, tampoco difieren en el cuestionario SF-36, ni en las escalas autoaplicadas de HADS, BDI, STAI, TOPYPS, PIPS. Por lo que un buen examen físico y una exhaustiva historia clínica son imprescindibles para poder clasificarlas. En el SHA, la hiperlaxitud articular no siempre esta presente de forma generalizada en especial en pacientes mayores de 40 años, por lo que el conocimiento y la consideración de los síntomas extra articulares adquieren especial relevancia.
3. Se requieren más estudios con una mayor participación de pacientes, en los que se empleen, los nuevos criterios clasificatorios internacionales del SED 2017 y la nomenclatura SED hipermóvil, que correspondería al SHA mencionado en nuestro trabajo.
4. Es de gran importancia considerar la presencia del SHA en pacientes con FM, dado que podría ayudarnos a dilucidar en este grupo de pacientes la relevancia de la HA en la fisiopatología del dolor crónico en pacientes con SHA. Por lo que recomendamos realizar un estudio sobre el dolor crónico en pacientes con HA con y HA sin FM.
5. Sugerimos estudios experimentales que evalúen el efecto de los opiáceos débiles y fuertes en pacientes SHA. Como hemos observado en nuestro trabajo, el grupo de pacientes FM con SHA refería menor uso de opiáceos en comparación al grupo FM sin SHA. No encontramos una justificación para estos resultados, pero podríamos pensar de forma hipotética que las pacientes con SHA utilizan menos opiáceos quizás por mala tolerancia a los mismos, afirmando lo algunos autores mencionan sobre el uso de opiáceos en pacientes con SHA (133,214).
6. Se requieren más trabajos que permitan determinar la prevalencia de los trastornos psiquiátricos, más frecuentes como el TD y el TA, en pacientes FM, pacientes FM-SHA y SHA sin FM. Con respecto a la medicación antidepresiva, consideramos que

dado la elevada prevalencia del TAn en pacientes con SHA, en estas pacientes se deberían evitar fármacos antidepresivos que estimulen o empeoren la ansiedad

7. A nuestro entender, sería conveniente fomentar estudios de intervención terapéutica no farmacológica en el que se busque potenciar la MM en pacientes con FM-SHA y disminuir la MG en pacientes grupo FM.
8. Son necesarios más estudios sobre los niveles séricos de Calcifediol en estas pacientes analizando en las diferentes estaciones del año; así como la suplementación de vitamina D (con las diferentes formas de presentación) valorando los efectos óseos y extra-óseos en los grupos FM, FM-SHA y grupo control.
9. Así mismo, serían necesarios trabajos prospectivos enfocados en el estudio del metabolismo óseo en pacientes SHA: es decir con respecto a la utilidad de la BIA para valorar el riesgo de fracturas; evaluar el interés de los marcadores del remodelado óseo en el seguimiento de pacientes con SHA; y realizar un estudio que valore la calidad ósea mediante el TBS.
10. Consideramos importante continuar con el estudio genético en estos subgrupos de pacientes. Incluso valorar la posibilidad de analizar las posibles diferencias en modelos animales de FM y de SHA.

Finalmente, se abren varias las líneas de investigación posibles tras este trabajo, con los consiguientes interrogantes, por lo que creemos que sería de gran importancia fomentar el conocimiento de ambas patologías, así como aplicar los nuevos criterios clasificatorios, para que los pacientes que tratamos tengan los mejores cuidados posibles que reviertan en la mejor calidad de vida y bienestar integral.

## **XI.BIBLIOGRAFIA**

1. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2015;49(2):100-51.
2. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: Past to present. Vol. 8, Current Pain and Headache Reports. 2004. p. 369-78.
3. Balfour W. Observations on the pathology and cure of rheumatism. Edinburgh Med Surg J. Biomedical Journal Digitization Project; 1815;11(42):168.
4. Scudamore C. A treatise on the nature and cure of rheumatism [&c.]. 1827.
5. Valleix FLI. Traité des névralgies ou affections douloureuses des nerfs. Baillière; 1841.
6. Froriep R. Ein beitrag zur pathologie und therapie des rheumatismus. Weimar: Landes-Industrie-Comptoir. 1843;
7. Beard GM. A Practical Treatise on Nervous Exhaustion,(Neurasthenia;) Its Symptoms, Nature, Sequences, Treatment. Am J Psychiatry. Am Psychiatric Assoc; 1880;36(4):521-a.
8. Gowers WR. A lecture on lumbago: Its lessons and analogues. Br Med J. 1904;1(2246):117-21.
9. Halliday JL. Psychological factors in rheumatism, part II. Br Med J. BMJ Publishing Group; 1937;1(3970):264.
10. Boland EW, Corr WP. Psychogenic rheumatism. J Am Med Assoc. American Medical Association; 1943;123(13):805-9.
11. Rotes-Querol J, Crespi PB, Puiggros AC. Studies on syndromes of the locomotor apparatus of psychic origin. The Barre-Lieou syndrome. Rev Rhum Mal Osteoartic. 1960;27:206-13.
12. Rotes Querol J. [25 years of psychogenic rheumatism]. Med Clin (Barc). Spain; marzo de 1988;90(11):456-8.
13. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the «fibrositis» syndrome. Bull Rheum Dis. United States; 28(1):928-31.

14. Hench PK. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum.* 1976;19(Suppl):1081-9.
15. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. En: *Seminars in arthritis and rheumatism*. Elsevier; 1981. p. 151-71.
16. 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. Vol. 33, *Arthritis & Rheumatism*. 1990. p. 160-72.
17. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* Springer; 2013;17(8):356.
18. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* Springer; 2017;37(9):1527-39.
19. Chen JL, McKenzie-Brown AM. The Epidemiology and Prevalence of Fibromyalgia (FMS). En: *Fibromyalgia*. Springer; 2015. p. 1-21.
20. Cabo-Meseguer A, Cerdá-Olmedo G, Trillo-Mata JL. Fibromialgia: prevalencia, perfiles epidemiológicos y costes económicos. *Med Clin (Barc)*. Elsevier; 2017;149(10):441-8.
21. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, et al. Prevalence of fibromyalgia: A survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;39(6):448-53. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.12.003>
22. Carmona L, Gabriel R, Ballina FJ, Laffon A y. Proyecto EPISER 2000: Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev Esp Reum.* 2001;28(1):18-25.
23. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Ruiz FP, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clínica (English Ed)*. Elsevier;

2019;15(2):90-6.

24. Gedalia A, Press J, Klein M, Buskila D. Joint hypermobility and fibromyalgia in schoolchildren. *Ann Rheum Dis*. BMJ Publishing Group; 1993;52(7):494.
25. Murray KJ. Hypermobility disorders in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Elsevier; 2006;20(2):329-51.
26. Jatsu Azkue J, Ortiz V, Torre F, Aguilera L. La Sensibilización Central en la fisiopatología del dolor. *Gac Médica Bilbao*. 2007;104(4):136-40.
27. Harte SE, Harris RE, Clauw DJ. The neurobiology of central sensitization. *J Appl Biobehav Res*. 2018;23(2).
28. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med* [Internet]. diciembre de 2009;122(12 Suppl):S22-30. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962493>
29. Carli G, Suman AL, Biasi G, Marcolongo R. Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain*. Elsevier; 2002;100(3):259-69.
30. Diatchenko L, Fillingim RB, Smith SB, Maixner W. The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions. *Nat Rev Rheumatol*. Nature Publishing Group; 2013;9(6):340.
31. Arnold LM, Fan J, Russell IJ, Yunus MB, Khan MA, Kushner I, et al. The fibromyalgia family study: A genome-wide linkage scan study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):1122-8.
32. Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol*. 1997;24(5):941-4.
33. Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil*. United States; enero de 1989;70(1):61-3.
34. Hudson JI, Arnold LM, Keck PEJ, Auchenbach MB, Pope HGJ. Family study of fibromyalgia and affective spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. United States; diciembre de 2004;56(11):884-91.
35. Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL. A population-based twin study of

- functional somatic syndromes. *Psychol Med.* 2009;39(3):497-505.
36. Hoefgen B, Schulze TG, Ohlraun S, von Widdern O, Hofels S, Gross M, et al. The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry.* United States; febrero de 2005;57(3):247-51.
  37. Park DJ, Lee SS. New insights into the genetics of fibromyalgia. *Korean J Intern Med.* 2017;32(6):984-95.
  38. Docampo E, Escaramis G, Gratacos M, Villatoro S, Puig A, Kogevinas M, et al. Genome-wide analysis of single nucleotide polymorphisms and copy number variants in fibromyalgia suggest a role for the central nervous system. *Pain.* United States; junio de 2014;155(6):1102-9.
  39. Hidalgo FJ. Fibromialgia: consideraciones etiopatogénicas. *Rev la Soc Española del Dolor. SciELO Espana;* 2011;18(6):342-50.
  40. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia Syndrome : Etiology , Pathogenesis , Diagnosis , and Treatment. 2012;2012(June).
  41. Rock RB, Gekker G, Hu S, Sheng WS, Cheeran M, Lokensgard JR, et al. Role of microglia in central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev. Am Soc Microbiol;* 2004;17(4):942-64.
  42. Gabuzda D, Wang J. Chemokine receptors and virus entry in the central nervous system. *J Neurovirol. Taylor & Francis;* 1999;5(6):643-58.
  43. Ablin JN, Shoenfeld Y, Buskila D. Fibromyalgia , infection and vaccination : Two more parts in the etiological puzzle. 2006;1-8.
  44. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia e A review. 2008;75:273-9.
  45. Mclean SA, Diatchenko L, Lee YM, Swor RA, Robert M, Jones JS, et al. Catechol O-methyltransferase haplotype predicts immediate musculoskeletal neck pain and psychological symptoms after motor vehicle collision. *J Pain. Elsevier;* 2012;12(1):101-7.

46. Jiao J, Vincent A, Cha SS, Luedtke CA, Kim CH, Oh TH. Physical trauma and infection as precipitating factors in patients with fibromyalgia. *Am J Phys Med Rehabil. LWW*; 2015;94(12):1075-82.
47. Engel GL. From biomedical to biopsychosocial. Being scientific in the human domain. *Psychosomatics. England*; 1997;38(6):521-8.
48. Cueco RT. Aproximación biopsicosocial del dolor crónico y de la fibromialgia. *Fisioter del dolor miofascial y la fibromialgia. Universidad Internacional de Andalucía*; 2009;78.
49. Martinez-Lavin M. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther. 2007*;9:216.
50. Martinez-Lavin M. Management of dysautonomia in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am. 2002*;28(2):379-87.
51. Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain. Elsevier*; 1988;33(2):161-7.
52. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto M-E. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum [Internet]*. 1998;41(11):1966-71. Recuperado a partir de: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9811051%5Cn\(null\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9811051%5Cn(null))
53. Stein PK, Domitrovich PP, Ambrose K, Lyden A, Fine M, Gracely RH, et al. Sex effects on heart rate variability in fibromyalgia and Gulf War illness. *Arthritis Care Res. 2004*;51(5):700-8.
54. McBeth J, Silman AJ. The role of psychiatric disorders in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep. United States*; abril de 2001;3(2):157-64.
55. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med. Cambridge University Press*; 2013;43(3):471-81.
56. Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Bio Medica*

Atenei Parm. 2007;78(2):88-95.

57. Løge-hagegen J s., Sæle A, Juhl C, Bech P, Stenager E, Mellentin AAI, et al. Prevalence of depressive disorder among patients with fibromyalgia: systematic review and meta-analysis. J Affect Disord [Internet]. Elsevier; 2018;245(August 2018):1098-105. Recuperado a partir de:  
[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032718318433?dgcid=rss\\_sd\\_all](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032718318433?dgcid=rss_sd_all)
58. Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN, Hess E V. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. J Clin Psychiatry. United States; agosto de 2006;67(8):1219-25.
59. Revuelta Evrard E, Segura Escobar E, Paulino Tevar J. Depresin, ansiedad y fibromialgia. Rev la Soc Esp del Dolor. 2010;17(7):326-32.
60. Arnold LM, Hudson JI, Keck PE, Auchenbach MB, Javaras KN HE. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. J Clin Psychiatry. 2006;153:16965199.
61. Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL, Evengard B, Pedersen NL. Importance of genetic influences on chronic widespread pain. Arthritis Rheum. United States; mayo de 2006;54(5):1682-6.
62. Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL. Chronic Widespread Pain and Its Comorbidities. Arch Intern Med [Internet]. 2006;166(15):1649. Recuperado a partir de:  
<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.166.15.1649>
63. Gracely RH, Ceko M, Bushnell MC. Fibromyalgia and depression. Pain Res Treat. Hindawi; 2012;2012.
64. Alciati A, Sgiarovello P, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Psychiatric problems in fibromyalgia: Clinical and neurobiological links between mood disorders and fibromyalgia. Reumatismo. 2012;64(4):268-74.
65. Arango-Dávila CA, Rincón-Hoyos HG. Trastorno depresivo, trastorno de ansiedad y dolor crónico: múltiples manifestaciones de un núcleo fisiopatológico y clínico común. Rev Colomb Psiquiatr. Elsevier; 2018;47(1):46-55.
66. Marangell LB, Clauw DJ, Choy E, Wang F, Shoemaker S, Bradley L, et al.



- Comparative pain and mood effects in patients with comorbid fibromyalgia and major depressive disorder: secondary analyses of four pooled randomized controlled trials of duloxetine. *Pain. United States*; enero de 2011;152(1):31-7.
67. Ravasco P, Anderson H, Mardones F. Métodos de valoración del estado nutricional. *Nutr Hosp. SciELO Espana*; 2010;25:57-66.
  68. Alvero-Cruz JR, Correas Gómez L, Ronconi M, Fernández Vázquez R, Porta i Manzanido J. La bioimpedancia eléctrica como método de estimación de la composición corporal: normas prácticas de utilización. *Rev Andaluza Med del Deport. Centro Andaluz de Medicina del Deporte*; 2011;4(4).
  69. Aristizábal JC, Restrepo MT, Estrada A. Evaluación de la composición corporal de adultos sanos por antropometría e impedancia bioeléctrica. *Biomédica*. 2007;27(2):216-24.
  70. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scand J Rheumatol. England*; 2002;31(1):27-31.
  71. Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TIL. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: Longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag health study. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):611-7.
  72. Kim C-H, Luedtke CA, Vincent A, Thompson JM, Oh TH. Association of body mass index with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2012;64(2):222-8. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.20653>
  73. Arranz L, Canela MA, Rafecas M. Relationship between body mass index, fat mass and lean mass with SF-36 quality of life scores in a group of fibromyalgia patients. *Rheumatol Int. Germany*; noviembre de 2012;32(11):3605-11.
  74. Aparicio VA, Ortega FB, Heredia JM, Carbonell-baeza A, Delgado-fernández M. Análisis de la composición corporal en mujeres con fibromialgia. *Reumatol Clínica. Elsevier*; 2011;7(1):7-12.
  75. Koçyiğit BF, Okyay RA. The relationship between body mass index and pain, disease activity, depression and anxiety in women with fibromyalgia. *PeerJ* [Internet].

- 2018;6:e4917. Recuperado a partir de:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29868295>  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5978395>
76. Gota CE, Kaouk S, Wilke WS, Albishri J, Almalki FAE, Alotaibi THR. Fibromyalgia and Obesity: The Association Between Body Mass Index and Disability, Depression, History of Abuse, Medications, and Comorbidities. *J Clin Rheumatol* [Internet]. United States; septiembre de 2015;21(6):289-95. Recuperado a partir de:  
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00124743-201509000-00002>
  77. Aparicio VA, Ortega FB, Carbonell-Baeza A, Gatto-Cardia C, Sjöström M, Ruiz JR, et al. Fibromyalgia's key symptoms in normal-weight, overweight, and obese female patients. *Pain Manag Nurs*. Elsevier; 2013;14(4):268-76.
  78. Lee YH, Song GG. Association between low bone mineral density and fibromyalgia: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. Germany: Clinical Rheumatology; noviembre de 2017;36(11):2573-9.
  79. Upala S, Yong WC, Sanguankeo A. Bone mineral density is decreased in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. Springer; 2017;37(4):617-22.
  80. Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: mechanisms and clinical implications. *Am J Med*. United States; octubre de 2010;123(10):877-84.
  81. Appelboom T, Schoutens A. High bone turnover in fibromyalgia. *Calcif Tissue Int*. Springer; 1990;46(5):314-7.
  82. Jacobsen S, Gam A, Egsmose C, Olsen M, Danneskiold-Samsøe B, Jensen GF. Bone mass and turnover in fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1993;20(5):856-9.
  83. Swezey RL, Adams J. Fibromyalgia: a risk factor for osteoporosis. *J Rheumatol*. 1999;26(12):2642.
  84. Tander B, Akyol Y, Durmus D, Aiayli G, Cengiz K, Iihanli I, et al. Bone mineral density and depression in premenopausal women with primary fibromyalgia syndrome. *Turkish J Rheumatol*. Turkish League Against Rheumatism; 2010;25(3):105-10.

85. Erdal A, Yıldırım K, Hacıbeyoğlu H, Yıldırım M, Şenel K. The Bone Mineral Density Values in Fibromiyalgia Syndrome; A Risk Factor For Osteoporosis. *Türk Osteoporoz Derg. Directory of Open Access Journals*; 2003;9(2):59-62.
86. Jensen B, Wittrup IH, Bliddal H, Danneskiold - Samsøe B, Faber J, Danneskiold-Samsøe B, et al. Bone mineral density in fibromyalgia patients--correlation to disease activity. *Scand J Rheumatol. Taylor & Francis*; 2003;32(3):146-50.
87. Mateos F, Valero C, Olmos JM, Casanueva B, Castillo J, Martínez J, et al. Bone mass and vitamin D levels in women with a diagnosis of fibromyalgia. *Osteoporos Int. Springer*; 2014;25(2):525-33.
88. McBeth J, Pye SR, O'Neill TW, Macfarlane GJ, Tajar A, Bartfai G, et al. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. *Ann Rheum Dis. England*; agosto de 2010;69(8):1448-52.
89. McCabe PS, Pye SR, Beth JM, Lee DM, Tajar A, Bartfai G, et al. Low vitamin D and the risk of developing chronic widespread pain: Results from the European male ageing study. *BMC Musculoskelet Disord [Internet]. BMC Musculoskeletal Disorders*; 2016;17(1):1-9. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-016-0881-6>
90. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat. Netherlands*; enero de 2005;29(1):21-30.
91. Karras S, Rapti E, Matsoukas S, Kotsa K. Vitamin D in fibromyalgia: a causative or confounding biological interplay? *Nutrients. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2016;8(6):343.
92. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab. Elsevier*; 2002;13(3):100-5.
93. Hsiao M-Y, Hung C-Y, Chang K-V, Han D-S, Wang T-G. Is Serum Hypovitaminosis D Associated with Chronic Widespread Pain Including Fibromyalgia? A Meta-analysis of Observational Studies. *Pain Physician*. 2015;18:877-88.

94. Scragg R, Camargo CA. Frequency of leisure-time physical activity and serum 25-hydroxyvitamin D levels in the US population: Results from the third national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol*. 2008;168(6):577-86.
95. Hoogendijk WJGG, Lips P, Dik MG, Deeg DJHH, Beekman ATFF, Penninx BWJHJH, et al. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin D and increased parathyroid hormone levels in older adults. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. United States; mayo de 2008;65(5):508-12. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458202>[http://archpsyc.jamanetwork.com/data/Journals/PSYCH/11862/yoa70096\\_508\\_512.pdf](http://archpsyc.jamanetwork.com/data/Journals/PSYCH/11862/yoa70096_508_512.pdf)<http://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.65.5.508>
96. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee ASH, Curran E-S, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. Springer; 2007;26(4):551-4.
97. Anglin RES, Samaan Z, Walter SD, Sarah DM, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013;202(2):100-7.
98. Spedding S. Vitamin D and depression: a systematic review and meta-analysis comparing studies with and without biological flaws. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2014;6(4):1501-18.
99. Berridge MJ. Vitamin D and Depression: Cellular and Regulatory Mechanisms. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2017;69(2):80-92. Recuperado a partir de: <http://pharmrev.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/pr.116.013227>
100. Tandeter H, Grynbaum M, Zuili I, Shany S, Shvartzman P. Serum 25-OH vitamin D levels in patients with fibromyalgia. *Isr Med Assoc J*. Israel; junio de 2009;11(6):339-42.
101. Maafi AA, Ghavidel-Parsa B, Haghdooost A, Aarabi Y, Hajiabbasi A, Masooleh IS, et al. Serum vitamin D status in Iranian fibromyalgia patients: According to the symptom severity and illness invalidation. *Korean J Pain*. 2016;29(3):172-8.
102. Baygutalp F, Bakan E, Baygutalp NK, Baygutalp F, Şeferoğlu B, Bakan E. The relation between serum vitamin D levels and clinical findings of fibromyalgia

- syndrome. *Dicle Med J*. 2014;41(3):446-50.
103. Kasapoglu Aksoy M, Altan L, Okmen Metin B. The relationship between balance and vitamin 25(OH)D in fibromyalgia patients. *Mod Rheumatol*. United States; septiembre de 2017;27(5):868-74.
  104. Straube S, Derry S, Straube C, Ra M. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults ( Review ). 2015;(5).
  105. Wepner F, Scheuer R, Schuetz-Wieser B, Machacek P, Pieler-Bruha E, Cross HS, et al. Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Pain*. United States; febrero de 2014;155(2):261-8.
  106. Mirzaei A, Zabihiyeganeh M, Jahed SA, Khiabani E, Nojomi M, Ghaffari S. Effects of vitamin D optimization on quality of life of patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Med J Islam Repub Iran* [Internet]. 2018;32(1):167-72. Recuperado a partir de: <http://mjiri.iums.ac.ir/article-1-4474-en.html>
  107. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiríksdóttir G, Gaksch M, Gröbler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One*. Public Library of Science; 2017;12(7):e0180512.
  108. Olama SM, Senna MK, Elarman MM, Elhawary G. Serum vitamin D level and bone mineral density in premenopausal Egyptian women with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. Germany; enero de 2013;33(1):185-92.
  109. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Wiley Online Library; 2010;62(5):600-10.
  110. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DLONL, Hauser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies : A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies : A Modification of the A. *J Rheumatol*. Canada; junio de 2011;38(6):1113-22.

111. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. Elsevier; 2016;46(3):319-29. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>
112. Goldenberg DL. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *Am J Med. United States*; diciembre de 2009;122(12 Suppl):S14-21.
113. Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175(1):148-57.
114. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175(1):8-26.
115. Van Meek'ren J. De dilatabilitate extraordinaria cutis in viro quodam Hispano. *Obs Medico-Chirurgicae Amsterdam, Netherlands Henrici Viduae Theodori Boom*. 1682:134-6.
116. Gould GM, Pyle WL. *Anomalies and Curiosities of Medicine: Being an encyclopedic collection of rare and extraordinary cases, and of the most striking instances of abnormality in all branches of medicine and surgery, derived from an exhaustive research of medical literature* f. Plain Label Books; 1896.
117. Tschernogobow A. Cutis laxa. *Mhft Prakt Dermatol*. 1892;14:76.
118. Ehlers E. Cutis laxa, neigung zu haemorrhagien in der haut, lockering mehrerer artikulationen. *Dermat Zachr*. 1901;8:173-4.
119. Danlos H. Un cas de cutin laxa avec tumeus par cantusion chroniguedes coudes et des genoux. *Bull Soc Fr Dematal*. 1908;19:70-2.
120. Miget A. Le syndrome d'Ehlers-Danlos. 1933.
121. Hamonet C, Ducret L, Layadi K, Baeza - Velasco C. Historia y Actualidad del Síndrome de Ehlers- Danlos-Tschernogobow. *Panam J Neuropsychol* [Internet]. 2016;10:17-31. Recuperado a partir de: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6046890.pdf>

122. Parapia LA, Jackson C. Ehlers-Danlos syndrome - A historical review. *Br J Haematol.* 2008;141(1):32-5.
123. Johnson, Sture AM and HFF. Ehlers-Danlos syndrome: a clinical and genetic study. *Arch Derm Syphilol. American Medical Association*; 1949;60(1):82-105.
124. Jansen LH. The structure of the connective tissue, an explanation of the symptoms of the Ehlers-Danlos syndrome. *Dermatology. Karger Publishers*; 1955;110(2):108-20.
125. Mac Kusick VA. Mendelian heritance in Man. A catalog of genes and genetics disorders 12th ed. Baltimore & London: The John Hopkins University Press; 1998.
126. Barabas AP. Heterogeneity of the Ehlers-Danlos syndrome: description of three clinical types and a hypothesis to explain the basic defect (s). *Br Med J. BMJ Publishing Group*; 1967;2(5552):612.
127. Beighton P, Price A, Lord J, Dickson E. Variants of the Ehlers-Danlos syndrome. Clinical, biochemical, haematological, and chromosomal features of 100 patients. *Ann Rheum Dis. BMJ Publishing Group*; 1969;28(3):228.
128. Beighton P, Paepe A De, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ, De Paepe A, et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet. United States: Wiley Online Library*; abril de 1998;77(1):31-7.
129. Hakim A. Joint hypermobility. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004;17(6):989-1004.
130. Hakim AJ, Keer R, Grahame R. Hypermobility, fibromyalgia and chronic pain [Internet]. Churchill/Livingstone Elsevier. 2010. 1-336 p. Recuperado a partir de: [http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=NajRAQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT44&dq=Hypermobility,+Fibromyalgia,+and+Chronic+Pain&ots=qWB9a46gus&sig=Va\\_NJVSH8qjOTV89lURwH4Zrehg%5Cnhttp://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=NajRAQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT44&dq=Hypermobili](http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=NajRAQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT44&dq=Hypermobility,+Fibromyalgia,+and+Chronic+Pain&ots=qWB9a46gus&sig=Va_NJVSH8qjOTV89lURwH4Zrehg%5Cnhttp://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=NajRAQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT44&dq=Hypermobili)
131. Tinkle B, Castori M, Berglund B, Cohen H, Grahame R, Kazkaz H, et al. Hypermobile Ehlers – Danlos Syndrome ( a . k . a . Ehlers – Danlos Syndrome Type III and Ehlers – Danlos Syndrome Hypermobility Type ): Clinical Description and Natural History. 2017;69(February):48-69.

132. Simpson MR. Benign joint hypermobility syndrome: evaluation, diagnosis, and management. *J Am Osteopath Assoc. United States*; septiembre de 2006;106(9):531-6.
133. Castori M. Pain in Ehlers-Danlos syndromes: manifestations, therapeutic strategies and future perspectives. *Expert Opin Orphan Drugs [Internet]*. Taylor & Francis; 2016;4(11):1145-58. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1080/21678707.2016.1238302>
134. Malfait F, Hakim AJ, De Paepe A, Grahame R. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes. *Rheumatology. Oxford University Press*; 2006;45(5):502-7.
135. Clark C, Clark C, Khattab A, Carr E. Chronic widespread pain and neurophysiological symptoms in joint hypermobility syndrome (JHS). *Int J Ther Rehabil*. 2014;21(2):60-8.
136. Tobias JH, Deere K, Palmer S, Clark EM, Clinch J. Joint hypermobility is a risk factor for musculoskeletal pain during adolescence: Findings of a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(4):1107-15.
137. Murray B, Yashar BM, Uhlmann WR, Clauw DJ, Petty EM. Ehlers–Danlos syndrome, hypermobility type: A characterization of the patients’ lived experience. *Am J Med Genet Part A. Wiley Online Library*; 2013;161(12):2981-8.
138. A Kirk BJ, Ansell BM, L Bywaters EG. The Hypermobility Syndrome\* Musculoskeletal Complaints Associated With Generalized Joint Hypermobility. *Ann rheum Dis*. 1967;26:419-25.
139. Remvig L, Duhn PH, Ullman S, Kobayasi T, Hansen B, Juul-Kristensen B, et al. Skin extensibility and consistency in patients with Ehlers-Danlos syndrome and benign joint hypermobility syndrome. *Scand J Rheumatol. England*; 2009;38(3):227-30.
140. Rowe PC, Barron DF, Calkins H, Maumenee IH, Tong PY, Geraghty MT. Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr. United States*; octubre de 1999;135(4):494-9.
141. Gazit Y, Nahir AM, Grahame R, Jacob G. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *Am J Med. United States*; julio de 2003;115(1):33-40.
142. Lowe J, Honeyman G, Yellin J. Lower Resting Metabolic Rate and Basal Body Temperature of Fibromyalgia Patients Compared to Matched Healthy Controls.



- Thyroid Sci [Internet]. 2006;1(8):1-18. Recuperado a partir de:  
<http://thyroidscience.com/studies/lowe.2006/lowe.2nd.rmr.fm.study.pdf>
143. Hakim AJ, Grahame R. Non-musculoskeletal symptoms in joint hypermobility syndrome. Indirect evidence for autonomic dysfunction? *Rheumatology*. Oxford University Press; 2004;43(9):1194-5.
  144. De Wandele I, Calders P, Peersman W, Rimbaut S, De Backer T, Malfait F, et al. Autonomic symptom burden in the hypermobility type of Ehlers–Danlos syndrome: A comparative study with two other EDS types, fibromyalgia, and healthy controls. En: *Seminars in arthritis and rheumatism*. Elsevier; 2014. p. 353-61.
  145. Rotes-Querol J. Articular laxity considered as factor of changes of the locomotor apparatus. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1957;24(7-8):535.
  146. Bulbena A, Duro JC, Mateo A, Porta M, Vallejo J. Joint hypermobility syndrome and anxiety disorders. Vol. 2, *Lancet* (London, England). England; 1988. p. 694.
  147. Bulbena A, Duro JC, Porta M, Martín-Santos R, Mateo A, Molina L, et al. Anxiety disorders in the joint hypermobility syndrome. *Psychiatry Res*. Ireland; enero de 1993;46(1):59-68.
  148. Martín-Santos R, Bulbena A, Porta M, Gago J, Molina L, Duró JC. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder. *Am J Psychiatry*. Am Psychiatric Assoc; 1998;155(11):1578-83.
  149. Campayo JG, Asso E, Alda M, Andres EM, Sobradie N. Association between joint hypermobility syndrome and panic disorder: a case–control study. *Psychosomatics*. Elsevier; 2010;51(1):55-61.
  150. Smith TO, Easton V, Bacon H, Jerman E, Armon K, Poland F, et al. The relationship between benign joint hypermobility syndrome and psychological distress: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. Oxford University Press; 2013;53(1):114-22.
  151. Bulbena A, Gago J, Pailhez G, Sperry L, Fullana MA, Vilarroya O. Joint hypermobility syndrome is a risk factor trait for anxiety disorders: a 15-year follow-up cohort study. *Gen Hosp Psychiatry*. United States; 2011;33(4):363-70.

152. Baeza-Velasco C, Gély-Nargeot MC, Vilarrasa AB, Bravo JF. Joint hypermobility syndrome: problems that require psychological intervention. *Rheumatol Int.* Springer; 2011;31(9):1131-6.
153. Cabré AB-, Velasco CB-, Pailhez G, Martín-López LM, Bagué NM-, Vilarrasa AB. Psicopatología de la hiperlaxitud articular. *Cuad Neuropsicol / Panam J Neuropsychol* [Internet]. 2016;10(3):61-70. Recuperado a partir de: <http://www.cnps.cl/index.php/cnps/article/view/252>
154. Baeza-Velasco C, Gely-Nargeot M-C, Vilarrasa AB, Fenetrier C, Bravo JF. Association between psychopathological factors and joint hypermobility syndrome in a group of undergraduates from a French university. *Int J Psychiatry Med.* SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA; 2011;41(2):187-201.
155. Bulbena A, Baeza-velasco C, Bulbena-Cabré A, Pailhez G, Critchley H, Chopra P, et al. Psychiatric and psychological aspects in the Ehlers–Danlos syndromes. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2017;175(1):237-45.
156. Pailhez Vindual G, Picado Rossi M, Cortizo Vidal R, Villoria Sistach B, Bergé Baquero D, Bulbena Vilarrasa A, et al. Somatotipo ectomórfico e hiperlaxitud articular como marcadores potenciales para la ansiedad comórbida en la esquizofrenia TT - Ectomorphic somatotype and joint hypermobility as potential markers for co-morbid anxiety in schizophrenia. *Salud(i)cienza (Impresa)* [Internet]. 2014;20(8):823-8. Recuperado a partir de: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-797135>
157. Sheldon WH, Stevens SS, Tucker WB. *The varieties of human physique.* Harper; 1940;
158. Sheldon WH, Stevens SS. *The varieties of temperament; a psychology of constitutional differences.* Harper; 1942;
159. Guarnieri V, Castori M. Clinical Relevance of Joint Hypermobility and Its Impact on Musculoskeletal Pain and Bone Mass. *Curr Osteoporos Rep. Current Osteoporosis Reports*; 2018;16(4):333-43.
160. Coelho PC, Santos RA, Gomes JA. Osteoporosis and Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Rheum Dis.* BMJ Publishing Group; 1994;53(3):212.
161. Deodhar AA, Woolf AD. Ehlers Danlos syndrome and osteoporosis. *Ann Rheum Dis.*

- BMJ Publishing Group; 1994;53(12):841.
162. Dolan AL, Arden NK, Grahame R, Spector TD. Assessment of bone in Ehlers Danlos syndrome by ultrasound and densitometry. *Ann Rheum Dis*. BMJ Publishing Group Ltd; 1998;57(10):630-3.
  163. Carbone L, Tylavsky FA, Bush AJ, Koo W, Orwoll E, Cheng S. International Original Article Bone Density in Ehlers-Danlos Syndrome. *Osteoporos Int*. 2000;11:388-92.
  164. Mazziotti G, Dordoni C, Doga M, Galderisi F, Venturini M, Calzavara-pinton P, et al. High prevalence of radiological vertebral fractures in adult patients with Ehlers – Danlos syndrome ☆. *Bone* [Internet]. Elsevier Inc.; 2016;84:88-92. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.12.007>
  165. Eller-Vainicher C, Bassotti A, Imeraj A, Cairoli E, Ulivieri FM, Cortini F, et al. Bone involvement in adult patients affected with Ehlers-Danlos syndrome . *Osteoporos Int* [Internet]. Osteoporosis International; 2016;2525-31. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3562-2>
  166. Gulbahar S, Şahin E, Baydar M, Bircan ÇÇ, Kizil R, Manisali M, et al. Hypermobility syndrome increases the risk for low bone mass. *Clin Rheumatol*. Springer; 2006;25(4):511-4.
  167. Holick MF, Hossein-Nezhad A, Tabatabaei F. Multiple fractures in infants who have Ehlers-Danlos/hypermobility syndrome and or vitamin d deficiency: A case series of 72 infants whose parents were accused of child abuse and neglect. *Dermatoendocrinol* [Internet]. Taylor & Francis; 2017;9(1):1-15. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1080/19381980.2017.1279768>
  168. Tuna F, Özdemir H, Demirbağ Kabayel D, Doğanlar ZB. Is there a difference in 25-hydroxyvitamin D levels between female university students with and without joint hypermobility? *Eur Res J* [Internet]. 2018;(September). Recuperado a partir de: <http://dergipark.gov.tr/doi/10.18621/eurj.411056>
  169. Beighton PH, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis*. BMJ Publishing Group; 1973;32(5):413.
  170. Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis

- of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol.* Canada; julio de 2000;27(7):1777-9.
171. Ting T V., Hashkes PJ, Schikler K, Desai AM, Spalding S, Kashikar-Zuck S. The role of benign joint hypermobility in the pain experience in Juvenile Fibromyalgia: an observational study. *Pediatr Rheumatol.* 2012;10:2-7.
  172. Hudson N, Starr MR, Esdaile JM, Fitzcharles MA. Diagnostic associations with hypermobility in rheumatology patients. *Rheumatology.* Oxford University Press; 1995;34(12):1157-61.
  173. Lai S, Goldman JA, Child AH, Engel A, Lamm SH. Fibromyalgia, hypermobility, and breast implants. *J Rheumatol.* 2000;27(9):2237-41.
  174. Sendur OF, Gurer G, Bozbas GT. The frequency of hypermobility and its relationship with clinical findings of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol.* Germany; abril de 2007;26(4):485-7.
  175. Ofluoglu D, Gunduz OH, Kul-Panza E, Guven Z. Hypermobility in women with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol.* Springer; 2006;25(3):291-3.
  176. Karaaslan Y, Haznedaroglu S, Ozturk M. Joint hypermobility and primary fibromyalgia: a clinical enigma. *J Rheumatol.* Canada; julio de 2000;27(7):1774-6.
  177. Acasuso-diaz M, Collantes-estbvez E. Joint Hypermobility i n Patients with Fibromyalgia Syndrome. 2014;(May).
  178. Ribel-Madsen S, Bartels EM, Gronemann ST, Danneskiold-samsøe B, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B, et al. Joint hypermobility in fibromyalgia patients has no impact on tests for disease severity. *J Pre-Clinical Clin Res.* -; 2008;2(2):122-6.
  179. Bulbena A, Duro JC, Porta M, Faus S, Vallescar R, Martin-Santos R. Clinical assessment of hypermobility of joints: assembling criteria. *J Rheumatol.* 1992;19(1):115-22.
  180. Pailhez G, Castaño J, Rosado S, del Mar Ballester M, Vendrell C, Canale F, et al. Detección y medición de la enfermedad funcional y orgánica en población general: desarrollo y validación de la escala clínica TOPYPS. *Atención Primaria.* Elsevier; 2017;49(10):570-5.

181. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J rheumatol.* 1991;18(5):728-33.
182. Monterde S, Salvat I, Montull S, Fernández-Ballart J. Validación de la versión española del Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rev Esp Reum.* 2004;31(9):507-13.
183. Alonso J, Regidor E, Barrio Anta G, Prieto L, Rodríguez C, Fuente de Hoz L de la. Valores poblacionales de referencia de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36. *Med Clin (Barc).* 1998;111(11):416.
184. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc).* Elsevier; 2008;130(19):726-35.
185. Sanz J, Perdigón AL, Vázquez C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 2. Propiedades psicométricas en población general. *Clínica y salud.* Colegio Oficial de Psicólogos de Madrid; 2003;14(3).
186. Cabrera V, Martín-Aragón M, Terol M del C, Núñez R, Pastor M de los Á. La Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) en fibromialgia: Análisis de sensibilidad y especificidad. *Ter psicológica.* Sociedad Chilena de Psicología Clínica; 2015;33(3):181-93.
187. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry.* Elsevier; 2003;25(4):277-83.
188. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. STAI. Man State-Trait Anxiety Invent (Self Eval Quest Palo Alto Calif Consult Psychol. 1970;22:1-24.
189. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res.* 2011;63(SUPPL. 11):467-72.
190. Guillén-Riquelme A, Buela-Casal G. Estructura factorial del cuestionario de ansiedad estado-rasgo (STAI) para pacientes diagnosticados con depresión. *Salud Ment.* 2015;38(4):293-8.
191. Rodero B, Pereira JP, Pérez-yus MC, Casanueva B, Serrano-Blanco A, da Cunha

- Ribeiro MJR, et al. Validation of a Spanish version of the psychological inflexibility in pain scale (PIPS) and an evaluation of its relation with acceptance of pain and mindfulness in sample of persons with fibromyalgia. *Health Qual Life Outcomes*. BioMed Central; 2013;11(1):62.
192. Ruiz De Eguilaz MH, Martínez De Morentín B, Pérez-Diez S, Navas-Carretero S, Martínez JA. Estudio comparativo de medidas de composición corporal por absorciometría dual de rayos X, bioimpedancia y pliegues cutáneos en mujeres. *An la Real Acad Nac Farm*. 2010;76(2):209-22.
  193. Malavolti M, Mussi C, Poli M, Fantuzzi AL, Salvioli G, Battistini N, et al. Cross-calibration of eight-polar bioelectrical impedance analysis versus dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of total and appendicular body composition in healthy subjects aged 21-82 years. *Ann Hum Biol*. Taylor & Francis; 2003;30(4):380-91.
  194. Marrodán Serrano MD, Santos Beneit MG, Mesa Santurino MS, Cabañas Armesilla MD, González-Montero De Espinosa M, Pacheco del Cerro JL, et al. Técnicas analíticas en el estudio de la composición corporal. *Antropometría frente a sistemas de bioimpe*. *Nutr Clin y Diet Hosp* [Internet]. 2007;27(1):11-9. Recuperado a partir de: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-34248571622&partnerID=40&md5=8c54b2d3d03c0491cd2286c1645a280b>
  195. Rodríguez Camacho PM. Valores de referencia de composición corporal para población española adulta, obtenidos mediante antropometría, impedancia eléctrica (BIA) tetrapolar e interactancia de infra [Internet]. Vol. Tesis doct, Universidad Complutense de Madrid. Universidad Complutense de Madrid; 2017. Recuperado a partir de: <http://eprints.ucm.es/43420/1/T38958.pdf>
  196. Çakit MO, Çakit BD, Genç H, Pervane Vural S, Erdem HR, Saraçoğlu M, et al. The Association of Skinfold Anthropometric Measures, Body Composition and Disease Severity in Obese and Non-obese Fibromyalgia Patients: A Cross-sectional Study. *Arch Rheumatol* [Internet]. 2018;33(1):59-65. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29900988%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5864173>
  197. Guerrero DB, Arias JC, Castañeda VB. Composición corporal por impedancia

- bioeléctrica de arco inferior en individuos con sobrepeso y obesidad de población española. *Rev Española Obesidad*• Vol. 2009;7(6):385-94.
198. Yuing FT, Almagià AF, Lizana PJ, Rodríguez RF, Gallardo LR, Nieto CF, et al. Predicción de Porcentaje de Masa Adiposa a través de Impedancia Bio-Eléctrica y Método Antropométrico. *Int J Morphol. Sociedad Chilena de Anatomía*; 2012;30(3):872-6.
  199. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet. Elsevier*; 2002;359(9321):1929-36.
  200. Hernández AN, del Campo Fontecha PD, Acín MPA, Rodríguez LA, Burgos EC, Castañeda S, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol Clínica. Elsevier*; 2018;
  201. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi M-L, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 adult and pediatric official positions. *Bone. Elsevier*; 2008;43(6):1115-21.
  202. Moiola B, Merayo LA. Efectos de la intervención psicológica en dolor y el estado emocional de personas con fibromialgia. *Rev la Soc Española del Dolor. SciELO Espana*; 2005;12(8):476-84.
  203. Gelman SM, Lera S, Caballero F, López MJ. Tratamiento multidisciplinario de la fibromialgia. Estudio piloto prospectivo controlado. *Rev Española Reumatol*. 2002;29(7):323-9.
  204. Soriano-Maldonado A, Amris K, Ortega FB, Segura-Jiménez V, Estévez-López F, Álvarez-Gallardo IC, et al. Association of different levels of depressive symptoms with symptomatology, overall disease severity, and quality of life in women with fibromyalgia. *Qual Life Res. Springer*; 2015;24(12):2951-7.
  205. Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol [Internet]*. 2008;26(4):519-26. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18799079>
  206. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, La A V, Study E. The burden of musculoskeletal

- diseases in the general population of Spain : results from a national survey. 2001;1040-5.
207. Jensen KB, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, Williams SCRR, et al. Anxiety and depressive symptoms in fibromyalgia are related to poor perception of health but not to pain sensitivity or cerebral processing of pain. *Arthritis Rheum.* 2010;62(11):3488-95.
  208. Aparicio VA, Ortega FB, Carbonell-baeza A, Cuevas AM, Delgado-Fernández M, Jonatan R. Anxiety , depression and fibromyalgia pain and severity. *Behav Psychol.* 2013;21(1):381-92.
  209. Aguglia A, Salvi V, Maina G, Rossetto I, Aguglia E. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. *J Affect Disord.* Netherlands; febrero de 2011;128(3):262-6.
  210. Maletic V. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci [Internet].* 2009;14(1):5291. Recuperado a partir de: <http://www.bioscience.org/2009/v14/af/3598/list.htm>
  211. Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, et al. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia: a multicenter investigation. *Psychosomatics.* Elsevier; 1999;40(1):57-63.
  212. Malt EA, Berle JE, Olafsson S, Lund A, Ursin H. Fibromyalgia is associated with panic disorder and functional dyspepsia with mood disorders: a study of women with random sample population controls. *J Psychosom Res.* Elsevier; 2000;49(5):285-9.
  213. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med.* LWW; 2004;66(6):837-44.
  214. Chopra P, Tinkle B, Hamonet C, Brock I, Gompel A, Bulbena A, et al. Pain Management in the Ehlers – Danlos Syndromes. 2017;219(February):212-9.
  215. Ursini F, Naty S, Grembiale RD. Fibromyalgia and obesity: The hidden link. Vol. 31, *Rheumatology International.* 2011. p. 1403-8.
  216. Aranceta-bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B, SEEDO GC.



- Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. Elsevier Doyma; 2005;125(12):460-6.
217. Rombaut L, Malfait F, De Wandele I, Taes Y, Thijs Y, De Paepe A, et al. Muscle mass, muscle strength, functional performance, and physical impairment in women with the hypermobility type of Ehlers - Danlos syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Wiley Online Library; 2012;64(10):1584-92.
  218. Scheper M, Rombaut L, de Vries J, De Wandele I, van der Esch M, Visser B, et al. The association between muscle strength and activity limitations in patients with the hypermobility type of Ehlers–Danlos syndrome: the impact of proprioception. *Disabil Rehabil*. Taylor & Francis; 2017;39(14):1391-7.
  219. Ulus Y, Akyol YY, Tander B, Durmus D, Bilgici A, Kuru O, et al. Is there a balance problem in hypermobile patients with fibromyalgia? *Turkish J Rheumatol*. Turkish League Against Rheumatism; 2013;28(1):10-6.
  220. Gurbuz A, Kaya A, Balci T. Bone mass and bone turnover in premenopausal women with fibromyalgia syndrome. *Med Sci | Int Med J [Internet]*. 2017;1. Recuperado a partir de: <http://www.ejmanager.com/fulltextpdf.php?mno=268637>
  221. Dolan AL, Hart DJ, Doyle D V, Grahame R, Spector TDIMD, Dolan AL, et al. The relationship of joint hypermobility, bone mineral density, and osteoarthritis in the general population: the Chingford Study. *J Rheumatol*. The Journal of Rheumatology; 2003;30(4):799-803.
  222. Achamrah N, Colange G, Delay J, Rimbert A, Folope V, Petit A, et al. Comparison of body composition assessment by DXA and BIA according to the body mass index: A retrospective study on 3655 measures. *PLoS One*. 2018;13(7):1-13.
  223. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. Springer; 2005;16(11):1330-8.
  224. Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, et al. A meta - analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res*. Wiley Online Library; 2014;29(1):223-33.

225. López-Gómez JJ, Castrillón JLP, de Luis Román DA. Influencia de la obesidad sobre el metabolismo óseo. *Endocrinol y Nutr. Elsevier*; 2016;63(10):551-9.
226. Cvetko ED, Drenjančević I, Nešić N, Ahić JM. Possibilities of use bioelectrical impedance analysis as measuring technique in prevention of osteoporosis. *Period Biol*. 2014;116(1):65-70.
227. Ho-Pham LT, Nguyen UDT, Nguyen T V. Association Between Lean Mass, Fat Mass, and Bone Mineral Density: A Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):30-8.
228. Scott D, Chandrasekara SD, Laslett LL, Cicuttini F, Ebeling PR, Jones G. Associations of sarcopenic obesity and dynapenic obesity with bone mineral density and incident fractures over 5–10 years in community-dwelling older adults. *Calcif Tissue Int*. Springer; 2016;99(1):30-42.
229. Bachmann KN, Fazeli PK, Lawson EA, Russell BM, Riccio AD, Meenaghan E, et al. Comparison of hip geometry, strength, and estimated fracture risk in women with anorexia nervosa and overweight/obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. Oxford University Press; 2014;99(12):4664-73.
230. Sheu Y, Cauley JA. The role of bone marrow and visceral fat on bone metabolism. *Curr Osteoporos Rep*. Springer; 2011;9(2):67-75.
231. Choi HS, Kim KJ, Kim KM, Hur NW, Rhee Y, Han DS, et al. Relationship between visceral adiposity and bone mineral density in Korean adults. *Calcif Tissue Int*. Springer; 2010;87(3):218-25.
232. Cohen A, Dempster DW, Recker RR, Lappe JM, Zhou H, Zwahlen A, et al. Abdominal fat is associated with lower bone formation and inferior bone quality in healthy premenopausal women: a transiliac bone biopsy study. *J Clin Endocrinol Metab*. Oxford University Press; 2013;98(6):2562-72.
233. Özcan DS, Öken Ö, Aras M, Köseoğlu BF, Sezgin Özcan D, Öken Ö, et al. Vitamin D Levels in Women with Fibromyalgia and Relationship between Pain, Depression, and Sleep. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2014;60(March):329-34.
234. Ellis SD, Kelly ST, Shurlock JH, Hepburn ALN. The role of vitamin D testing and

- replacement in fibromyalgia : a systematic literature review. *BMC Rheumatol. BMC Rheumatology*; 2018;2(28):1-8.
235. Joustra ML, Minovic I, Janssens KAM, Bakker SJL, Rosmalen JGM. Vitamin and mineral status in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science; 2017;12(4):e0176631. Recuperado a partir de: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0176631>
236. Jorde R, Kubiak J. No improvement in depressive symptoms by vitamin D supplementation: results from a randomised controlled trial. *J Nutr Sci. Cambridge University Press*; 2018;7.

## XII. ANEXOS

### CRITERIOS BEIGHTON PARA HIPERLAXITUD ARTICULAR



**1) Extensión pasiva de la quinta metacarpofalange que sobrepase los 90°** DERECHA 1P IZQUIERDA 1P



**2) Aposición pasiva del pulgar al antebrazo (1 punto por cada mano)** DERECHA 1P IZQUIERDA 1P



**3) Hiperextensión del codo de más de 10° (1 punto por cada brazo)** DERECHA 1P IZQUIERDA 1P



**4) Hiperextensión de la rodilla de más de 10° (1 punto por cada pierna)** DERECHA 1P IZQUIERDA 1P



**5) Flexión del tronco que permita que las palmas de las manos apoyen en el suelo (1 punto)**

Beighton, P., Paepe, A. D., Steinmann, B., Tsipouras, P., & Wenstrup, R. J. (1998). Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *American journal of medical genetics*, 77(1), 31-37.

## VALORACIÓN DE LA HIPEREXTENSIBILIDAD CUTÁNEA

### HIPEREXTENSIBILIDAD CUTÁNEA



Estirar dorso de la mano sobre el área del 4to metacarpiano. POSITIVO: pliegue superior a 2 cm

CRITERIOS BRIGHTON PARA SÍNDROME DE HIPERLAXITUD ARTICULAR
<p>Criterio mayor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Puntuación de Beighton mayor de 4/9 (tanto sea en la actualidad o en el pasado).</b></li> <li>• <b>Artralgias de más de 3 meses de duración en cuatro o más articulaciones.</b></li> </ul>
<p>Criterio menor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Puntuación de Beighton de 1, 2 o 3/9 (0, 1, 2 o 3/9, en mayores de 50 años).</b></li> <li>• <b>Artralgias de 1 a 3 articulaciones (durante más de 3 meses) o dolor de espalda (más de 3 meses), o espondilosis, o espondilolisis/listesis.</b></li> <li>• <b>Dislocación/subluxación en más de una articulación, o en una articulación en más de una ocasión.</b></li> <li>• <b>Tres o más lesiones en tejidos blandos (por ej. epicondilitis, tenosinovitis, o bursitis).</b></li> <li>• <b>Hábito Marfanoide: alto, delgado, relación envergadura/altura mayor de 1.03; relación segmento superior/inferior menor de 0,89; Aracnodactilia (signo de Steinberg/muñeca positivo).</b></li> <li>• <b>Piel anormal: estrías, hiperextensibilidad, piel delgada, cicatrices papiráceas.</b></li> <li>• <b>Signos oculares: párpados caídos o miopía o hendidura palpebral antimongólica.</b></li> <li>• <b>Venas varicosas o hernias o prolapso uterino o rectal.</b></li> </ul>
<p>Se diagnosticará síndrome de laxitud articular ante la presencia de 2 criterios mayores, o de 1 mayor y 2 menores o 4 criterios menores. Dos criterios menores serán suficientes cuando exista un familiar de primer grado que inequívocamente padezca del síndrome.</p>
<p>Grahame R. Brighton Diagnosis Criteria for the Benign Joint Hypermobility Syndrome. Br. J Rheumatol 2000; 27: 1777-1779.</p>

CRITERIOS DEL HOSPITAL DEL MAR PARA HIPERLAXITUD ARTICULAR	
<b>Miembro superior</b>	
Aposición pasiva del pulgar a la cara flexora del antebrazo	< 21mm
Con la palma de la mano descansando sobre la mesa, lograr la dorsiflexión pasiva de la 5ta articulación metacarpofalángica	90°
Hiperextensión del codo	>10°
Rotación externa del hombro ( con el brazo tocando el cuerpo y codo a 90°)	>85°
<b>Miembro inferior en supinación</b>	
Abducción pasiva de las caderas.	≥85
Hipermovilidad de la rotula	
Hipermovilidad del tobillo (Dorsiflexión y eversión mayor al ángulo normal)	
Dorsiflexión del 1er dedo sobre la diáfisis del 1er metatarsiano	≥90
<b>Miembro inferior en pronación</b>	
Hiperflexión de la rodilla (talón-nalga)	
Equimosis ante mínimo traumatismo	
<b>Puntuación total 0-10. Positivo en mujeres 5/10 y en hombres 4/10</b>	

Tabla tomada de la publicación Bulbena et al. 1992.

Bulbena, A., Duro, J. C., Porta, M., Faus, S., Vallescar, R., & Martin-Santos, R. (1992). Clinical assessment of hypermobility of joints: assembling criteria. *The Journal of rheumatology*, 19(1), 115-122

CRITERIOS CLASIFICATORIOS INTERNACIONALES DEL SED. 2017	
CRITERIO 1:	La presencia de hipermovilidad articular generalizada. (basado en el puntaje Beighton o en el cuestionario de 5 preguntas)
CRITERIO 2: Si positivo si dos o más de los siguientes están presentes (A-B-C)	(A) Se cumple con A si están presentes al menos 5 características de las siguientes: Piel aterciopelada. Hiperextensibilidad de la Piel a más de 1.5. Estrías en sitios inusuales y sin motivo. Pápulas pizogénicas en ambos talones. Hernias abdominales múltiples recurrentes. Cicatrices atróficas. Prolapso piso pélvico sin motivo. Apiñamiento dental con paladar estrecho. Aranodactilia. Proporción largo brazo/altura más de 1.05. <i>Ecocardiograma</i> : Prolapso mitral moderado o severo. Dilatación de la raíz Aorta
	(B) Historia de 1 o más familiares de 1er grado
	(C) Al menos 1 de las siguientes 3. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor musculo esquelético en 2 o más extremidades que se repite diariamente durante al menos 3 meses</li> <li>• Dolor generalizado durante <math>\geq 3</math> meses</li> <li>• Luxaciones articulares recurrentes en ausencia de traumatismo</li> </ul>
CRITERIO 3:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de fragilidad inusual de la piel, considerar otros tipos de SED.</li> <li>- Excluir otros trastornos del TC hereditarios o adquiridos como afectaciones reumatológicas autoinmunes (LES.AR). El diagnóstico adicional de SEDh en este caso requiere cumplir con Ay B del CRITERIO 2. y la característica C no se puede contar en este caso.</li> <li>- Excluir otros cuadros que se presenten con hipotonía: patologías neuromusculares</li> </ul>

Malfait, F., Francomano, C., Byers, P., Belmont, J., Berglund, B., Black, J., ... & Castori, M. (2017, March). The 2017 international classification of the Ehlers–Danlos syndromes. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* (Vol. 175, No. 1, pp. 8-26).



## CUESTIONARIO TOPYPS

TRASTORNO PSIQUIÁTRICO Y PATOLOGÍA SOMÁTICA (TOPYPS)																															
<b>Nombre:</b> <input style="width: 100%;" type="text"/>			<b>Edad:</b> <input style="width: 100%;" type="text"/>																												
<b>Fecha:</b> <input style="width: 100%;" type="text"/>			<b>Sexo:</b> <input style="width: 100%;" type="text"/>																												
<b>Instrucciones:</b> La escala TOPYPS está diseñada para establecer un índice de gravedad de enfermedad somática y detectar las patologías funcionales más frecuentes siguiendo los criterios diagnósticos estandarizados. En cada uno de los 6 apartados de sistemas, se debe asignar un Índice Particular Acumulativo de Enfermedad (IPAE) que va de 0 a 3 puntos. La suma de estos índices nos permitirá obtener el Índice Global Acumulativo de Enfermedad (IGAE).  Los IPAE se asignarán en función de los siguientes criterios *:																															
Puntos	Interferencia en actividad	Tratamiento	Pronóstico	Algunos ejemplos																											
0	No	No	Bueno o leve	Ausencia de patología																											
1	Leve	No necesario	Leve o moderado	Lesiones dérmicas, hemorroides, hernias																											
2	Moderada	Necesario	Moderado	Algunos casos de diabetes, hipertensión, cardiopatía isquémica, trastorno de ansiedad																											
3	Grave	Imprescindible (riesgo vital)	Grave	Algunos casos de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, AVC, esquizofrenia																											
*Puntuar el IPAE según el criterio más grave																															
<b>SISTEMA RESPIRATORIO, OJOS, OÍDO, PIEL Y ANEXOS</b>				IPAE= <input style="width: 50px;" type="text"/>																											
<b>Alergia</b> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Nariz/laringe</th> <th style="text-align: center;">Ojos</th> <th style="text-align: center;">Piel</th> <th style="text-align: center;">Bronquios</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fármacos/sustancias químicas</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td rowspan="4" style="vertical-align: middle; padding-left: 10px;"> <input type="checkbox"/> Sospecha de alergia               </td> </tr> <tr> <td>Alimentos</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Aeroalérgenos</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Idiopático</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> Proseguir con <b>una</b> casilla marcada						Nariz/laringe	Ojos	Piel	Bronquios		Fármacos/sustancias químicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sospecha de alergia	Alimentos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Aeroalérgenos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Idiopático	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Nariz/laringe	Ojos	Piel	Bronquios																											
Fármacos/sustancias químicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sospecha de alergia																										
Alimentos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																											
Aeroalérgenos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																											
Idiopático	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																											
<b>SISTEMA NERVIOSO Y ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS</b>				IPAE= <input style="width: 50px;" type="text"/>																											
<b>Migraña</b> (Al menos 5 episodios que duren entre 4 y 72 horas) <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="width: 30%;">Fotofobia y/o fonofobia <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 30%;">Localización unilateral <input type="checkbox"/></td> <td rowspan="4" style="width: 40%; vertical-align: middle; padding-left: 10px;"> <input type="checkbox"/> Sospecha de migraña               </td> </tr> <tr> <td>Náuseas y/o vómitos <input type="checkbox"/></td> <td>Dolor pulsátil <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Dolor moderado a severo <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Empeora con actividad física habitual <input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> Proseguir con <b>una</b> casilla marcada Proseguir con <b>dos</b> o más casillas marcadas					Fotofobia y/o fonofobia <input type="checkbox"/>	Localización unilateral <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sospecha de migraña	Náuseas y/o vómitos <input type="checkbox"/>	Dolor pulsátil <input type="checkbox"/>		Dolor moderado a severo <input type="checkbox"/>		Empeora con actividad física habitual <input type="checkbox"/>																		
Fotofobia y/o fonofobia <input type="checkbox"/>	Localización unilateral <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sospecha de migraña																													
Náuseas y/o vómitos <input type="checkbox"/>	Dolor pulsátil <input type="checkbox"/>																														
	Dolor moderado a severo <input type="checkbox"/>																														
	Empeora con actividad física habitual <input type="checkbox"/>																														
<b>Cefalea tensional</b> (Al menos 10 episodios/año que duren de 30 minutos a 7 días) <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="width: 40%;">Localización bilateral <input type="checkbox"/></td> <td rowspan="4" style="width: 60%; vertical-align: middle; padding-left: 10px;"> <input type="checkbox"/> Sospecha de cefalea tensional               </td> </tr> <tr> <td>Dolor opresivo (no pulsátil) <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Dolor leve a moderado <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>No empeora con actividad física habitual <input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> Proseguir con <b>dos</b> o más casillas marcadas					Localización bilateral <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sospecha de cefalea tensional	Dolor opresivo (no pulsátil) <input type="checkbox"/>	Dolor leve a moderado <input type="checkbox"/>	No empeora con actividad física habitual <input type="checkbox"/>																						
Localización bilateral <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sospecha de cefalea tensional																														
Dolor opresivo (no pulsátil) <input type="checkbox"/>																															
Dolor leve a moderado <input type="checkbox"/>																															
No empeora con actividad física habitual <input type="checkbox"/>																															
<b>SISTEMA GENITOURINARIO</b>				IPAE= <input style="width: 50px;" type="text"/>																											
<b>Cistitis intersticial</b> (Al menos 9 meses de evolución) <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="width: 40%;">Dolor/malestar suprapúbico/pélvico <input type="checkbox"/></td> <td rowspan="4" style="width: 60%; vertical-align: middle; padding-left: 10px;"> <input type="checkbox"/> Sospecha de cistitis intersticial               </td> </tr> <tr> <td>Polaquiuria (frec. miccional &gt;8 veces/día) <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Nicturia <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Espasmos vesicales o urgencia miccional <input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> Proseguir con <b>tres</b> casillas marcadas					Dolor/malestar suprapúbico/pélvico <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sospecha de cistitis intersticial	Polaquiuria (frec. miccional >8 veces/día) <input type="checkbox"/>	Nicturia <input type="checkbox"/>	Espasmos vesicales o urgencia miccional <input type="checkbox"/>																						
Dolor/malestar suprapúbico/pélvico <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sospecha de cistitis intersticial																														
Polaquiuria (frec. miccional >8 veces/día) <input type="checkbox"/>																															
Nicturia <input type="checkbox"/>																															
Espasmos vesicales o urgencia miccional <input type="checkbox"/>																															
<b>Disfunción sexual</b> (Al menos 3 meses de evolución) <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="width: 30%;">Disfunción eréctil <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 30%;">Disminución del deseo sexual <input type="checkbox"/></td> <td rowspan="3" style="width: 40%; vertical-align: middle; padding-left: 10px;"> <input type="checkbox"/> Sospecha de disfunción               </td> </tr> <tr> <td>Problemas en la eyaculación <input type="checkbox"/></td> <td>Dispareunia <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Ausencia de orgasmo <input type="checkbox"/></td> <td>Vaginismo <input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table> Proseguir con <b>una</b> casilla marcada					Disfunción eréctil <input type="checkbox"/>	Disminución del deseo sexual <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sospecha de disfunción	Problemas en la eyaculación <input type="checkbox"/>	Dispareunia <input type="checkbox"/>	Ausencia de orgasmo <input type="checkbox"/>	Vaginismo <input type="checkbox"/>																				
Disfunción eréctil <input type="checkbox"/>	Disminución del deseo sexual <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sospecha de disfunción																													
Problemas en la eyaculación <input type="checkbox"/>	Dispareunia <input type="checkbox"/>																														
Ausencia de orgasmo <input type="checkbox"/>	Vaginismo <input type="checkbox"/>																														

<b>SISTEMA CARDIOVASCULAR</b>		IPAE= <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 50px; height: 15px;"></span>																																			
<b>SISTEMAS DIGESTIVO Y ENDOCRINO-METABÓLICO</b>		IPAE= <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 50px; height: 15px;"></span>																																			
<b>Dispepsia funcional</b> (Al menos 3 meses de evolución)																																					
Dolor epigástrico <input type="checkbox"/> Saciedad precoz <input type="checkbox"/> Plenitud postprandial <input type="checkbox"/>	Distensión en abdomen superior <input type="checkbox"/> Náuseas postprandiales <input type="checkbox"/> Ardor epigástrico <input type="checkbox"/>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">             Sospecha de dispepsia <input type="checkbox"/> </div>																																			
Proseguir con dos o más casillas marcadas																																					
<b>Síndrome del intestino irritable</b> (Dolor o molestia abdominal recurrente durante al menos 3 meses)																																					
Cambio ritmo deposicional <input type="checkbox"/> Cambio consistencia heces <input type="checkbox"/> Mejoría con la defecación <input type="checkbox"/>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">             Sospecha de S. del intestino irritable <input type="checkbox"/> </div>																																			
Proseguir con dos o más casillas marcadas																																					
<b>SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO</b>		IPAE= <span style="border: 1px solid black; display: inline-block; width: 50px; height: 15px;"></span>																																			
<b>Fibromialgia</b> (Dolor en 3 o más áreas corporales* durante al menos 3 meses)																																					
Fatiga <input type="checkbox"/> Sueño no reparador <input type="checkbox"/> Trastornos cognitivos <input type="checkbox"/>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">             Sospecha de fibromialgia <input type="checkbox"/> </div>																																			
Proseguir con dos o más casillas marcadas																																					
<b>Síndrome de fatiga crónica</b> (Fatiga severa física y mental durante al menos 6 meses)																																					
Artralgias <input type="checkbox"/> Mialgias <input type="checkbox"/> Cefalea severa <input type="checkbox"/> Dolor de garganta/odinofagia <input type="checkbox"/>	Recuperación postesfuerzo >24h <input type="checkbox"/> Trastornos cognitivos <input type="checkbox"/> Sueño no reparador <input type="checkbox"/> Adenopatías <input type="checkbox"/>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">             Sospecha de SFC <input type="checkbox"/> </div>																																			
Proseguir con cuatro o más casillas marcadas																																					
<b>Disfunción temporomandibular</b>																																					
Dolor/dificultad al abrir la boca o masticar <input type="checkbox"/> Sonidos articulares <input type="checkbox"/> Rigidez/cansancio mandibular <input type="checkbox"/> Dolor en oídos/sienes/mejillas <input type="checkbox"/> Limitación/subluxación mandibular <input type="checkbox"/>		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">             Sospecha de disfunción TM <input type="checkbox"/> </div>																																			
Proseguir con dos o más casillas marcadas																																					
<b>VALORACIÓN GLOBAL</b>																																					
Puntuación IGAE	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td><td>13</td><td>14</td><td>15</td><td>16</td><td>17</td><td>18</td> </tr> </table>																		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18																			
Puntuación de IPAE más grave	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>0</td><td colspan="5">1</td><td colspan="5">2</td><td colspan="4">3</td> </tr> </table>																		0	1					2					3							
0	1					2					3																										
Valoración global*	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>AUSENTE</td><td colspan="5">LEVE</td><td colspan="5">MODERADO</td><td colspan="4">GRAVE</td> </tr> </table>																		AUSENTE	LEVE					MODERADO					GRAVE							
AUSENTE	LEVE					MODERADO					GRAVE																										
*Valorar según la puntuación más grave de ambos aspectos																																					

Pailhez, G., Castaño, J., Rosado, S., del Mar Ballester, M., Vendrell, C., Canale, F., & Bulbena, A. (2017). Detección y medición de la enfermedad funcional y orgánica en población general: desarrollo y validación de la escala clínica TOPYPS. *Atención Primaria*, 49(10), 570-575

## CONSENTIMIENTO INFORMADO Y HOJA DE INFORMACIÓN DEL ESTUDIO



FIBROMILAX

Pag.1

### **HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**Título:** *CARACTERIZACIÓN DE LAS POSIBLES DIFERENCIAS CLÍNICAS, PSICOPATOLÓGICAS Y GENÉTICAS ENTRE PACIENTES FIBROMIALGICAS CON HIPERLAXITUD ARTICULAR Y SIN ELLA*

#### Estimado paciente:

Se le ha pedido si está de acuerdo en participar en un estudio diseñado para recoger información sobre la Fibromialgia asociada al síndrome de Hiperlaxitud articular y la caracterización de las posibles diferencias clínicas, psicopatológicas entre las pacientes fibromialgicas sin dicho síndrome. El objetivo de la primera parte de este formulario es ofrecerle información sobre el estudio y los datos que en él se incluyen. La segunda parte del formulario es para solicitar su autorización para el uso de los datos procedentes de la historia clínica y los recogidos en el estudio. Por favor, lea atentamente este documento antes de tomar una decisión. Si hubiera algo que no entendiese, por favor consulte a su médico, que le aclarará cualquier información.

#### Objetivo del Estudio

Se ha descrito una elevada prevalencia de Síndrome de Hiperlaxitud articular (SHA) en mujeres fibromiálgicas (27,3%) sugiriendo que Fibromialgia (FM) y el Síndrome de Hiperlaxitud articular (SHA) están asociados. El Síndrome de Hiperlaxitud articular (SHA) podría jugar un papel relevante en la patogenia del dolor en la FM. La caracterización de las posibles diferencias antropométricas, clínicas y psicopatológicas entre las pacientes afectas de Fibromialgia (FM) con SHA y sin SHA, podría conducir a definir un nuevo subgrupo de pacientes fibromiálgicas (afectas de FM y SHA). Esto permitiría un diagnóstico más preciso y un mejor y, posiblemente, un manejo terapéutico distinto.

#### Recogida de datos

Los datos se recogerán a partir de una entrevista clínica y realización de varias encuestas. La información personal será anónima y se encriptará para proteger su identidad. La confidencialidad de sus datos se mantendrá durante todo el desarrollo del estudio. Nadie podrá identificarle, excepto su médico.

Todos los datos recogidos serán puestos en una base de datos seguro donde su identidad seguirá encriptada, los resultados serán utilizados para el mencionado objetivo del estudio.

Se recogerán datos demográficos como fecha de nacimiento, peso, talla, sexo. Historia de la enfermedad, tratamiento habitual, Historia positiva de entorsis, tendinitis, bursitis, subluxaciones, contracturas musculares, raquialgias. Variables psicopatológicas mediante cuestionarios que evalúan el impacto de la Fibromialgia, la depresión, la ansiedad, entrevista sobre otros trastornos psiquiátricos, la calidad de vida, así como la inflexibilidad psicológica del dolor.

En algunos casos se solicitará la realización de toma de muestras de sangre periférica para posterior estudio genético, en dichos casos se firmará un segundo consentimiento informado de muestras biológicas.

#### Firma del formulario de consentimiento informado

Si usted acepta que sus datos formen parte de este estudio, se le pedirá que firme el Formulario de Consentimiento Informado adjunto. Mediante la firma del formulario de consentimiento informado, usted aprueba el acceso a su historia clínica por parte de personal autorizado del su hospital, a las autoridades sanitarias y reguladoras, y/o al Comité Ético del hospital. Si se realizara alguna modificación relevante en el diseño o a realización del estudio, se le informará y solicitará la continuación de su consentimiento.

#### Derecho a finalizar su participación

Su consentimiento es voluntario y es usted libre de retirarlo en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación por ello. Si éste fuera el caso, por favor informe a su médico al respecto.

Esto no afectará a su atención médica, su tratamiento o a sus derechos legales en modo alguno. Los datos recogidos hasta ese momento permanecerán en la base de datos y serán analizados para cumplir con el objetivo del estudio. Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital del Mar.

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

Título del estudio: ¿SON DIFERENTES LAS HIPERLAXAS CON FIBROMIALGIA DE LAS QUE NO?

**Mediante mi firma, confirmo que he leído y comprendido** la hoja de información sobre el estudio detallado anteriormente y que he tenido la oportunidad de hacer preguntas a mi médico. Todas mis preguntas han sido contestadas satisfactoriamente y se me ha dado tiempo suficiente para considerar la información, antes de que yo haya tomado mi decisión sobre mi participación en el estudio.

Comprendo que **mi consentimiento es voluntario** y que tengo libertad para retirarlo en cualquier momento, sin tener que justificarme por ello, y sin que mi atención médica o mis derechos legales puedan verse afectados.

Comprendo que algunas partes importantes de mis anotaciones médicas y los datos que se recojan durante este estudio podrían ser revisados por personal autorizado del hospital, del comité ético y/o autoridades sanitarias y reguladoras. Doy mi permiso para que estas personas tengan acceso a mis datos médicos.

Estoy de acuerdo en que mis datos médicos personales se introduzcan y procesen para cumplir con el objetivo del estudio.

Entiendo que se me hará entrega de una copia de este formulario de consentimiento informado, firmado y fechado

Nombre del paciente:.....

Firma: .....

Fecha: .....

Confirmo que he explicado completamente la naturaleza y el propósito de este estudio

Nombre del médico (o persona autorizada) :.....

Firma del médico:.....

Fecha: :.....

## CERTIFICADO DE DIRECCIÓN

Los doctores

Josep Blanch Rubió y Antonio Juan Más, por la presenta hacen constar:

Que la tesis titulada “Caracterización de pacientes afectas de fibromialgia con y sin síndrome de hiperlaxitud articular”. Presentada por **Lilian María López Núñez** para optar al grado de Doctor, se ha realizado bajo la dirección de los mismos. Siguiendo las líneas del departamento de medicina, programa de doctorado en medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona. Al considerarla concluida, con la firma del presente certificado autorizan su presentación para ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Dr, Josep Blanch Rubió

Director de tesis

Dr. Antonio Juan Más

Director de tesis

Barcelona, Julio 2019.