

REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

EFFECTIVIDAD DE PREGABALINA VS AMITRIPTILINA EN LA MEJORÍA DE SÍNTOMAS EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA, EN LA UNIDAD DE REUMATOLOGÍA Y MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES DE MÉRIDA, VENEZUELA, EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DE 2012 Y JULIO DE 2012.

(ENSAYO TERAPÉUTICO).

Autor: Claudia Fernanda Estupiñan Trujillo.

Tutor: Esp. Vicente Rodríguez.

Cotutor: Dra. Tivizay Molina.

Mérida – Venezuela

Marzo 2012

**EFFECTIVIDAD DE PREGABALINA VS AMITRIPTILINA EN LA MEJORÍA DE
SÍNTOMAS EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA, EN LA UNIDAD DE
REUMATOLOGÍA Y MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE LOS ANDES DE MÉRIDA, VENEZUELA, EN EL PERIODO COMPRENDIDO
ENTRE ENERO DE 2012 Y JULIO DE 2012.
www.bdigital.ula.ve
(ENSAYO TERAPÉUTICO).**

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR LA MEDICO CIRUJANO
CLAUDIA FERNANDA ESTUPIÑAN TRUJILLO, CI: 26783377, ANTE EL CONSEJO
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO
CREDENCIAL DE MERITO PARA LA OBTENCION DEL GRADO DE MEDICINA
INTERNA.

AUTOR:

Claudia Fernanda Estupiñan Trujillo.

Médico cirujano, residente del tercer año del postgrado de Medicina Interna, de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

TUTOR:

Especialista. Vicente Rodríguez.

Especialista en Medicina Interna y Reumatología, profesor asistente de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes. Adjunto de la Unidad de Reumatología, del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

www.bdigital.ula.ve

COTUTOR:

Doctora. Tivizay Molina.

Especialista en Medicina Interna, profesora asociada de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes. Adjunto de la unidad de Medicina Interna, del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

DEDICATORIA

A Dios y a la Virgencita, por su infinito amor y bondad, por darme sabiduría, paciencia, salud y tenacidad para no rendirme en ningún momento y así lograr llegar hasta este punto tan importante de mi formación profesional.

A mis amados padres, a quienes les debo todo en mi vida, a ti mamita Fernanda, por ser mi amiga fiel, por siempre darme aliento para seguir adelante y nunca decaer, por los consejos y valores enseñados, para ser una mejor persona y excelente profesional; a ti que eres una mujer grandiosa, luchadora, te dedico con todo mi corazón este nuevo triunfo.

De igual manera para ti papito Pedro, de quien puedo decir que es el mejor padre del mundo, siempre confiando en mí y siendo incondicional en todo momento, por lo que te dedico la culminación de esta nueva meta y así recompensar en parte todo lo que has hecho por mí.

A mi hermano Diego, que tanto quiero, mi gran amigo y apoyo, con quien he compartido grandes momentos de mi vida.

A mis Tíos, en especial Albeiro, Luz Dary y Alicita por ser incondicional conmigo y con mis padres, también a mis primos, mis abuelos Betu y Efrain y mi abuelita Antonia que desde el cielo nos cuida. Los quiero mucho a todos.

Claudia Fernanda Estupiñan Trujillo

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Vicente Rodríguez, por sus sabias enseñanzas, su confianza y apoyo, para lograr la realización de este trabajo de investigación.

Al Dr. Humberto Riera y la Dra. Tivizay Molina, por ser grandes maestros; por su importante aporte y participación en el desarrollo de este trabajo.

A la Dra. Magaly Quiñonez, quien aparte de ser una gran maestra, ha sido una persona incondicional en estos 3 años de postgrado, siempre la recordare y llevare en mi corazón.

A todos los Profesores del Postgrado de Medicina Interna, gracias por su tiempo, por su apoyo, así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional.

A la Ilustre Universidad de los Andes por permitirme la realización de este postgrado, con el que culmina un gran sueño de mi vida.

A todo el personal Académico, Técnico, Empleados y Servicio, del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes por apoyo durante mi estadía en el mismo. En especial a Marlinda Chávez por su apoyo y comprensión en estos años.

A Todos mis Compañeros del postgrado por haber compartido conmigo esta linda experiencia, en especial a mis grandes amigos Malulita, Enith, Marivi F, Marivi G, Lauris, Carlitos y Verito, quienes me brindaron su apoyo incondicional, además de compartir alegrías y tristezas, durante estos 3 años.

A mis queridos pacientes que hicieron parte de este trabajo de investigación.

INDICE DE CONTENIDO

Dedicatoria.....	iv
Agradecimiento.....	v
Lista de tablas.....	viii
Lista de gráficos.....	x
Lista de abreviaturas.....	xi
Resumen.....	xii
Abstract.....	xiii

CAPITULO I

EL PROBLEMA

Introducción y planteamiento del problema.....	1
Justificación de la investigación.....	3
Objetivo General y Objetivos Específicos.....	4
Hipótesis.	5

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

Antecedentes de la investigación.....	6
Bases teóricas.....	10
Definición y epidemiología.....	10
Fisiopatología.....	11
Diagnóstico.....	12
Diagnóstico diferencial.....	14
Tratamiento.....	15

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Tipo y diseño de la investigación.....	17
Muestra.....	17
Criterios de inclusión y exclusión.....	18
Sistema de variables.....	19
Materiales y aspectos éticos.....	20
Procedimiento de la investigación.....	20
Análisis de datos.....	21
Instituciones que apoyan el estudio y limitantes.....	22

CAPITULO IV

PRESENTACION DE LOS RESULTADOS Y DISCUSION

Resultados.....	23
Discusión de los resultados.....	38

CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones.....	42
Recomendaciones.....	43

BIBLIOGRAFÍA.....	44
--------------------------	-----------

ANEXOS.....	47
--------------------	-----------

LISTA DE TABLAS

TABLA	PÁG
1. Antecedentes de la investigación.....	7
2. Medidas de tendencia central del índice de dolor generalizado de pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A.2012.....	28
3. Medidas de tendencia central del índice de gravedad de síntomas de pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A.2012.....	29
4. Distribución por frecuencia de la fatiga según el índice de gravedad de síntomas de las de pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina del I.A.H.U.L.A.2012.....	30
5. Distribución por frecuencia del sueño no reparador según el índice de gravedad de síntomas de las de pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina del I.A.H.U.L.A.2012.....	31
6. Distribución por frecuencia de los trastornos cognitivos según el índice de gravedad de síntomas de las de pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina del I.A.H.U.L.A.2012.....	32

7. Medidas de tendencia central del cuestionario de impacto de fibromialgia de pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A.2012.....	33
8. Distribución por frecuencia y porcentaje del cuestionario de impacto de fibromialgia de las pacientes estudiadas.....	33
9. Medidas de tendencia central del inventario de depresión de Beck las de pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresados a la Unidad de Reumatología y Medicina del I.A.H.U.L.A. 2012.....	34
10. Distribución por frecuencia y porcentaje del inventario de depresión de Beck de las pacientes estudiadas.....	35
11. Medias y desviación estándar para cada una de las escalas aplicadas a las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresados a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A. 2012.....	36

LISTA DE GRAFICOS

1. Distribución de frecuencia de edad en las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresados a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del IAHULA.2012.....	23
2. Estado civil en porcentaje de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresados a la Unidad de Reumatología y Medicina del IAHULA .2.012.....	24
3. Nivel educativo en porcentaje de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresados a la Unidad de Reumatología y Medicina del IAHULA. 2012.....	24
4. Procedencia en porcentaje de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresados a la Unidad de Reumatología y Medicina del IAHULA. 2012.....	25
5. Ocupación en porcentaje de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresados a la Unidad de Reumatología y Medicina del IAHULA. 2012.....	26
6. Antecedente de Depresión en porcentaje de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresados a la Unidad de Reumatología y Medicina del IAHULA. 2012.....	27
7. Antecedente de Ansiedad en porcentaje de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresados a la Unidad de Reumatología y Medicina del IAHULA. 2012.....	27
8. Efectos adversos en porcentaje de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresados a la Unidad de Reumatología y Medicina del IAHULA. 2012.....	33

INDICE DE ABREVIATURAS

FM	Fibromialgia.
ACR	Colegio Americano de Reumatología.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
FDA	Administración de Drogas y Alimentos.
IRSS	Inhibidores de la recaptación de serotonina.
IRSN	Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.
WPI	Índice de dolor generalizado.
SS	Escala de gravedad de síntomas.
FIQ	Cuestionario de impacto de fibromialgia.
I.A.H.U.L.A	Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

EFECTIVIDAD DE PREGABALINA VS AMITRIPTILINA EN LA MEJORÍA DE SÍNTOMAS EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA, EN LA UNIDAD DE REUMATOLOGÍA Y MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES DE MÉRIDA, VENEZUELA, EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DE 2012 Y JULIO DE 2012.

(ENSAYO TERAPÉUTICO).

AUTOR: Claudia F. Estupiñan Trujillo.

TUTOR: Dr. Vicente Rodríguez.

RESUMEN

La Fibromialgia es un síndrome caracterizado por dolor musculo esquelético crónico generalizado, asociado a fatiga, trastornos del sueño y estado de ánimo. Esta investigación tiene como objetivo principal, comparar la efectividad de la pregabalina vs amitriptilina en la mejoría de los síntomas en pacientes con fibromialgia según los criterios de Colegio Americano de Reumatología, que acudieron a la consulta de Medicina Interna y Reumatología del Hospital Universitario de los Andes en el periodo comprendido entre Enero –Julio 2012. La metodología utilizada se basó en un ensayo terapéutico, aleatorizado, doble ciego, controlado, con una muestra total de 38 pacientes, incluyendo 19 para cada grupo de tratamiento (sea A o B), con una duración del estudio de 12 semanas; se les aplicó una encuesta al inicio y al final del estudio, que contenía los siguientes test de evaluación: WPI, SS, FIQ y el inventario de depresión de Beck. En el análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central y diagramas de barras en función de las variables; para el análisis inferencial se empleó el test de la t de student, obteniendo una $p=0,000$, estadísticamente significativa y se demostró que tanto la pregabalina como la amitriptilina presentaron mejoría significativa en cada uno de los síntomas, aunque la pregabalina ocasionó menos efectos adversos en comparación con la amitriptilina, lo que la hace un medicamento más seguro y con mayor adherencia al tratamiento.

Palabras claves: pregabalina, amitriptilina, fibromialgia.

**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA**

EFFECTIVENESS OF PREGABALIN VS AMITRIPTYLINE IN SYMPTOMS
IMPROVEMENT IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA, IN THE UNITY OF
RHEUMATOLOGY AND INTERNAL MEDICINE AT THE UNIVERSITY HOSPITAL
OF LOS ANDES MERIDA, VENEZUELA, IN THE PERIOD BETWEEN JANUARY
2012 AND JULY 2012.

(THERAPEUTIC TRIAL).

AUTOR: Claudia F. Estupiñan Trujillo.

TUTOR: Dr. Vicente Rodríguez

ABSTRACT

Fibromyalgia is a syndrome characterized by chronic widespread musculoskeletal pain associated with fatigue, sleep disturbances and mood. This study's main objective, to compare the effectiveness of pregabalin vs amitriptyline in improving symptoms in patients with fibromyalgia according to the criteria of the American College of Rheumatology, who attended the consultation of Internal Medicine and Rheumatology at the University Hospital of the Andes in the period from January to July 2012. The methodology is based on a therapeutic trial, randomized, double-blind, controlled trial with a total sample of 38 patients, including 19 for each treatment group (either A or B), with a study duration of 12 weeks were A survey at the beginning and end of the study, which contained the following evaluation test: WPI, SS, FIQ and the Beck depression Inventory. In the statistical analysis, measures of central tendency and bar charts based on variables, for inferential analysis was used test student t, obtaining a = p 0.000, statistically significant and was shown to both pregabalin as amitriptyline showed significant improvement in each of the symptoms caused pregabalin although less adverse effects compared with amitriptyline, which makes it a safer drug and with greater adherence.

Keywords: pregabalin, amitriptyline, fibromyalgia.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia (FM) es un síndrome caracterizado por dolor musculoesquelético crónico generalizado, asociado a fatiga, alteraciones del sueño y trastornos cognitivos. ⁽¹⁾ Fue reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1992 y es una de las enfermedades más representativas del dolor crónico en la población general. ⁽²⁾

En 1990, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) estableció como criterios diagnósticos la presencia de dolor musculoesquelético difuso, de más de 3 meses de duración, asociado a la presencia de un total de 11 de los 18 puntos dolorosos previamente establecidos; esto ha permitido establecer a la FM como una entidad clínica y legítima. ^(3,4)

La prevalencia de la FM es de un 2 - 10 %, en la población mundial; siendo más frecuente en el género femenino, representando el 80% a 90% de los casos diagnosticados, con una frecuencia de 3,4% mujeres frente a 0,5% hombres, la edad promedio es entre la cuarta y sexta década de la vida. ^(5,6)

Desde el punto de vista fisiopatológico, la FM involucra una serie de factores, que incluyen alteración en el sistema nervioso autónomo y neuroendocrino, factores genéticos, psicosociales y de estrés ambiental. ⁽⁷⁾

En la actualidad el uso de puntos dolorosos como criterio diagnóstico está comenzando a desaparecer. Por lo que en el 2010 Wolfe y colaboradores, propusieron nuevos criterios para el diagnóstico de la FM, publicados por ACR, combinando el índice de dolor generalizado (WPI) y la escala de gravedad de síntomas (SS), siendo diagnóstico la presencia de: $(WPI \geq 7 \text{ y } SS \geq 5)$ o $(WPI 3-6 \text{ y } SS \geq 9)$. ⁽¹²⁾

En el tratamiento farmacológico de la FM, se usan los antidepresivos, entre ellos los tricíclicos, como la Amitriptilina, siendo este la piedra angular en el manejo de la FM durante los últimos 20 años. ⁽¹⁴⁾ Entre otros medicamentos tenemos los anticonvulsivantes como la pregabalina, primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la FM en junio de 2007. ⁽¹⁷⁾

En vista de lo anterior y que en nuestro medio la frecuencia de fibromialgia ha ido en aumento, siendo ésta una patología crónica, dolorosa, que puede llegar hasta la incapacidad funcional de estos pacientes y en algunas ocasiones refractaria al tratamiento; se propone realizar un estudio tipo ensayo terapéutico, para comparar la efectividad de la pregabalina vs amitriptilina en la mejoría de los síntomas en pacientes con fibromialgia en la Unidad de Medicina Interna y Reumatología del IAHULA, en el periodo comprendido entre enero a julio 2012.

www.bdigital.ula.ve

JUSTIFICACIÓN

La fibromialgia se ha convertido en un trastorno frecuente de salud, persistente y potencialmente debilitante que puede tener un efecto devastador en la calidad de vida, disminuyendo la capacidad del paciente para trabajar y participar en sus actividades cotidianas, afectando sus relaciones interpersonales con la familia, amigos y empleadores. Además genera altos costos médicos para el paciente y la sociedad. ^(7,12)

Basados en la literatura, se conoce a la amitriptilina como el tratamiento estándar de la fibromialgia, pero con menos adherencia al tratamiento, por tener mayores efectos adversos e interacciones farmacológicas, a pesar de tener menor costo, en comparación con la pregabalina que es de mayor costo, pero con menos efectos adversos e interacciones farmacológicas, lo que ofrece una mayor adherencia al tratamiento y una mejoría sostenida de los síntomas en el tiempo; motivo por el cual se decide realizar el presente estudio, buscando la terapia más efectiva y segura para el paciente y así lograr una mejoría clínica y de la calidad de vida de estos pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la efectividad de pregabalina vs amitriptilina en la mejoría de los síntomas, en pacientes con diagnóstico de fibromialgia según el Colegio Americano de Reumatología, ingresados en la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela, en el periodo comprendido entre enero a julio del 2012.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Comparar la efectividad de la pregabalina vs amitriptilina en cada uno de los síntomas de la fibromialgia.
2. Determinar la efectividad de la amitriptilina en la mejoría del dolor, fatiga, alteraciones del sueño, trastornos cognitivos, estado de ánimo y calidad de vida en pacientes con fibromialgia.
3. Determinar la efectividad de la pregabalina en la mejoría del dolor, fatiga, alteraciones del sueño, trastornos cognitivos, estado de ánimo y calidad de vida en pacientes con fibromialgia.
4. Identificar los efectos adversos, causados por la amitriptilina y pregabalina en el tratamiento de los pacientes con fibromialgia.

HIPÓTESIS

Se plantea que tanto la pregabalina como la amitriptilina, pueden ser efectivas en la mejoría de los síntomas en pacientes con diagnóstico de fibromialgia. Aunque la pregabalina presenta dos veces menos efectos adversos y menos interacciones farmacológicas, por lo tanto mayor adherencia al tratamiento y control de los síntomas a largo plazo, en comparación con la amitriptilina.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO II

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

A continuación se realiza un resumen de los diferentes trabajos relacionados con el presente estudio, donde se encontraron ensayos clínicos, aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo de amitriptilina y pregabalina respectivamente, demostrando su efectividad y seguridad en pacientes con fibromialgia.

Uno de los estudios más importantes es un metanálisis, realizado en el 2008, donde se evalúa la eficacia de diferentes grupos de antidepresivos en el tratamiento de pacientes con fibromialgia, demostrando que la amitriptilina tiene más eficacia sobre la fatiga, sueño y calidad de vida, en comparación con otros antidepresivos.⁽¹⁸⁾

Otro estudio a destacar es un ensayo terapéutico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en el año 2005, donde se demuestra la eficacia de la pregabalina en la fibromialgia, con mejoría del dolor, fatiga, trastornos del sueño y calidad de vida.⁽²⁰⁾

Otros estudios evalúan la dosis efectiva y efectos adversos, para cada uno de los medicamentos en estudio. Ver tabla 1.

BASES TEORICAS

Definición y epidemiología

La fibromialgia es un síndrome caracterizado por dolor musculoesquelético crónico generalizado, asociado a otros síntomas como fatiga, alteraciones del sueño y trastornos cognitivos. De igual manera se ha relacionado con otros trastornos como cefalea tensional, síndrome de intestino irritable y depresión la cual coexiste con la FM en un porcentaje variable entre 30 y 60%.⁽¹⁾

La naturaleza y existencia de esta entidad se identificó en 1904 y se ha ido revisando desde entonces; en 1990 el Colegio Americano de Reumatología, estableció los criterios diagnósticos de fibromialgia, los cuales fueron actualizados en el 2010 y son utilizados en la actualidad. La Organización Mundial de la Salud incorporó la fibromialgia en su décima revisión de la clasificación internacional de enfermedades de 1992, como reumatismo no articular.^(2,3)

Este síndrome es uno de los trastornos de dolor crónico más frecuentes en la práctica clínica, con una prevalencia estimada de un 2 - 10 % en la población mundial, en Europa es del 0,5% al 5,8% y en Estados Unidos afecta a más de 5 millones de adultos y constituyen entre el 2.1 - 5.7% de los pacientes atendidos en la consulta general y entre el 10 y 20% de la consulta reumatológica, por lo tanto este síndrome es el segundo diagnóstico más frecuente observado por los reumatólogos, después de la artrosis.⁽⁵⁾

Actualmente en la población general, las mujeres representan el 80% a 90% de los casos, con una frecuencia de 3,4% en mujeres, frente a 0,5% en hombres, la edad promedio es entre la cuarta y sexta década de la vida.⁽⁶⁾

Fisiopatología

Hasta el momento no se conoce con exactitud, la base fisiopatológica de la FM, no obstante se han identificado un número de factores, incluyendo anormalidades en el sistema nervioso central, autónomo y neuroendocrino, factores genéticos, psicosociales y estrés medioambiental, que condicionan la aparición y cronicidad de esta enfermedad. ⁽⁷⁾

Desde el punto de vista neuroendocrino, la fibromialgia es generalmente considerada como un trastorno relacionado con el estrés, que implica un funcionamiento anormal en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), ocasionando incapacidad para suprimir el cortisol. ⁽⁷⁾

Ahora bien, desde una perspectiva neurobiológica, los fenómenos de hiperalgesia y alodinia aparecen cuando se produce una alteración en el procesamiento de la información tanto nociceptiva como no nociceptiva y se ha comprobado que la estimulación nociceptiva provoca la liberación de múltiples neurotransmisores, como serotonina, sustancia P, leucotrienos, prostaglandinas y calcitonina; ocasionando un aumento de la sensibilización central que a su vez incrementa la sensibilidad de nociceptores y fibras aferentes ante estímulos nocivos. ^(8,9)

Respecto a la alteración del sistema nervioso autónomo, se ha observado un patrón de hiperactividad del sistema nervioso simpático durante las 24 h y especialmente alterado durante las horas del sueño; otros mecanismos neurofisiológicos implicados en el procesamiento central del dolor y la hiperalgesia, son la activación de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) en el bulbo ventromedial, favoreciendo la liberación de serotonina, noradrenalina y encefalinas. ⁽⁹⁾

Diagnóstico

El diagnóstico de la FM es fundamentalmente clínico y se caracteriza por la presencia de dolor crónico, musculoesquelético generalizado, hiperalgesia y alodinia; suele coexistir con otros síntomas, como son fatiga, alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, trastornos cognitivos principalmente memoria y concentración, de igual forma pueden estar presentes rigidez articular, cefalea, sensación de tumefacción en manos, ansiedad y depresión, se debe tener en cuenta que el curso natural de la FM es crónico, con fluctuaciones en la intensidad de los síntomas a lo largo del tiempo. ⁽¹⁰⁾

Criterios diagnósticos

Desde 1990, gracias a la inclusión de los primeros criterios diagnósticos del ACR, se inició un mayor reconocimiento a este síndrome, atribuyéndoles una sensibilidad del 88,4% y una especificidad del 81% , los cuales consisten en la historia de dolor generalizado de al menos 3 meses de duración, el cual debe localizarse en el lado derecho e izquierdo del cuerpo, por encima y por debajo de la cintura; además debe existir dolor en el esqueleto axial, columna vertebral, pared torácica anterior, columna dorsal y columna lumbar; asociado a la presencia de dolor a la presión de al menos 11 de los 18 puntos elegidos (nueve pares), que corresponden a las áreas más sensibles del organismo para estímulos mecánicos; la presión digital debe realizarse con una fuerza aproximada de 4 kg que, de forma práctica, suele corresponder al momento en que cambia la coloración subungueal del dedo del explorador y para que un punto se considere positivo, el sujeto tiene que afirmar que la palpación es dolorosa . Los pares de puntos que deben valorarse son los siguientes: Occipucio, cervical

bajo, trapecio, supraespinoso, segunda costilla, epicóndilo, glúteo, trocánter mayor y rodillas. ⁽¹¹⁾

Sin embargo, en la actualidad el uso de estos criterios han empezado a desaparecer, ya que por sí solos no captan la esencia de la fibromialgia, dejando por fuera a una variedad de síntomas como son la fatiga, alteraciones en el sueño y cognición, motivo por el cual en el 2010 Wolfe y colaboradores propusieron nuevos criterios simples y prácticos para el diagnóstico clínico de la FM, publicados por ACR, clasificando correctamente el 92.3% de los casos identificados. Estos consisten en la combinación del índice de dolor generalizado (WPI) que es la presencia de dolor localizado en diferentes áreas corporales, no explicadas por la presencia de otras enfermedades, durante la última semana y su puntuación oscila entre 0 – 19 y por otro lado el índice de gravedad de síntomas (SS) que consta de dos partes, la primera evalúa la presencia e intensidad de la fatiga, sueño no reparador, y trastornos cognitivos durante la última semana y la segunda parte es la presencia de hasta un total de 40 síntomas somáticos asociados; la sumatoria de las dos partes del SS nos dará el puntaje total que va de 0 a 12. El diagnóstico de fibromialgia se establece con la presencia de: **(WPI \geq 7 y SS \geq 5) o (WPI 3-6 y SS \geq 9)**. ⁽¹²⁾

La calidad de vida está ampliamente afectada en los pacientes con FM, especialmente en las áreas de función física, actividad intelectual, estado emocional y calidad del sueño, lo que influye de forma determinante sobre la capacidad para el trabajo, así como la vida familiar y social. Las escalas actualmente usadas para la evaluación en paciente con fibromialgia, son la escala analógica visual (VAS), el inventario multidimensional de la fatiga (MFI), la escala breve del dolor (BPI), el Medical Outcomes Study Short Form-36

(SF-36) y el Fibromyalgia Impact Questionary (FIQ), siendo este último uno de los más validados, ya que es un cuestionario que realiza el propio paciente, compuesto por 10 apartados, desarrollado para evaluar el grado de síntomas y el estado funcional en la fibromialgia. La puntuación del FIQ total, es la suma de las puntuaciones de todos sus apartados, va desde 0-100; a mayor puntuación mayor impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida del paciente, por lo que fue utilizado en los pacientes de nuestro trabajo. ⁽¹²⁾

Diagnóstico diferencial

Como se ha descrito anteriormente, el diagnóstico de FM es clínico, ya que no hay ninguna prueba de laboratorio ó estudio radiológico específico para esta enfermedad; sin embargo es conveniente realizar determinadas pruebas complementarias con objeto de descartar la coexistencia de otros procesos asociados, estas deben incluir hemograma, bioquímica básica, TSH (hormona estimulante de tiroides) y reactantes de fase aguda. ⁽¹⁰⁾

Entre las patologías con las que se debe realizar el diagnóstico diferencial tenemos: artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, miopatía (metabólica o inflamatoria), espondilo artropatías, esclerosis múltiple, hipotiroidismo, afectaciones musculares por fármacos, neuropatías periféricas, alteraciones estructurales mecánicas o degenerativas del raquis y trastorno depresivo mayor. ⁽¹¹⁾

Tratamiento

El manejo de la fibromialgia debe ser multidisciplinario e incluir tres pilares básicos, que han demostrado eficacia, los cuales son el tratamiento farmacológico, la realización de ejercicio físico aerobio y la terapia cognitiva – conductual. ⁽¹³⁾

Respecto a la terapia farmacológica pocos fármacos han demostrado eficacia de forma consistente en la mejoría de los síntomas de la fibromialgia; aunque hay varios estudios que apoyan el uso de la Amitriptilina la cual es un antidepresivo tricíclico, siendo esta la más utilizada y con mayor evidencia, a una dosis de 25 a 50 mg una vez al día; según el metanálisis realizado por Häuser et al en el año 2009, demostró que la amitriptilina tiene un gran efecto en la reducción del dolor, la fatiga, alteraciones del sueño y sensación de bienestar general. ^(13,14)

Los antidepresivos tricíclicos tienen varios mecanismos de acción por los cuales pueden producir su acción analgésica, pero el principal mecanismo es la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina con una proporción claramente favorable a la serotonina. Además, poseen una acción antagonista de los receptores de histamina, receptores colinérgicos y receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), con una capacidad bloqueante de los canales iónicos, favoreciendo el aumento de los mecanismos inhibitorios del sistema nociceptivo. ⁽¹⁴⁾

Con respecto a los efectos adversos de la amitriptilina, tenemos que los más frecuentes son de tipo gastrointestinal, sequedad de boca, somnolencia y cefaleas, aunque en la mitad de los ensayos controlados aleatorizados no se describen. ^(14,15)

Entre otros antidepresivos tenemos los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS), como la fluoxetina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina

(IRSN) como la duloxetina, la cual fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la FM en junio de 2008. ⁽¹⁵⁾

Otro grupo de fármacos que ha sido estudiado en el manejo de la fibromialgia son los anticonvulsivantes como la Pregabalina, siendo este el primer medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la fibromialgia, cuyo mecanismo de acción es inhibir la liberación presináptica de neurotransmisores excitatorios mediante el bloqueo alfa₂ delta de los canales de calcio. Dosis recomendada es de 150 mg al día, pudiendo aumentarse hasta 600 mg día, encontrándose una fuerte evidencia sobre la eficacia en el tratamiento del dolor, trastornos del sueño y calidad de vida, pero no así para las alteraciones del estado de ánimo, como ansiedad y depresión, ni tampoco para la fatiga. ⁽¹⁶⁾

Los efectos secundarios más frecuentes son somnolencia y mareos dependientes de la dosis, pero en general son bien tolerados por los pacientes. ⁽¹⁷⁾

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO III

MARCO METODOLOGICO

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se realizó un estudio epidemiológico experimental, tipo ensayo terapéutico, aleatorizado, doble ciego, controlado comparando la efectividad de pregabalina vs amitriptilina en pacientes con fibromialgia, en la unidad de reumatología y medicina interna del Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela, en el periodo comprendido entre enero del 2012 a julio del 2012.

MUESTRA:

Para obtener el tamaño mínimo de la muestra, se tomó en cuenta los resultados de un metanálisis sobre la eficacia de los antidepresivos, en particular amitriptilina en el tratamiento de la fibromialgia, que reportaron un 60% de mejoría de la depresión, un 100% en trastornos del sueño y 91% en el dolor.⁽¹⁸⁾

Y otro metanálisis sobre la eficacia de la pregabalina en la fibromialgia, demostrando una mejoría del dolor en un 50-70% de los pacientes.⁽²⁰⁾ por lo tanto utilizando la formula de variables cualitativas, con un alfa de 5% y una beta de 20%, se obtuvo un tamaño mínimo de la muestra, de 19 pacientes para cada grupo de tratamiento, representando un total de 38 pacientes para este estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes que cumplan con los criterios diagnósticos del ACR para fibromialgia.
3. Pacientes con o sin trastornos de depresión o ansiedad asociados.
4. Consentimiento informado firmado por el paciente.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Trastornos psiquiátricos y con epilepsia, que reciban tratamiento psicofarmacológico.
3. Pacientes embarazadas.
4. Pacientes con enfermedad hepática, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca y arritmias.
5. Pacientes con patología tiroidea no controlada.
6. Pacientes con otras causas del dolor como artrosis, artritis reumatoide, bursitis, tendinitis y collagenopatías.

SISTEMA DE VARIABLES:

Variables independientes:

- Tratamiento A (Pregabalina 150 mg vía oral una vez al día).
- Tratamiento B (Amitriptilina 25 mg vía oral una vez al día).

Variables Dependientes:

- Dolor.
- Rigidez.
- Fatiga.
- Alteración del sueño.
- Calidad de vida.
- Estado de ánimo.

Variables Demográficas:

- Edad.
- Género.
- Estado civil.
- Ocupación.

Variables Explicativas:

- Trastorno de ansiedad previo.
- Trastorno depresivo previo.

Variables intervinientes:

- Evento estresante durante el estudio.
- Padecimiento médico durante el estudio.
- Abandono del seguimiento médico.

MATERIALES:

Historia clínica; cuestionarios de evaluación utilizados para el diagnóstico y seguimiento de la fibromialgia los cuales son: el índice dolor generalizado, índice de gravedad de síntomas, impacto de la fibromialgia y el inventario de depresión de Beck. Capsulas de pregabalina de 150 mg (tratamiento A) y capsulas de amitriptilina 25 mg (tratamiento B).

ASPECTOS ETICOS:

Al realizar este estudio se tomó como basamento ético la declaración de Helsinki perteneciente a la asociación médica mundial, en cuanto a los principios éticos para las investigaciones medicas en seres humanos.

De este modo cada individuo incluido en este estudio, debe recibir una adecuada información acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento y posibles eventos adversos ocasionados por algunos de los medicamentos, una vez entendida la información por parte de los pacientes de este estudio, se les pidió que otorgaran de forma libre y espontánea su consentimiento informado. De presentarse algún evento adverso durante el estudio, se tratará el mismo y si éste no se resuelve el paciente quedara fuera del estudio.

PROCEDIMIENTO:

A los pacientes seleccionados con diagnóstico de fibromialgia que acudieron a la consulta de Medicina Interna y Reumatología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, en el periodo comprendido entre Enero y Julio del 2012, una vez obtenido el consentimiento informado, se les aplicó la encuesta de recolección de datos que aparte de incluir variables demográficas, contiene los cuestionarios de evaluación: el WPI, SS, FIQ y

el inventario de depresión de Beck. Estos pacientes fueron asignados, utilizando aleatorización restrictiva y método doble ciego, asegurando la misma cantidad de pacientes para cada grupo de tratamiento a seguir (sea A o B), con dosis pre-establecidas de amitriptilina y pregabalina durante 12 semanas.

Al inicio del estudio se les aplicó la encuesta ya mencionada y se realizó un control a las 12 semanas de tratamiento, aplicando por segunda vez los test de evaluación. Durante el estudio se mantuvo un contacto telefónico y los controles necesarios por las consultas respectivas para garantizar el cumplimiento del tratamiento y la referencia de posibles eventos adversos.

Los medicamentos han sido enmascarados con la colaboración del laboratorio Galénica, de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Los Andes.

ANÁLISIS DE DATOS:

Con la información obtenida, se creó una base de datos la cual fue analizada a través del paquete de software SPSS, versión 15.

Se aplicaron análisis exploratorios descriptivos; para las variables cualitativas, mediante la aplicación de tablas de frecuencia y diagramas de barras y para las variables cuantitativas se aplicaron las medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y medidas de dispersión (desviación estándar).

Respecto al análisis inferencial, para las variables cuantitativas se les aplicó el test de la *t* de student, con un margen de error del 5% y un intervalo de confianza del 95%.

Instituciones que apoyaron la investigación:

1. Laboratorios Galénica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de los Andes.
2. Postgrado de Medicina Interna y al servicio de Reumatología del I.A.H.U.L.A. Mérida, Venezuela.

LIMITANTES:

La gran limitante de esta investigación fueron los costos monetarios para la adquisición de los medicamentos, aunado a la de financiamiento externo.

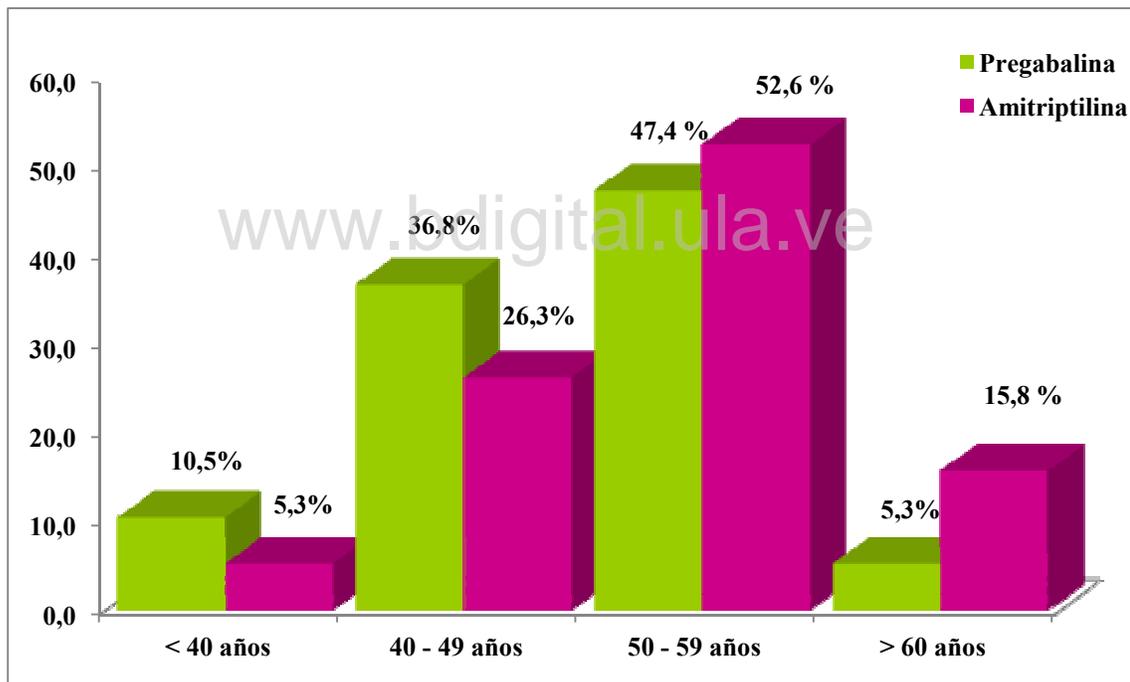
www.bdigital.ula.ve

CAPITULO IV

RESULTADOS

Al inicio de la investigación se tomaron un total de 38 pacientes, de los cuales 19 fueron asignados para recibir tratamiento A y 19 para el tratamiento B, encontrándose los siguientes resultados: El género predominante fue el femenino en un 100%.

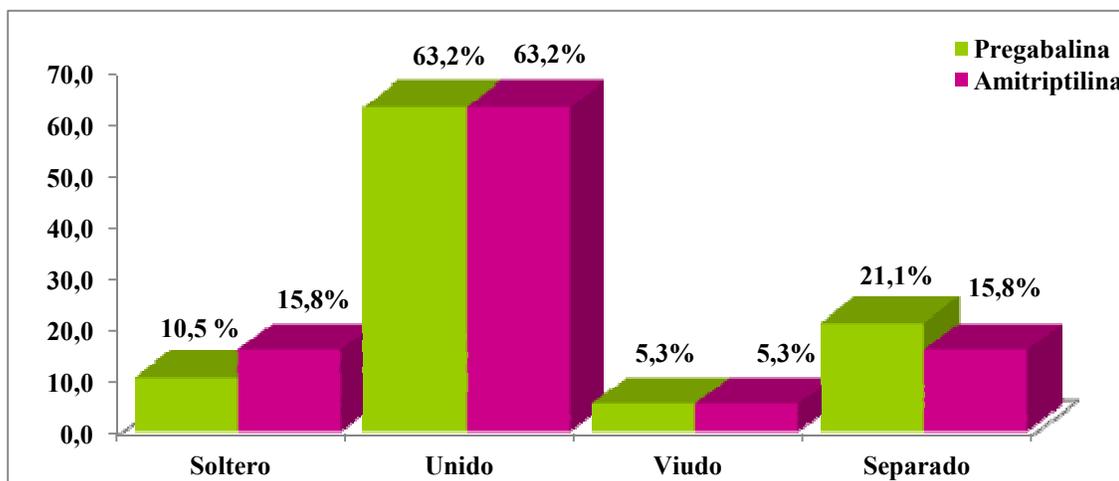
GRAFICO 1: Distribución por grupos de edad en porcentaje de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A.2012.



Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

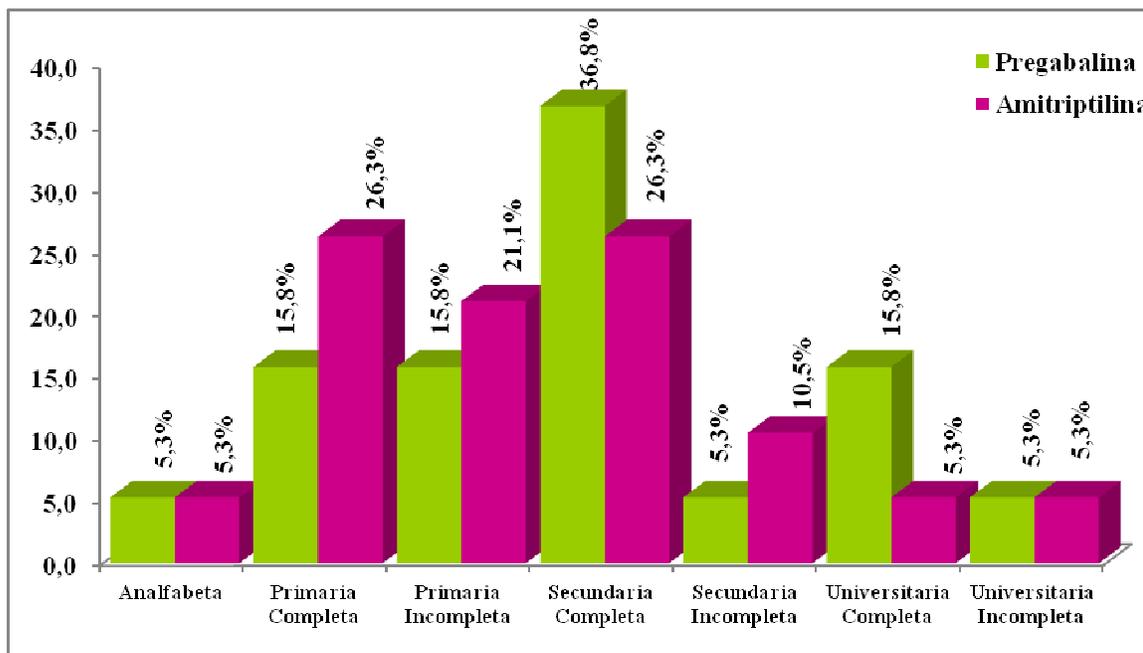
De los pacientes estudiados el rango de edad osciló entre los 40 y 60 años, encontrándose el mayor porcentaje en el grupo etario de 50 - 59 años con un 47,4% (9 pacientes) para el grupo de pregabalina y un 52,6% (10 pacientes) para el grupo de amitriptilina.

GRAFICO 2: Estado civil en porcentaje de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A. 2012.



Fuente: Ficha de Recolección de Dos.

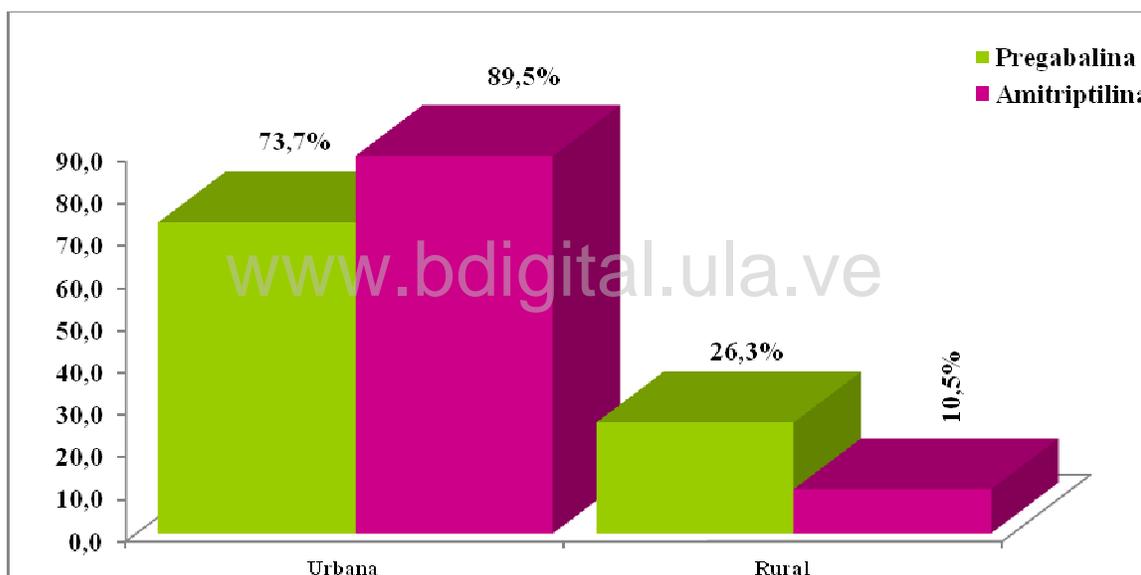
GRAFICO 3: Nivel educativo en porcentaje de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A. 2012.



En el grafico 2 podemos observar que el estado civil más frecuente de las pacientes estudiadas fue unión libre con un porcentaje de 63,2% (12 pacientes) para cada grupo de tratamiento.

En el grafico 3, respecto al nivel de escolaridad vemos que la mayoría de las pacientes tanto del grupo de pregabalina como amitriptilina tenían un nivel educación primaria y secundaria completa, dejando un bajo porcentaje para la educación universitaria.

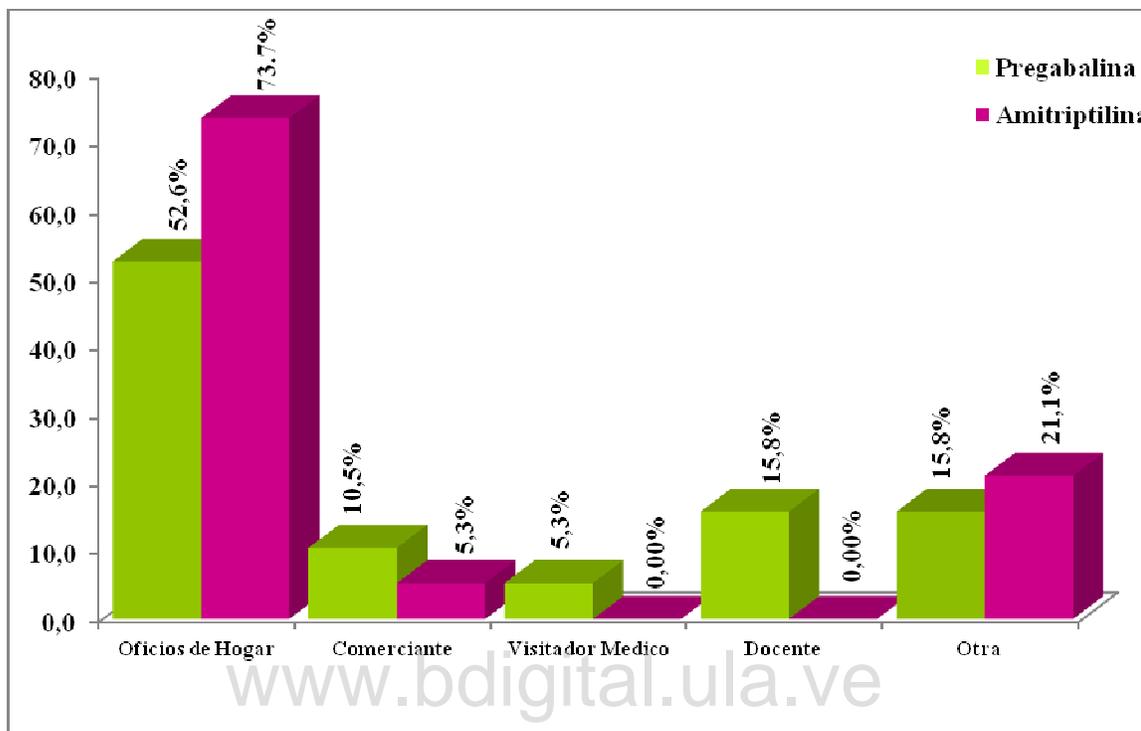
GRAFICO 4: Procedencia en porcentaje de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A. 2012.



Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Se encontró que la mayoría de las paciente tenían procedencia urbana con una 73,7% (14 pacientes) para pregabalina y 89,5% (17 pacientes) para amitriptilina.

GRAFICO 5: Ocupación en porcentaje de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A. 2012.



Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

La ocupación más sobresaliente en las pacientes fue oficios del hogar con un 52,6% (10 pacientes) para el grupo de pregabalina y 73,7% (14 pacientes) para el grupo de amitriptilina.

En las graficas 6 y 7 se evidencio que un 42,1% de las pacientes presentaron antecedente de depresión y ansiedad en el grupo de pregabalina y 31,6% en el grupo de amitriptilina; siendo mayor el porcentaje de paciente sin antecedentes.

GRAFICO 6: Antecedente de Depresión en porcentaje de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia Ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A. 2012.

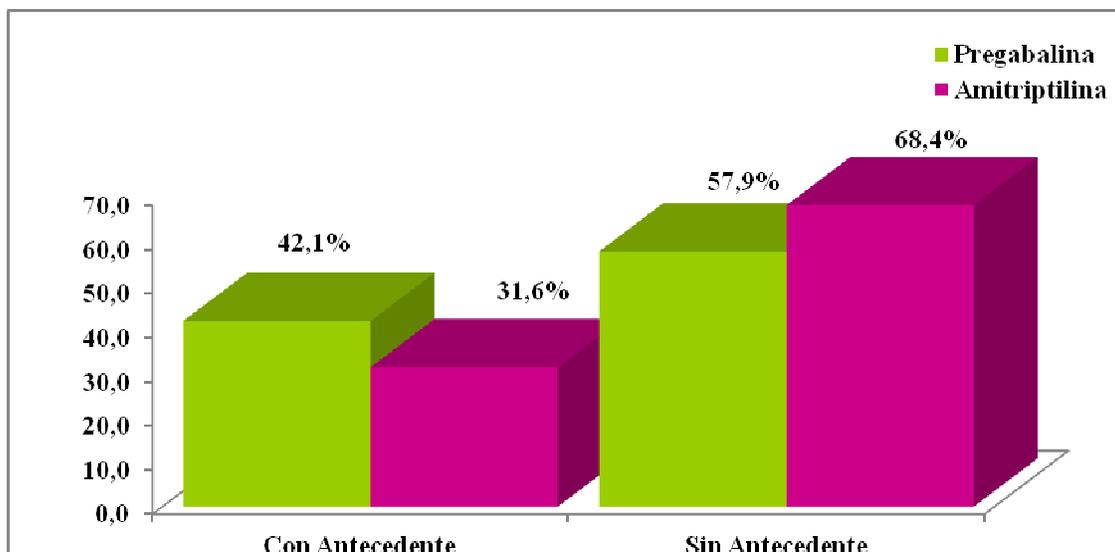
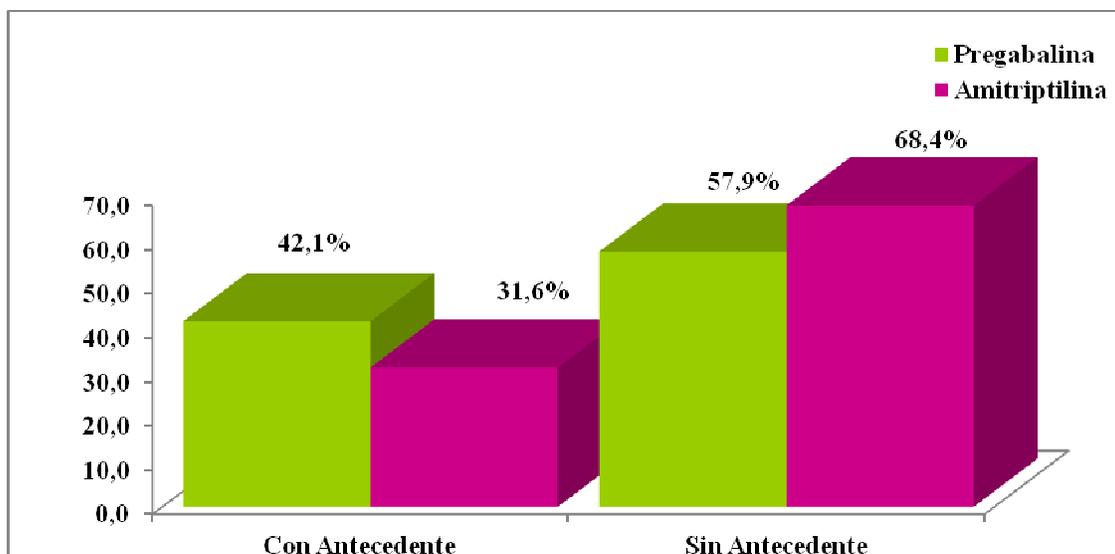


GRAFICO 7: Antecedente de Ansiedad en porcentaje de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A. 2012.



Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

TABLA N° 2: Medidas de tendencia central del **índice de dolor generalizado** de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A. Mérida – Venezuela. Enero – Julio 2012.

Escalas	Pregabalina		Amitriptilina	
	Inicio	Semana 12	Inicio	Semana 12
Media	11,74	3,63	12,00	3,37
Mediana	12,00	3,00	12,00	3,00
Moda	13	3	10 ^a	3
Desviación Estándar	3,28	1,73	3,14	2,67
Mínimo	6	1	7	0
Máximo	19	8	19	10
p=	0,000		0,000	

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

El WPI para el total de las pacientes en el grupo de pregabalina presentó un puntaje máximo al inicio del estudio de 19 y al final de 8, evidenciando una reducción de este índice de (11 puntos) y para el grupo de la amitriptilina el puntaje máximo al inicio fue de 19 y al final de 10 con una reducción de (9 puntos); con una p de (0,000) estadísticamente significativa para cada grupo de tratamiento. Esto nos demuestra que ambos grupos de tratamiento mejoraron este índice, predominando ligeramente en el grupo de pregabalina.

TABLA N° 3: Medidas de tendencia central del **índice de gravedad de síntomas** de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A. Mérida – Venezuela. Enero – Julio 2012.

Escala	Pregabalina		Amitriptilina	
	Inicio	Semana 12	Inicio	Semana 12
Media	7,68	2,68	7,00	2,84
Mediana	8,00	3,00	7,00	3,00
Moda	9	3	8	3
Desviación Estándar	1,82	0,88	1,24	1,21
Mínimo	3	1	5	1
Máximo	10	5	9	5
p=	0,000		0,000	

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

El SS para el total de las pacientes en el grupo de la pregabalina presento un puntaje máximo de 10 al inicio del estudio y de 5 al final, con una reducción de (5 puntos) y respecto a la amitriptilina presento un puntaje máximo al inicio de 9 y al final de 5 con una reducción de (4 puntos); con una p de (0,000) estadísticamente significativa para cada grupo de tratamiento. Este resultado nos demuestra que tanto la amitriptilina como pregabalina presentan una reducción significativa de este índice que incluye fatiga, sueño y alteraciones cognitivas.

En las tablas 4,5 y 6 se mostraran las frecuencias y porcentajes de la fatiga, sueño no reparador y trastornos cognitivos según el índice de gravedad de síntomas, al inicio y al final del estudio.

TABLA N° 4: Distribución por frecuencia de la **fatiga** según el **índice de gravedad de síntomas** de las de pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina del I.A.H.U.L.A. Mérida – Venezuela. Enero – Julio 2.012.

Clasificación del Nivel de Fatiga	Pregabalina				Amitriptilina			
	Inicial		Control		Inicial		Control	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
No ha sido un problema	0	0,0	6	31,6	1	5,3	5	26,3
Leve	1	5,3	13	68,4	7	36,8	11	57,9
Moderado	14	73,7	0	0,0	10	52,6	3	15,8
Grave	4	21,1	0	0,0	1	5,3	0	0,0
Total	19	100,0	19	100,0	19	100,0	19	100,0
χ^2	p= 0,055				p= 0,031			

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Se evidenció que el 73,7% de las pacientes del grupo de pregabalina presentaron fatiga moderada y 21,1% fatiga grave al inicio del estudio, al cabo de las 12 semanas paso un 68.4% a fatiga leve y un 31,6% a no ha sido un problema y para el grupo de amitriptilina el 52,.6% de las pacientes presentaron fatiga moderada al inicio del estudio, pasando al final a fatiga leve 57,9% y no ha sido un problema un 26,3%, con una p estadísticamente significativa para ambos grupos de tratamiento.

TABLA N° 5: Distribución por frecuencia del **sueño no reparador** según el **índice de gravedad de síntomas** de las de pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina del I.A.H.U.L.A. Mérida – Venezuela. Enero – Julio 2.012.

Sueño no Reparador	Pregabalina				Amitriptilina			
	Inicial		Control		Inicial		Control	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
No ha sido un problema	0	0,0	19	100,0	1	5,3	15	78,9
Leve	5	26,3	0	0,0	1	5,3	3	15,8
Moderado	9	47,4	0	0,0	16	84,2	1	5,3
Grave	5	26,3	0	0,0	1	5,3	0	0,0
Total	19	100,0	19	100,0	19	100,0	19	100,0

p= 0,067

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Respecto al sueño no reparador vemos que para el grupo de pregabalina la mayoría de las pacientes tenían un trastorno del sueño moderado con una 47,4% y el resto de las pacientes se encontraban entre leve y grave al inicio del estudio, evidenciándose que al final el 100% de las pacientes presentaron mejoría del trastorno del sueño.

Para el grupo de amitriptilina el 84,2% de las pacientes tenían un trastorno del sueño moderado, pasando al final a que no ha sido un problema en 78,9% de las pacientes.

Lo anterior nos demuestra que tanto la pregabalina como la amitriptilina presentaron mejoría de los trastornos del sueño.

TABLA N° 6: Distribución por frecuencia de los **trastornos cognitivos** según el **índice de gravedad de síntomas** de las de pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina del I.A.H.U.L.A. Mérida – Venezuela. Enero – Julio 2.012.

Trastorno Cognitivo	Pregabalina				Amitriptilina			
	Inicial		Control		Inicial		Control	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
No ha sido un problema	1	5,3	2	10,5	2	10,5	4	21,1
Leve	6	31,6	16	84,2	9	47,4	12	63,2
Moderado	10	52,6	0	0,0	8	42,1	3	15,8
Grave	2	10,5	1	5,3	0	0,0	0	0,0
Total	19	100,0	19	100,0	19	100,0	19	100,0
	p= 0,006				p= 0,015			

Fuente: Ficha de Recolección de Datos

Los trastornos cognitivos para el grupo de pregabalina al inicio del estudio fueron moderados en un 52,6% y leves en un 31,6% y a la semana 12 un 84,2% de las pacientes pasaron a presentar un trastorno leve.

Para el grupo de amitriptilina la mayoría de las pacientes presentaron trastorno moderado a leve, quedando al final del estudio un 63,2% con trastorno leve y un 21,1% en no ha sido un problema; ambos grupos con una p estadísticamente significativa.

TABLA N° 7: Medidas de tendencia central del **cuestionario de impacto de fibromialgia** de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A. 2012.

Medidas	Pregabalina		Amitriptilina	
	Inicio	Semana 12	Inicio	Semana 12
Media	62,26	2,68	53,16	2,84
Mediana	65,00	3,00	57,00	3,00
Moda	63 ^a	3	74	3
Desviación Estándar	14,61	0,88	16,043	1,21
Mínimo	26	1	2	1
Máximo	82	5	74	5
p=	0,000		0,000	

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

TABLA N° 8: Distribución por frecuencia y porcentaje del **cuestionario de impacto de fibromialgia** de las pacientes estudiadas.

Cuestionario de Impacto de Fibromialgia	Pregabalina				Amitriptilina			
	Inicial		Control		Inicial		Control	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Excelente	0	0,0	9	47,4	0	0,0	12	63,2
Buena	2	10,5	10	52,6	4	21,1	5	26,3
Regular	10	52,6	0	0,0	12	63,2	0	0,0
Mala	7	36,8	0	0,0	3	15,8	0	0,0
Total	19	100,0	19	100,0	19	100,0	19	100,0

p= 0,015

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

En la tabla 7 vemos que la calidad de vida para el grupo de pregabalina al inicio del estudio tenía un puntaje máximo de 82 al inicio del estudio y de 5 al final, con reducción de (77 puntos) y para el grupo de amitriptilina el puntaje máximo fue de 74 al inicio y al final de 5 con una reducción de (69 puntos); con una p de (0,000) estadísticamente significativa para cada grupo.

En la tabla 8 se observa que las pacientes tanto el grupo de pregabalina como amitriptilina, tenían una mala a regular calidad de vida al inicio del estudio y a las 12 semanas de tratamiento pasan a tener buena y excelente calidad de vida, con una $p=0,015$ estadísticamente significativa.

TABLA N° 9: Medidas de tendencia central del **inventario de depresión de Beck** de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A. 2012.

Medidas	Pregabalina		Amitriptilina	
	Inicio	Semana 12	Inicio	Semana 12
Media	12,37	4,21	13,42	4,68
Mediana	11,00	3,00	13,00	3,00
Moda	9	3	6	2
Desviación Estándar	6,84	2,27	8,44	5,02
Mínimo	2	2	0	0
Máximo	28	10	30	18
p=	0,000		0,000	

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

TABLA N° 10: Distribución por frecuencia y porcentaje del **inventario de depresión de Beck** de las pacientes estudiadas.

Clasificación según el Cuestionario de Depresión de Beck	Pregabalina				Amitriptilina			
	Inicial		Control		Inicial		Control	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Normal	7	36,8	18	94,7	8	42,1	16	84,2
Leve	10	52,6	1	5,3	5	26,3	3	15,8
Moderada	2	10,5	0	0,0	5	26,3	0	0,0
Severa	0	0,0	0	0,0	1	5,3	0	0,0
Total	19	100,0	19	100,0	19	100,0	19	100,0

p= 0,041

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

www.bdigital.ula.ve

En las tablas 9 y 10 respecto al inventario de depresión de Beck para el grupo de pregabalina se encontró que la mayoría de las pacientes al inicio del estudio presentaron depresión leve, pasando al final a normal y para el grupo de amitriptilina al inicio tenían depresión moderada/leve pasando a normal al final del estudio y basados en las medidas de tendencia central se encontró mejoría de la depresión en ambos grupos de tratamiento, con una p =0,000 estadísticamente significativa.

TABLA 11: Medias y Desviación Estándar para cada una de las escalas aplicadas a las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresados a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A. 2012.

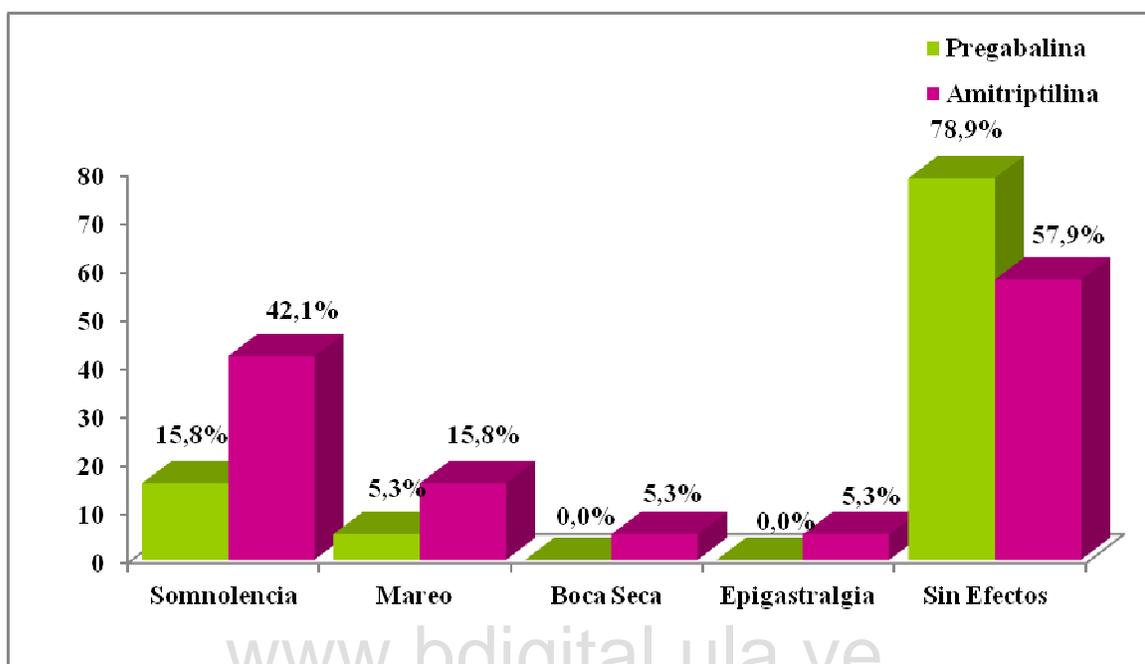
Escala	Pregabalina		Amitriptilina	
	Inicio	Semana 12	Inicio	Semana 12
	M/DE	M/DE	M/DE	M/DE
WPI	11,74±3,28	3,63±1,73	12,00±3,14	3,37±2,67
SS	7,68±1,82	2,68±0,88	7,00±1,24	2,84±1,21
FIQ	62,26±14,61	21,32±7,26	53,16±16,04	18,26±13,41
Depresión de Beck	12,32±6,84	4,21±2,27	13,42±8,44	4,68±5,02

Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

www.bdigital.ula.ve

En esta tabla se puede apreciar una reducción significativa de la media y desviación estándar de cada una de las escalas utilizadas en este estudio, comparando el inicio con el final, observando que tanto el uso de pregabalina como amitriptilina tuvieron efectos benéficos sobre los síntomas: dolor, fatiga, alteraciones del sueño, trastornos cognitivos, calidad de vida y depresión de las pacientes con fibromialgia.

GRAFICO 8: Efectos adversos en porcentaje de las pacientes sometidas a pregabalina vs amitriptilina con diagnóstico de fibromialgia ingresadas a la Unidad de Reumatología y Medicina Interna del I.A.H.U.L.A. Mérida – Venezuela. Enero – Julio 2.012.



Fuente: Ficha de Recolección de Datos.

Respecto a los efectos adversos encontramos que para el grupo de pregabalina los más frecuentes fueron somnolencia 15,8% (3pacientes), mareo 5,3% (1 paciente) y sin efectos un 78,9 % y para el grupo de amitriptilina fue somnolencia en un 42.1% (8 pacientes), boca seca en un 5.3% (1 paciente), mareo en un 15.8% (3 pacientes) y epigastralgia 5.3% (1 pacientes) y sin efectos 57.9% dejando en evidencia que el grupo de pregabalina presento menos efectos adversos en comparación con el grupo de amitriptilina.

DISCUSION

Como se ha revisado en capítulos anteriores la fibromialgia es un síndrome caracterizado por dolor musculoesquelético crónico generalizado, asociado a fatiga, alteraciones en el sueño y estado de ánimo, pudiendo llegar a ser incapacitante y en ocasiones refractario al tratamiento; además de presentar un compromiso importante de la calidad de vida sobre estos pacientes.

En nuestra investigación encontramos que el género predominante fue el femenino en un 100%, con una edad promedio para el grupo de pregabalina de $50.5 \pm 7,58$ años y para el grupo de amitriptilina $52.95 \pm 7,20$ años. Si comparamos estas cifras con la epidemiología general española, basados en el estudio EPISER 2000 sobre la prevalencia y el impacto de la fibromialgia sobre la calidad de vida, encontramos que el género femenino representa el 4,2% frente al 0,2% en hombres y la edad promedio se encuentra entre la cuarta y sexta década de la vida. De esta manera podemos inferir que los pacientes que acuden a las consultas de Reumatología y Medicina Interna del Hospital Universitario de los Andes, poseen características similares a las encontradas en Europa. ^(2,6)

Además encontramos entre las variables demográficas estudiadas, que el estado civil más frecuente para cada grupo de pacientes fue unión libre con un 63.2%; los niveles de escolaridad más cursados por nuestras pacientes fueron la primaria y secundaria completa, dejando a los estudios universitarios en menor porcentaje, para ambos grupos de pacientes.

Dentro de la ocupación la más representativa, para ambos grupos de pacientes fueron los oficios del hogar un 52.6% para el grupo de pregabalina y 73.7 % para el grupo de amitriptilina, lo que nos demuestra que la población afectada en este estudio no

desempeñan otro tipo de actividades laborales, fuera del hogar, las cuales podrían estar limitadas por la sintomatología propia de la enfermedad.

Respecto a los antecedentes de ansiedad y depresión, referidos por las pacientes al inicio del estudio, encontramos un 42.1% para el grupo de pregabalina y un 31.6% en el grupo de amitriptilina y sin antecedentes un 57.9% para el grupo de pregabalina y un 68.4% para el grupo de amitriptilina, siendo mayor el porcentaje de pacientes sin antecedente de depresión o ansiedad en nuestras pacientes. Resultados similares encontrados en la literatura ya que la fibromialgia puede coexistir con depresión y ansiedad en un porcentaje variable entre 30 y 60%.⁽¹⁾

Como se menciono previamente el Colegio Americano de Reumatología implementó nuevos criterios diagnósticos en el 2010 los cuales consisten en presencia de un **(WPI \geq 7 y SS \geq 5) o (WPI 3-6 y SS \geq 9)**⁽¹²⁾, lo que demuestra que las pacientes de esta investigación cumplieron con los criterios diagnósticos para fibromialgia ya que presentaron un promedio del WPI de 11.74 ± 3.28 para el grupo de pregabalina y de 12.00 ± 3.14 para el grupo de amitriptilina y un SS de 7.68 ± 1.82 para el grupo de pregabalina y de 7.00 ± 1.24 para el grupo de amitriptilina.

Ahora bien al realizar el análisis de los resultados de cada una de las escala aplicadas a las pacientes del grupo de pregabalina a una dosis de 150 mg vía oral una vez al día, se encontró una reducción del índice de dolor generalizado de (11 puntos) respecto al ingreso, del índice de gravedad de síntomas fue de (5 puntos), del FIQ la reducción fue de (77 puntos) y para el inventario de depresión de Beck las pacientes pasaron de tener depresión leve a normal; teniendo en cuenta lo anterior podemos deducir que el uso de pregabalina

presenta una mejoría significativa de cada una de las escalas en los pacientes con fibromialgia, incluyendo la mejoría de estado de ánimo y la calidad de vida la cual paso de ser mala o regular a buena y excelente, coincidiendo con los antecedentes ya descritos, con la única diferencia que estos no demostraron mejoría de la depresión, lo que si se demostró en este estudio, lo cual puede deberse a que la depresión que se presento en este grupo de pacientes fue leve y por lo tanto al mejorar el dolor, la fatiga y los trastornos del sueño, las pacientes mejoraron de manera importante su estado de ánimo. ^(20, 21,22)

Los resultados del grupo de amitriptilina a una dosis de 25 mg vía oral una vez al día, dejaron ver que el índice de dolor generalizado disminuyo en (9 puntos), el índice de severidad de síntomas fue de (4 puntos), el IFQ fue de (69 puntos) y para el inventario de depresión de Beck las pacientes pasaron de tener depresión moderada a leve – normal, lo cual coincide con los antecedentes previamente descritos, donde la amitriptilina mejoraba el dolor, fatiga, alteraciones del sueño, calidad de vida y depresión. ^(18,19)

El test de significancia utilizado para ambos grupos de tratamiento fue la t de student arrojando una $p=0,000$ estadísticamente significativa

Los efectos adversos encontrados en nuestras pacientes para los dos grupos de tratamiento se presentaron durante la primera semana, siendo más frecuentes en el grupo de amitriptilina, predominando la somnolencia en un 42,1%, mareo 15,3%, boca seca 5,3% y epigastralgia 5,3%; mientras que en el grupo pregabalina solo se encontró somnolencia en un 15,8% y mareo 5,3%.

En base a los resultados anteriores podemos resaltar que tanto la pregabalina a una dosis de 150 mg una vez al día, como la amitriptilina 25 mg una vez al día, presentaron una mejoría

significativa de los síntomas en pacientes con fibromialgia, incluyendo depresión y aumento de la calidad de vida, demostrados en la reducción de los puntajes totales y las tablas de frecuencia y porcentajes de cada una de las escalas al final del estudio, en un periodo de 12 semanas de tratamiento.

Además se evidenció que la pregabalina presentó menos efectos adversos frente a la amitriptilina, por tanto la pregabalina puede brindarle al paciente una mayor seguridad y por consiguiente mayor adherencia al tratamiento.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO V

CONCLUSIONES

1. En este estudio el género femenino predominó en un 100%, sobre el masculino.
2. El grupo etario más afectado fue entre los 40-60 años.
3. La ocupación más frecuente en nuestro grupo de pacientes fue oficios del hogar.
4. Se evidencio una mejoría significativa en cada una de las escalas (WPI, SS, FIQ, inventario de depresión de Beck) aplicada a los pacientes, respecto al ingreso, lo que corresponde a una mejoría en el dolor, fatiga, sueño, depresión y calidad de vida.
5. Se demostró que la pregabalina a dosis de 150 mg vía oral al día, fue igual de efectiva que la amitriptilina 25 mg vía oral al día, inclusive en las pacientes que presentaron depresión. Siendo esto estadísticamente significativo ($p=0,000$).
6. Los eventos adversos predominaron en el grupo de amitriptilina en un 42,1%, siendo más frecuente la somnolencia, mareo, boca seca y epigastralgia, se presentaron durante la primera semana de tratamiento.
7. Los eventos adversos para el grupo de pregabalina fueron de un 21,1%, siendo más frecuente la somnolencia y mareo, se presentaron durante la primera semana de tratamiento.

RECOMENDACIONES

1. Implementar tanto en la consulta de Medicina Interna como Reumatología el uso de los nuevos criterios diagnósticos del 2010 del ACR, que incluyen el WPI y el SS, ya que ofrece una evaluación más completa de los pacientes, abarcando el dolor, fatiga, alteraciones del sueño, cognición y síntomas somáticos; de igual manera se utiliza tanto para el diagnóstico como seguimiento de la enfermedad.
2. Utilizar el inventario de depresión de Beck e identificar si esta es severa, moderada o leve, ya que la fibromialgia cursa de manera importante con este síndrome.
3. Uso de pregabalina a una dosis de 150 mg vía oral al día, evaluando costo-beneficio para el paciente.
4. Uso de amitriptilina de 25 mg vía oral al día, sobre todo en pacientes que tengan compromiso de su estado de ánimo aunado a los otros síntomas de la enfermedad. Pero teniendo una vigilancia estricta de posibles eventos adversos.
5. Insistir en la importancia de un tratamiento multidisciplinario que incluyan fisioterapia, terapia cognitiva, junto con el tratamiento farmacológico, en los pacientes con fibromialgia.
6. Es necesario realizar estudios a gran escala, multicéntricos, doble ciego, aleatorios, utilizando pregabalina, amitriptilina y otros antidepresivos, en el manejo de la fibromialgia para comparar los resultados obtenidos en este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Rojas A, Zapata L, Anaya J, Pineda R. Predictores de calidad de vida en pacientes con fibromialgia. Rev Colomb Reumatol. 2005 Dic; 12(4): 295-300.
2. Collado A, Alijotas J, Benito P, Alegre C, Romera A, Sañudo I, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibromialgia en Cataluña. Rev Med Clin. 2002; 118(19):745-749.
3. Alegre de Miquel C, Campayo J, Flórez M, Arguelles J, Tarrío E, Montoya M, et al. Documento de Consenso interdisciplinar para el tratamiento de la fibromialgia. Actas Esp Psiquiatria. 2010; 38(2):108-120.
4. Arnold L, Clauw D, McCarberg B. Improving the Recognition and Diagnosis of Fibromyalgia. Mayo Clin Proc. 2011 May; 86(5):457-464.
5. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia Syndrome With Antidepressants A Meta-analysis. JAMA. 2009 Jan; 301(2):198-209.
6. Franco L, Tamayo A, Guevara U, Bautista V. Tratamiento farmacológico de la fibromialgia. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM. 2010 May; 53(3): 11-18.
7. Laurence A Bradley. Pathophysiology of Fibromyalgia. Am J Med. 2009 Dec ; 122 (12 Suppl):1 - 13.
8. Clauw D, Arnold L, McCarberg B. the science of fibromyalgia. Mayo Clin Proc. 2011 sept; 86 (9):907-911.

9. Montoya P, Sitges C, Herrera M. Consideraciones acerca de las alteraciones de la actividad cerebral en pacientes con fibromialgia. *Reumatol clín.* 2006; 2(5): 551 – 560.
10. Janice E, Dwight E. Fibromyalgia: Presentation and management with a focus on pharmacological treatment. *Pain Res Manage.* 2008 Nov/Dec; 13 (6): 477-483.
11. Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia, *Arthritis Research & Therapy.* 2009; 11(5): 1-8.
12. Wolfe F et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care and Research.* 2010 May; 62 (5): 600- 610.
13. Rivera J. Tratamiento farmacológico en la fibromialgia. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2011; 12(1):21–26.
14. Nishishinya B, Urrutia G, Walitt B, Rodriguez A, Bonfill X, Alegre C, et al. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. *Rheumatology.* 2008; 47 (12):1741-1746.
15. Häuser W, Arnold B, Eich W, Felde E, Flügge C, Henningsen P, Herrmann M, et al. Management of fibromyalgia syndrome, an interdisciplinary evidence based guideline. *GMS German Medical Science.* 2008; 6 (ISSN):1612-3174.
16. Recla Jill M. New and emerging therapeutic agents for the treatment of fibromyalgia: an update. *Journal of Pain Research.* 2010 July; 3: 89-103.
17. Chad S Boomersshine. Pregabalin for the management of fibromyalgia syndrome. *Journal of Pain Research.* 2010; 3: 81–88.

18. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. A Systematic Review on the Effectiveness of Treatment with Antidepressants in Fibromyalgia Syndrome. *Arthritis Care & Research*. 2008; 59(9): 1279–1298.
19. Häuser W, Petzke F. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Reumatology*. 2011; 50 (3): 532-543.
20. Leslie J. Crofford et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2005 April; 52 (4): 1264–1273.
21. Straube S, Derry S, Moore R, Paine J, McQuay H. Pregabalin in fibromyalgia - responder analysis from individual patient data. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2010; 11(150): 2-8.
22. Brett R, Birol E, Petersel D, Murphy K. Pregabalin in Treatment-Refractory Fibromyalgia. *Open Rheumatol J*. 2010; 4: 35-38.
23. Burckhardt C, Clark S, Bennett R. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *Rheumatol*. 1991 May; 18(5):728-33.
24. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2000.

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ identificado con la cédula de identidad _____

Habiendo recibido la información clara y precisa sobre los posibles beneficios y efectos adversos de los medicamentos a estudiar; autorizo a la Dra. Claudia Fernanda Estupiñan Trujillo residente del postgrado de medicina Interna y adjuntos de la Unidad de Reumatología y medicina interna del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, para que me incluya en el trabajo de investigación, cuyo fin es comparar la efectividad de pregabalina vs amitriptilina en la mejoría de los síntomas, en pacientes con fibromialgia.

Consentimiento de participación en el estudio: el presente estudio será de la absoluta confidencialidad de los autores, y los datos obtenidos en la realización del mismo no serán utilizados para ningún fin distinto a los objetivos de la investigación, por lo que su identidad y resultados quedan protegidos por el secreto médico.

Yo; _____, titular de C.I. _____; acepto voluntariamente participar en este estudio, así mismo me comprometo que la información emitida será confiable.

Fecha: Día ___ Mes ___ Año _____