



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**ALTERACIONES EN LA ARQUITECTURA
DEL SUEÑO EN PACIENTES
CON FIBROMIALGIA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA**

P R E S E N T A:

LYA RESENDIS QUIROGA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO



**Facultad
de Psicología**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MEX., 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“No hay dolor que el sueño no pueda vencer”

Honoré de Balzac

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor de Tesis el Dr. Fructuoso Ayala que me dio el conocimiento y me inspiró a continuar en el camino del estudio del sueño, además de tener la paciencia durante todo este tiempo para poder terminar este trabajo y su ayuda en todo el camino. También agradezco el que me haya permitido usar las instalaciones del Laboratorio de Neurociencias para llevar a cabo las polisomnografías.

A la Dra. Itzel Galán y la Dra. Yolanda Del Río de quienes recibí muchas aportaciones académicas y su apoyo moral cuando más lo necesitaba, además de brindarme su confianza para continuar con este proyecto.

A mis sinodales la Dra. Dolores Rodríguez y la Dra. Karina Simón por su tiempo y dedicación a mi trabajo.

A Esael Pineda que me enseñó todo lo que debía saber sobre el proyecto y fue mi maestro a lo largo de la investigación, y a Erick Mateos quién también fue mi maestro y tuvo el tiempo de brindarme el apoyo estadístico y polisomnográfico.

A mis padres y hermanos que no perdieron la confianza en mí y siguieron creyendo a pesar de que el tiempo transcurriera, brindándome su apoyo y cariño incondicional. A Karla Resendiz que me ayudó con su participación en el estudio.

A mi amiga Alejandra Hernández que me ha levantado en cada momento de crisis y me ha llevado paso a paso durante todo el proceso, que sabe por todo lo que he pasado y sufrido, sin embargo nunca se ha dado por vencida conmigo.

A Edwin por darme su tiempo, cariño y apoyo sin importar el problema u obstáculo que se me atravesara.

A mis amigos Diego, Xanat, José Luis, Iván, Pablo, Lizbeth e Ivonne que ejercieron presión en mí día a día en forma de pláticas, sarcasmo, ironías, etc. y con eso hicieron toda la experiencia divertida y me motivaron a darle prisa.

A Ricardo por darme el último empujón que necesitaba de forma directa o indirecta para concluir esta meta de mi vida y dejar de estar estancada.

A las personas que participaron, ya sea como pacientes o controles y se dieron el tiempo para asistir cada noche al estudio.

Y a las personas que no menciono directamente aquí pero que me acompañaron desde el inicio, preguntando cómo iba, brindándome un abrazo, palabras, sonrisas, experiencias, conocimiento, etc.

POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU

CONTENIDO

Resumen.....	6
Introducción.....	8
Antecedentes.....	9
1. Características generales del sueño.....	9
1.1. Registro de sueño.....	9
2. Neurobiología y fisiología del sueño.....	14
2.1. Neurotransmisores.....	17
2.1.1. Neuronas colinérgicas.....	17
2.1.2. Serotonina.....	18
2.1.3. Norepinefrina.....	19
2.1.4. Otros Neurotransmisores.....	19
2.2. Genética.....	20
2.3. Actividad cerebral.....	21
3. Fibromialgia.....	22
3.1. Diagnóstico.....	22
3.2. Fisiopatología de la fibromialgia.....	23
3.2.1. Actividad cerebral en pacientes con fibromialgia.....	25
3.3. Estados de ánimo en pacientes con fibromialgia.....	26
3.4. Dolor y otros factores.....	27
3.5. Tratamiento de la fibromialgia.....	28
4. Sueño y fibromialgia.....	31
4.1. Disminución de la calidad del sueño.....	31
4.2. Tratamiento.....	33

Justificación.....	35
Objetivos.....	36
Hipótesis.....	37
Material y Método.....	38
Participantes.....	38
Instrumentos y Materiales.....	41
Procedimiento.....	42
Análisis Estadístico.....	46
Resultados.....	47
• Arquitectura del Sueño.....	47
• Latencia de sueño.....	49
• Latencia de Sueño MOR.....	50
• Fases de Sueño NMOR (N1 + N2 + N3).....	51
• Sueño NMOR.....	54
• Sueño MOR.....	55
• Eficiencia de Sueño.....	57
• Cuantificación de Despertares.....	58
• Estados de Ánimo.....	60
Discusión.....	63
Conclusión.....	68
Referencias.....	69

RESUMEN

El sueño, cuya función es fundamental para la salud, muestra una distribución circadiana, es decir que se repite regularmente alrededor de 24 horas durante el periodo que corresponde a la noche. Durante el proceso de sueño se llevan a cabo funciones vitales para el organismo, en consecuencia, cuando éste es alterado por diferentes factores se presenta un malestar generalizado durante el día afectando la salud y la calidad de vida.

Uno de los factores que más alteran la organización del sueño es el dolor, el cual se presenta en varios padecimientos médicos, como la fibromialgia que hace referencia a una condición dolorosa de los músculos y tejidos fibrosos que provoca en los pacientes una sensación de dolor y fatiga crónica afectando la calidad de vida.

La fibromialgia altera la continuidad del sueño ya que se caracteriza por múltiples despertares en el transcurso de la noche por lo que el sueño es superficial y no reparador. Esta sensación de dolor y el sueño comparten ciertos mecanismos reguladores, debido a que la presencia de dolor altera la calidad y la duración del sueño, lo que a su vez incrementa la sensación de dolor, estableciéndose un círculo vicioso.

En un diseño de estudio de casos y controles, se comparó la duración y el porcentaje del tiempo total de sueño de un grupo de 10 pacientes con fibromialgia contra el de un grupo de 10 controles por medio del análisis de polisomnografías; además, se realizó la comparación de los estados de ánimo de ansiedad y depresión.

Se encontraron diferencias cuantitativas estadísticamente significativas en el porcentaje de Sueño NMOR y diferencias cualitativas en la latencia de sueño, así como en las diversas fases de sueño entre pacientes y controles. Se presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los niveles de depresión y de ansiedad.

Estas alteraciones en la calidad de sueño y los estados de ánimo influyen en la percepción de una mala calidad de vida de los pacientes.

Se concluyó que las pacientes tienen una latencia de sueño mayor que las controles, también un alto índice de despertares durante la noche de sueño; las pacientes presentaron menos sueño NMOR con una reducción en el índice de eficiencia de sueño en comparación al grupo control. Asimismo, los pacientes presentaron niveles altos de depresión y de ansiedad con diferencias estadísticamente significativas.

Palabras clave: sueño, fibromialgia, dolor, polisomnografía, ansiedad, depresión.

INTRODUCCIÓN

El sueño tiene como función principal proveer de descanso al organismo y recuperar energía para el día siguiente. Un sueño restaurador genera plasticidad neuronal y consolida la memoria, además de favorecer la liberación de hormona del crecimiento cuya función es fundamental durante la vigilia (Villanueva *et al.*, 2004). En general, si se encuentra alterado el sueño, estará de igual forma alterada la calidad de vida de las personas, así como sus actividades diurnas.

En relación con la problemática de las personas que padecen el trastorno de fibromialgia, la cual recientemente ha generado gran interés; esto debido a su etiología desconocida que causa muchas interrogantes, algunas relacionadas con la evolución de su desarrollo y su tratamiento, por esto es fundamental integrar información relacionada con los factores de riesgo y así poder disminuir a futuro la sintomatología que afecta de manera grave sus actividades cotidianas afectando su calidad de vida.

En este proyecto de tesis se aborda en el capítulo I el sueño y sus características, mientras que en el capítulo II se describen las regiones cerebrales y los neurotransmisores que participan en la regulación del sueño; en el capítulo III se describe la fibromialgia y sus tratamientos, para pasar al capítulo IV donde se mencionan los antecedentes que le preceden a esta investigación y los modelos experimentales relacionados; después continuar en el último capítulo explicando los objetivos y la metodología del presente proyecto, y así llegar con esto a los análisis, resultados y las conclusiones, aportando información que favorezca la comprensión del diagnóstico del trastorno de fibromialgia.

ANTECEDENTES

1. Características generales del sueño

El sueño es un proceso biológico fundamental para el individuo, durante el cual se llevan a cabo funciones indispensables, sin las cuales se puede presentar el deterioro de la salud física y mental o aún la muerte. Existen numerosos factores medio-ambientales o intrínsecos que pueden afectar la cantidad y/o calidad del sueño, siendo el dolor uno de los que ejercen mayor impacto (Pineda, Bistre, Domínguez, Mateos y Ayala-Guerrero, 2010). Aunque la percepción de estímulos externos disminuye durante el sueño, no desaparece (Para una revisión véase Dang-Vu *et al.*, 2010).

Según los criterios primarios para determinar el sueño de Campbell y Tobler (1984), el estado de sueño se caracteriza por: 1) un estado reversible durante el que no ocurren movimientos voluntarios, 2) controlado por un ciclo circadiano, 3) en el cual existe un incremento en el umbral del despertar y hace que necesite un estímulo intenso para que se presente una reacción, 4) está controlado por un sistema homeostático que mantiene un equilibrio adecuado durante este estado, esto significa que una privación de sueño provocará su incremento compensatorio o un rebote, reflejando así la naturaleza esencial del sueño (Para una revisión véase Sehgal y Mignot, 2011).

1.1 Registro de sueño

El sueño puede ser registrado mediante el uso de la polisomnografía, la cual consiste en el registro de la actividad eléctrica cerebral por medio de electrodos colocados en la superficie del cráneo (American Electroencephalographic Society [AES], 1994), acompañado del registro de otras variables fisiológicas como el registro de actividad eléctrica de músculos, de movimiento ocular, de variabilidad en la frecuencia cardiaca y del flujo de respiración (Para una revisión véase Santamarina, Högl, Trenkwalder y Bliwise, 2011). Los cambios en la actividad cerebral producidos al principio del sueño pueden registrarse en casi cualquier parte del cuero cabelludo (Hartmann, 1977).

Con base al registro polisomnográfico, el sueño puede clasificarse en 2 etapas: NMOR y MOR (Tejeiro, 2008), y a su vez en 4 fases. Dentro de la división de NMOR se encuentran la fase I, fase II y fase III, como se describen a continuación:

Fase I: (Fig. 1) Ocupa del 2 al 5% del tiempo total de sueño, ocurre en la transición de vigilia a sueño, y hay un predominio de actividad de baja amplitud (theta) de 4-7 Hz y menos del 50% de actividad alfa (8-13Hz). También se caracteriza por presentar ondas agudas del vértex, la cual es una onda de punta con una duración de <0.5 segundos con una amplitud de 20 microvolts (Ayala-Guerrero, Mexicano y Reyes, 2010; Carskadon y Dement, 2011).



Figura 1. Trazo de sueño Fase I. C4-A1= Electrodo central derecho a referencia de oreja izquierda, C3-A2= Electrodo central izquierdo a referencia de oreja derecha, O2-A1= Electrodo occipital derecho a referencia de oreja izquierda, O1-A2= Electrodo occipital izquierdo a referencia de oreja derecha, EOG-D= Electrooculograma derecho, EOG-I= Electrooculograma izquierdo, EMG-Men= Electromiograma de mentón, EMG-TD= Electromiograma pierna derecha, EMG-TI= Electromiograma pierna izquierda, ECG= Electrocardiograma, Flujo= Termistor de respiración, Resp-T= Respiración torácica. Adaptado de Ayala-Guerrero y Mexicano (2010).

Fase II: (Fig. 2) Ocupa del 45 al 55% del tiempo total de sueño, esta fase es la más abundante de la noche. Hay presencia de husos de sueño, los cuales son un conjunto de ondas de 11-16Hz de una duración de 0.5-1 segundo con forma de huso, y también hay complejos K, con un componente negativo seguido de un componente positivo con una duración de 0.5 seg (Ayala-Guerrero, Mexicano y Reyes, 2010; Carskadon y Dement, 2011).

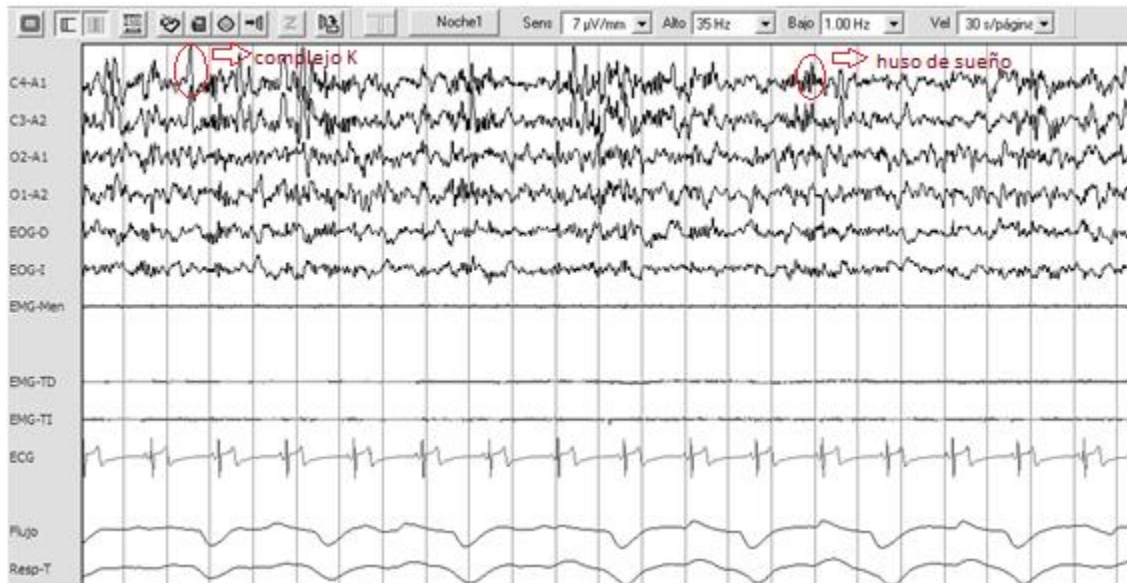


Figura 2. Trazo de sueño Fase II. C4-A1= Electrodo central derecho a referencia de oreja izquierda, C3-A2= Electrodo central izquierdo a referencia de oreja derecha, O2-A1= Electrodo occipital derecho a referencia de oreja izquierda, O1-A2= Electrodo occipital izquierdo a referencia de oreja derecha, EOG-D= Electrooculograma derecho, EOG-I= Electrooculograma izquierdo, EMG-Men= Electromiograma de mentón, EMG-TD= Electromiograma pierna derecha, EMG-TI= Electromiograma pierna izquierda, ECG= Electrocardiograma, Flujo= Termistor de respiración, Resp-T= Respiración torácica. Adaptado de Ayala-Guerrero y Mexicano (2010).



Figura 3. Trazo de sueño Fase III o Delta. C4-A1= Electrodo central derecho a referencia de oreja izquierda, C3-A2= Electrodo central izquierdo a referencia de oreja derecha, O2-A1= Electrodo occipital derecho a referencia de oreja izquierda, O1-A2= Electrodo occipital izquierdo a referencia de oreja derecha, EOG-D= Electrooculograma derecho, EOG-I= Electrooculograma izquierdo, EMG-Men= Electromiograma de mentón, EMG-TD= Electromiograma pierna derecha, EMG-TI= Electromiograma pierna izquierda, ECG= Electrocardiograma, Flujo= Termistor de respiración, Resp-T= Respiración torácica. Adaptado de Ayala-Guerrero y Mexicano (2010).

Fase III o Delta: (Fig. 3) Ocupa del 13-23% del sueño total de la noche, esta fase es más abundante en la primera mitad de la noche, caracterizado por ondas delta: 0.5-2Hz con una amplitud mayor a 75 microvolts (Ayala-Guerrero, Mexicano y Reyes, 2010; Carskadon y Dement, 2011).

Fase MOR (Movimientos Oculares Rápidos): (Fig. 4) Ocupa del 20 al 25% del sueño total de la noche. La primera fase MOR inicia a los 60-90 minutos de iniciado el sueño. Existe actividad beta de 14 a 35Hz, theta de 4 a 8Hz y ondas en dientes de sierra de 2 a 6Hz en regiones frontales y en el vértex, también hay presencia de movimientos oculares rápidos y atonía muscular (Ayala-Guerrero, Mexicano y Reyes, 2010; Carskadon y Dement, 2011).



Figura 4. Trazo de sueño Fase MOR. C4-A1= Electrodo central derecho a referencia de oreja izquierda, C3-A2= Electrodo central izquierdo a referencia de oreja derecha, O2-A1= Electrodo occipital derecho a referencia de oreja izquierda, O1-A2= Electrodo occipital izquierdo a referencia de oreja derecha, EOG-D= Electrooculograma derecho, EOG-I= Electrooculograma izquierdo, EMG-Men= Electromiograma de mentón, EMG-TD= Electromiograma pierna derecha, EMG-TI= Electromiograma pierna izquierda, ECG= Electrocardiograma, Flujo= Termistor de respiración, Resp-T= Respiración torácica. Adaptado de Ayala-Guerrero y Mexicano (2010).

Ésta clasificación es la actualmente utilizada para llevar a cabo la calificación en los estudios polisomnográficos (Ayala-Guerrero, Mexicano y Reyes, 2010). Ésta clasificación permite identificar alteraciones en la arquitectura del sueño, por ejemplo el caso frecuente de los pacientes insomnes donde se identifica la presencia del complejo alfa-lenta frontal durante la fase 2, la cual indica una desactivación incompleta de la región frontal, la cual mantiene cierto nivel de atención endógena, que sugiere a su vez una alteración de la red frontal de la atención. Esta persistencia de alfa frontal durante esta fase, sugiere la presencia de cierto nivel de activación frontal de los mecanismos ejecutivos de la atención. El predominio de estos mecanismos de vigilia pueden influir en la dificultad para iniciar el sueño (Figueredo, del Río-Portilla, Sánchez, Ortiz, y Corsi-Cabrera, 2009), esta teoría puede llevar a la hipótesis de lo que ocurre en los pacientes que presentan fibromialgia, y que por esta falta de desactivación tengan las alteraciones en su arquitectura de sueño, teniendo en cuenta la similitud en características de sueño de ambas alteraciones del dormir.

2. Neurobiología y fisiología del sueño

El sueño es un proceso fundamental para los seres humanos que interviene por lo menos en tres manifestaciones de la plasticidad neuronal: comportamiento del sistema nervioso; aprendizaje y memoria; y homeostasis sináptica (Para una revisión véase Wang, Grone, Colas, Appelbaum, y Mourrain, 2011).

El sueño es el principal organizador de las conexiones sinápticas y de los circuitos generados por la plasticidad cerebral. Este proceso se distribuye siguiendo un ritmo circadiano. Cuando es afectado cuantitativa o cualitativamente, pueden ocurrir numerosos desórdenes neurológicos y neuropsicológicos (Para una revisión véase Wang *et al.*, 2011).

El sueño es regulado por áreas del encéfalo que también participan en el aprendizaje y la memoria como por ejemplo el área tegmental ventral, es por eso que la privación de sueño se ve reflejada en alteraciones en la memoria (Para una revisión véase Sehgal y Mignot, 2011). Durante el sueño se consolidan las conexiones sinápticas necesarias para decodificar y retener información en la memoria, ya que éste contribuye a su potenciación (Para una revisión véase Wang *et al.*, 2011). Durante el sueño NMOR existe un incremento en el metabolismo de la glucosa que participa en el aporte de energía cerebral. Asimismo, el metabolismo de glucosa durante la fase de sueño MOR no es muy diferente al de la vigilia (Para una revisión véase Dang-Vu *et al.*, 2010).

En la Figura 5 se muestra la distribución cerebral de los núcleos involucrados en la regulación del ciclo sueño-vigilia, mientras que la Figura 6 representa las fases de sueño con las que se asocia su actividad.

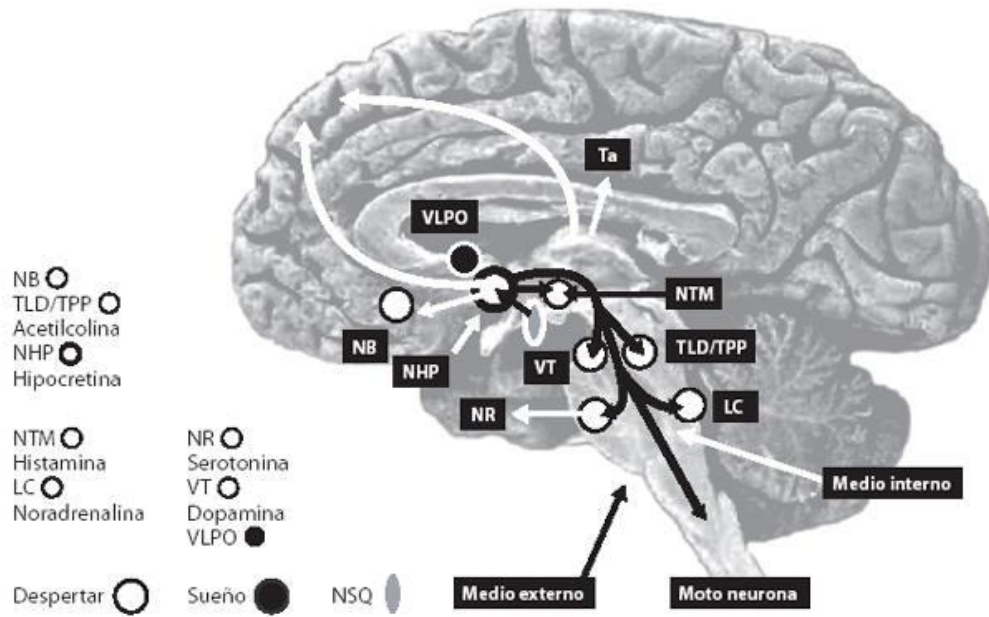


Figura 5. Núcleos involucrados en el sistema del despertar. NB= Núcleo basal de Meynert, TLD/TPP= Núcleo tegmental ventral lateral/ Núcleo tegmental pedúnculo pontino, NHP= Núcleo hipotalámico posterior, NTM= Núcleo Tuberomamilar, LC= Locus coeruleus, NR= Núcleo de Rafé, VT= Área ventral tegmental, VLPO= Núcleo ventral lateral preóptico, NSQ= Núcleo supraquiasmático. Estos núcleos con sus neurotransmisores excitadores se proyectan hacia la corteza cerebral y estimulados por la formación reticular que a su vez es activada por impulsos sensoriales del medio externo e interno, se proyectan hacia la corteza cerebral para mantener la vigilia. Aguirre-Navarrete, R. (2007). Recuperado de http://www.medicosecuador.com/espanol/articulos_medicos/125.htm

Sitio de origen	VIGILIA	NMOR	MOR
N. Basal (NB) N. TLD y TPP	○	●	○
Núcleo de Rafé	○	●	●
Núcleo Locus Coeruleus	○	●	●
Núcleo Tuberomamilar	○	●	●

○ Activado ● Muy disminuido
 ● Desactivado ● Parcialmente activado

Figura 6. Activación y desactivación de los diferentes componentes del sueño y la vigilia. NMOR= Fase de Sueño Sin Movimientos Oculares Rápidos, MOR= Fase de Sueño con Movimientos Oculares Rápidos, N.TLD= Núcleo tegmental ventral lateral, N. TPP= Núcleo tegmental pedúnculo pontino. Adaptado de Aguirre-Navarrete, R. (2007). Recuperado de http://www.medicosecuador.com/espanol/articulos_medicos/125.htm

Como parte de las probables funciones existe “La hipótesis de la homeostasis sináptica”, que propone un mecanismo específico de modificación de sinapsis, en la cual la codificación de la memoria se vuelve más eficiente a través de la modificación de sinapsis, postulando que el sueño disminuye globalmente las sinapsis para compensar el incremento de formación de sinapsis durante la vigilia, asumiendo que la vigilia causa una red de potenciación sináptica cortical a través del cerebro y esta potenciación es la que lleva a la actividad de ondas lentas durante el sueño NMOR, esta actividad lenta tiene un efecto benéfico en la eficiencia neuronal y su función. De hecho los cambios en la frecuencia del potencial de acción pueden explicar los cambios en la intensidad en la actividad de ondas lentas (Para una revisión véase Wang *et al.*, 2011).

2.1. Neurotransmisores

El sueño es regulado por varios neurotransmisores, principalmente GABA (ácido gamma-aminobutírico) y la adenosina siendo los principales promotores del sueño, aunque hay varios neurotransmisores implicados en la regulación vigilia-sueño como la histamina, dopamina, acetilcolina y norepinefrina, pero todos ellos promueven la vigilia. Los neuropéptidos también juegan un papel importante en la regulación del sueño, como lo son las hipocretinas u orexinas, las cuales tienen como principal función promover la vigilia, e incluso están asociadas a trastornos como la narcolepsia (Para una revisión véase Sehgal y Mignot, 2011). Las orexinas son sintetizadas por el hipotálamo lateral y posterior. Éstas se secretan durante la vigilia y se inhibe su liberación durante sueño NMOR y MOR (Lee, Hassani y Jones, 2005 en España y Scammell, 2011; Pinel, 2007).

La formación reticular es una región que se distribuye a lo largo del tallo cerebral, desde la parte alta del bulbo raquídeo hacia el cerebro medio en la parte posterior del hipotálamo, funciona con la actividad de sistemas específicos que promueven el despertar usando acetilcolina, glutamato y neurotransmisores monoaminérgicos [norepinefrina, histamina, serotonina y dopamina (Para una revisión véase España y Scammell, 2011; Pinel, 2007)].

2.1.1. Neuronas colinérgicas

El prosencéfalo basal y el tallo cerebral contienen grandes grupos de neuronas colinérgicas que promueven el despertar y el sueño MOR y también participan en aprendizaje, memoria y cognición. La mayoría de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal son activadas durante la vigilia y el sueño MOR y promueven la actividad rápida cerebral con proyecciones hacia la corteza cerebral y el hipocampo, aunque también contiene grandes cantidades de GABA que tienen un efecto inhibitorio y también son activadas por la corteza reduciendo la actividad en las interneuronas corticales inhibitorias (Henny y Jones, 2008 en España y Scammell, 2011).

Otro grupo de neuronas colinérgicas se encuentran dentro de los núcleos tegmental pedúnculo pontino y laterodorsal, estos proyectan hacia áreas subcorticales, incluyendo

el tálamo, hipotálamo lateral y prosencéfalo basal. Estos también son activados durante la vigilia y MOR promoviendo la activación cortical hacia el tálamo (Para una revisión véase España y Scammell, 2011; Pinel, 2007).

Durante la vigilia y sueño MOR, la acetilcolina depolariza las neuronas talámicas para suprimir los husos y las ondas lentas y promover la transmisión de los potenciales de acción que transmiten información a la corteza cerebral induciendo la desincronización cortical; pero durante NMOR ocurre una sincronización de las descargas neuronales lo que da por resultado actividad lenta de gran amplitud. Las neuronas talámicas están hiperpolarizadas durante esta fase de sueño reduciendo la entrada de estímulos sensoriales (Para una revisión véase España y Scammell, 2011).

2.1.2. Serotonina

La serotonina que influye en varios otros aspectos de la conducta como el estado de ánimo, la ansiedad, la agresión y el apetito, es producida en los núcleos de Rafé, sus neuronas inervan a áreas que influyen en la conducta sueño-vigilia como el área preóptica, el prosencéfalo basal, hipotálamo y tálamo (Brailowsky, 1998; para una revisión véase España y Scammell, 2011).

La serotonina, al igual que la norepinefrina incrementan el tono muscular excitando directamente a las neuronas motoras, por lo que la atonía durante MOR es debido a una combinación de inhibición (GABA y glicina) y pérdida de excitación (norepinefrina y serotonina) (Para una revisión véase España y Scammell, 2011; Pinel, 2007).

En general la serotonina promueve la vigilia y suprime el MOR, ya que los niveles de serotonina son mucho mayores durante la vigilia, muy bajos durante el sueño NMOR y casi inexistentes durante el sueño MOR, éste patrón ocurre de forma muy similar en sistemas en los que interviene la norepinefrina e histamina (Para una revisión véase España y Scammell, 2011).

2.1.3. Norepinefrina

La norepinefrina es producida por varios núcleos del tallo cerebral y ayuda a generar una activación durante periodos que requieran alta atención. El mayor generador de norepinefrina es el locus coeruleus. Las neuronas del locus coeruleus se encuentran más activas durante la vigilia, mucho menos activas en NMOR e inhibidas casi completamente durante MOR. El sistema de norepinefrina es especialista en promover la vigilancia en condiciones que requieran responder a un estímulo importante, un desafío cognitivo o estrés (Brailowsky, 1998; para una revisión véase España y Scammell, 2011).

2.1.4. Otros Neurotransmisores

La dopamina, con una participación menor pero involucrada en la regulación de conducta motora, motivación y aprendizaje, además de promover la vigilia. Es más abundante en la sustancia nigra y en el área tegmental ventral (Brailowsky, 1998; para una revisión véase España y Scammell, 2011; Pinel, 2007).

En el núcleo sublaterodorsal o subcoeruleus se producen los neurotransmisores GABA o glutamato que se activan durante sueño MOR y estos activan al bulbo ventromedial y al asta ventral de la médula espinal, participando en vías que pueden inhibir las neuronas motoras. La activación de esta región induce la atonía muscular en sueño MOR. Por un lado las neuronas que tienen proyección talamocortical glutamatérgica transmiten la información sensorial, motora y límbica a la corteza, y las neuronas gabaérgicas en el núcleo reticular del tálamo que inervan hacia la corteza inhibiendo la proyección de las neuronas (Para una revisión véase España y Scammell, 2011).

El núcleo tuberomamilar produce histamina, la cual lleva un rol esencial de promover la vigilia y reducir el sueño NMOR y MOR, mientras que el hipotálamo lateral contiene una gran cantidad de neuronas activadoras de sueño MOR como melanina y GABA (Para una revisión véase España y Scammell, 2011).

Durante la vigilia la actividad metabólica del cerebro es intensa acumulándose adenosina la cual promueve el sueño conforme a los cambios de este metabolismo, cuando las

células están saturadas de energía, la adenosina es fosforilada a ATP (Trifosfato de Adenosina) y entonces los niveles de adenosina se reducen. Cuando las células están fatigadas, los niveles de ATP se reducen aumentando los de adenosina que actúa como un neuromodulador inhibitorio, reduciendo la actividad de neuronas promotoras de la vigilia desinhibiendo a la vez a las neuronas del área preóptica ventrolateral, lo que facilita la introducción al sueño (Para una revisión véase España y Scammell, 2011).

En la Figura 7 se muestran los neurotransmisores participantes en el ciclo vigilia-sueño y su grado de participación.

Neurotransmisor	VIGILIA	NMOR	MOR
Acetilcolina	○	●	○
Serotonina	○	●	●
Noradrenalina	○	●	●
Histamina	○	●	●

○ Activado ● Muy disminuido
 ● Desactivado ● Parcialmente activado

Figura 7. Activación y desactivación de los diferentes neurotransmisores que intervienen en el sueño y la vigilia. NMOR= Fase de Sueño sin Movimientos Oculares Rápidos, MOR= Fase de Sueño con Movimientos Oculares Rápidos.

Adaptado de Aguirre-Navarrete, R. (2007).
http://www.medicosecuador.com/espanol/articulos_medicos/125.htm

2.2. Genética

Por otro lado el sueño también presenta influencia genética, existiendo complejos proteicos que controlan la transcripción del ADN promoviendo el sueño, por ejemplo la inmunoproteína NF-kB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) que regula la privación de sueño en mamíferos y su incremento durante la enfermedad; al igual que la existencia de polimorfismos genéticos que afectan los rasgos del sueño y la existencia de trastornos de sueño en la familia (Para una revisión véase Sehgal y Mignot, 2011).

2.3. Actividad cerebral

Estructuras corticales y subcorticales participan en la propagación de la actividad cerebral del sueño MOR y NMOR, al igual que la amígdala y la corteza insular anterior las cuales están particularmente activas durante sueño MOR, mientras que el circuito tálamo-corticotalámico es el principal generador de husos de sueño, aunque en ausencia del tálamo, los husos pueden ser generados por medio de la neocorteza (Para una revisión véase Dang-Vu *et al.*, 2010).

Las ondas lentas se originan usualmente en regiones frontales y se propagan en una trayectoria antero-posterior, estas son generadas por estructuras corticales, ya que persisten después de la talamectomía. Estas ondas lentas se generan en dos fases: una despolarización prolongada asociada con descargas unicelulares rápidas y una hiperpolarización prolongada cuando las neuronas permanecen en silencio (Para una revisión véase Dang-Vu *et al.*, 2010).

3. Fibromialgia

La fibromialgia hace referencia a una condición dolorosa de los músculos y tejidos fibrosos, este dolor crónico está asociado con fatiga, trastornos del sueño, trastornos cognitivos y trastornos del estado de ánimo (Para una revisión véase Becker y Schweinhardt, 2011; Pineda *et al.*, 2010). Su prevalencia llega a ser del 2 al 3% de la población (Björkegren, Wallander, Johansson y Svärdsudd, 2009; Paul-Savoie *et al.*, 2012; Villanueva *et al.*, 2004).

La fibromialgia es una de las enfermedades que afectan los músculos manifestado con dolor, rigidez, sensibilidad en los músculos, tendones y articulaciones. El dolor, que no está acompañado de inflamación generalmente afecta el cuello, los glúteos, los hombros, brazos, espalda superior y los pectorales (Para una revisión véase Jahan, Nanji, Qidwai, y Qasim, 2012).

La fibromialgia tiene una predominancia mayor en mujeres, y se presenta en la juventud o en la edad media, persistiendo los síntomas mencionados anteriormente y dificultando llevar su vida diaria de forma normal (Para una revisión véase Becker y Schweinhardt, 2011; Björkegren, Wallander, Johansson y Svärdsudd, 2009; para una revisión véase Jahan *et al.*, 2012; Paul-Savoie *et al.*, 2012).

3.1. Diagnóstico

Los criterios para el diagnóstico de fibromialgia según el Colegio Americano de Reumatología son: 1) Historia de dolor difuso con una duración de por lo menos 3 meses y 2) Dolor a la presión digital en 11 de 18 zonas del cuerpo denominados puntos sensibles, los cuales se señalan específicamente en la Figura 8 para la identificación y diagnóstico adecuado del trastorno (Björkegren *et al.*, 2012; Martin, Chandran, Zofragos, y Zlateva, 2009; De Melo *et al.*, 2011; estandarizado por Wolfe *et al.*, 1990).

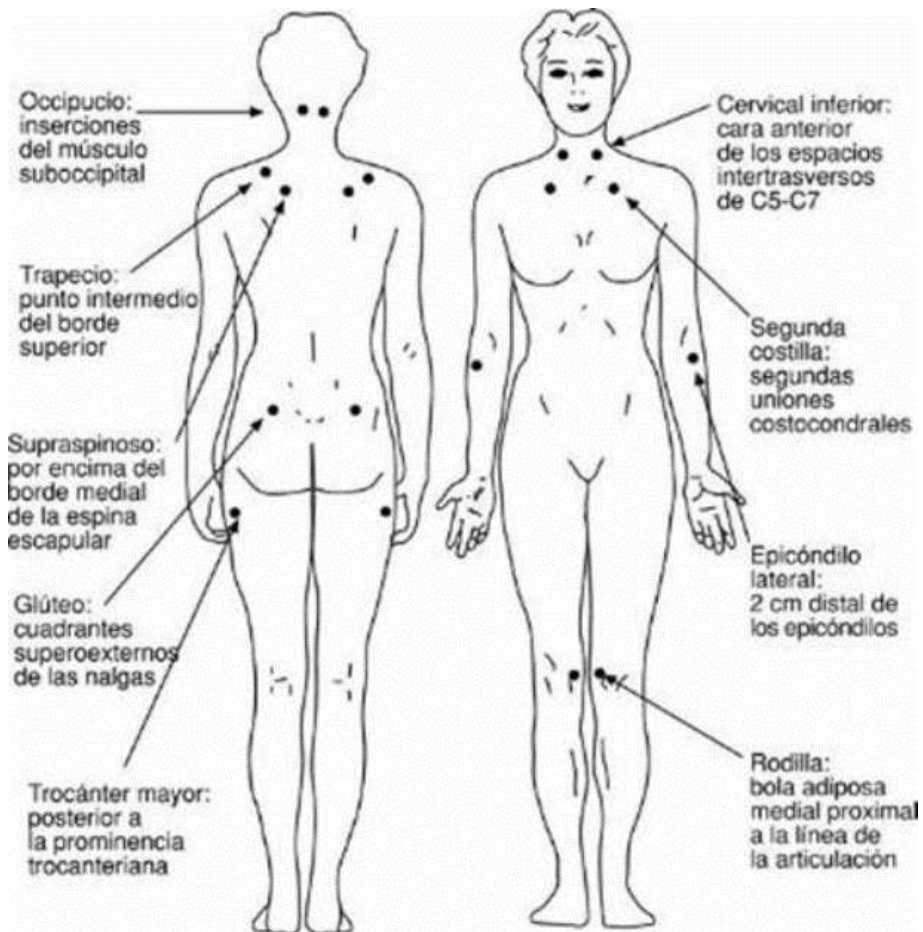


Figura 8. Ubicación general de los 18 puntos sensibles que cubren los criterios para identificar la fibromialgia. En la parte trasera superior dos puntos en el occipucio, continuando hacia la parte inferior con dos puntos en el trapecio, dos puntos en supraspinoso, dos puntos en los glúteos, y dos puntos en el trocánter mayor; en la parte frontal superior, dos puntos cervicales inferiores, dos en la segunda costilla, dos en el epicóndilo lateral y finalizando con dos puntos en las rodillas. Fuente: Calderon de la Fuente. (s.f). Recuperado de <http://www.proloterapia.com/proloterapia/fibromialgia.html>

3.2. Fisiopatología de la fibromialgia

Tanto la etiología como la fisiopatología de la fibromialgia son desconocidas, pero se han asociado diversas alteraciones neuroendocrinas, neurotransmisoras y neurosensoriales en su génesis (Pineda *et al.*, 2010). Estas alteraciones que involucran a la serotonina, sustancia P, hormona del crecimiento y cortisol, sugieren que la regulación del sistema autonómico y neuroendocrino son la base del síndrome (Para una revisión véase Jahan

et al., 2012). Existen otros factores que contribuyen a la patofisiología de la fibromialgia como las influencias ambientales tales como la exposición a estresores (Para una revisión véase Bradley, 2009).

Por otra parte, la activación de las vías inhibitorias del dolor involucran norepinefrina, serotonina y endorfinas que son capaces de modular la transmisión de dolor en la médula espinal. Se considera que el problema de la fibromialgia se relaciona con un aumento en la entrada sensorial, en vez de una sensibilización central, esto quiere decir que la transmisión de la entrada sensorial del cerebro es inhibida por la activación de fibras que descienden del tallo cerebral hacia el asta dorsal. Al mismo tiempo la fibromialgia ha sido asociada con la inhabilidad de suprimir el cortisol, mostrando así grandes cantidades de cortisol en su sangre, estos niveles altos están asociados fuertemente con el dolor y son más altos al despertar disminuyendo durante el día. (Para una revisión véase Bradley, 2009).

Se han realizado análisis del fluido cerebroespinal, demostrando que los niveles de la sustancia P se encuentran elevados tres veces más que los niveles normales, mientras que el factor de crecimiento nervioso esta cuatro veces más elevado, esto puede estar relacionado con el incremento en la percepción del dolor en los pacientes con fibromialgia (Para una revisión véase Sumpton y Moulin, 2008). En estos análisis también se reporta una asociación con la concentración de la hormona liberadora de corticotropina en el fluido cerebroespinal y los niveles de cortisol en la saliva (Para una revisión véase Becker y Schweinhardt, 2011).

La sustancia P es importante para la nocicepción espinal, causando la sensibilización de las neuronas del asta dorsal, el glutamato también juega un rol importante en la nocicepción en sus efectos de sensibilización y excitatorios; de igual forma la serotonina y noradrenalina son importantes para las vías inhibitorias del dolor endógeno apareciendo disminuidos en la sangre, indicando al mismo tiempo una disminución de los metabolitos del fluido cerebroespinal. Todas estas alteraciones pudieran explicar el incremento en la sensibilidad al dolor. En estos pacientes aumentan los niveles de sustancia P y de

glutamato, mientras que los niveles de dopamina se encuentran atenuados (Para una revisión véase Becker y Schweinhardt, 2011).

Se ha encontrado que un polimorfismo en un nucleótido sencillo en el gen transportador de serotonina puede contribuir a aumentar la sensibilidad al dolor en estos pacientes, este gen se ha encontrado más en pacientes con fibromialgia que en sujetos sanos, por lo que puede ser un factor de riesgo para esta enfermedad (Para una revisión véase Bradley, 2009).

También puede existir una relación entre las variantes del gen catecol-O-metiltransferasa (COMT) y el dolor. Este gen decodifica enzimas que metabolizan catecolaminas y tiene una severa influencia en fenotipos afectivo-cognitivos, incluyendo fenotipos de dolor, también han sido implicadas en la patogénesis de la migraña y la ansiedad, así como una variedad de enfermedades cardiovasculares. Los niveles de COMT son muy bajos o medianamente bajos en pacientes con fibromialgia a comparación de sujetos sanos (Para una revisión véase Bradley, 2009).

Imágenes cerebrales en el estudio de la fibromialgia sugieren una asociación con 1) un aumento de las respuestas cerebrales ante un estímulo de dolor, 2) cambios en la conectividad funcional del estado de reposo, 3) cambios en la morfología del cerebro en regiones implicadas en el procesamiento del dolor y 4) una alteración en la función de los neurotransmisores (Jensen *et al.*, 2012).

3.2.1. Actividad cerebral en pacientes con fibromialgia

Existe una disminución en la conectividad cerebral, interhemisférica e intrahemisférica en pacientes con fibromialgia. También la función del tálamo se encuentra alterada en pacientes con dolor crónico, ya que muestra una menor conectividad con la corteza orbitofrontal, esto es interesante ya que esta región cortical juega un rol muy importante en la modulación del dolor, ésta baja conectividad en los pacientes indica la incapacidad que tienen para inhibir el dolor (Jensen *et al.*, 2012).

Se ha descrito una hipervigilancia por parte de las personas con fibromialgia al detectar en las regiones occipitales un incremento de ondas gamma. Se localiza un máximo de oscilaciones gamma inducido por dolor localizado en la corteza somatosensorial primaria derecha. Lo cual ha llevado a sugerir que si las oscilaciones gamma son funcionalmente relevantes para la atención selectiva y el procesamiento de información visual, los cambios en las oscilaciones inducidos por el dolor podrían provocar cambios también en los procesos cognitivos. Sin embargo Tiemann *et al.* (2012) demostraron que los pacientes con fibromialgia reportan un aumento en la atención, pero no observaron diferencias significativas en comparación con los sujetos control en cuanto a tiempos de reacción al dolor y la reactividad de ondas gamma.

3.3. Estados de ánimo en pacientes con fibromialgia

La depresión se caracteriza por cambios en el sueño, apetito y psicomotricidad, disminución de la atención, concentración y capacidad para tomar decisiones, pérdida de la confianza en sí mismo, sentimientos de inferioridad o inutilidad y culpa (OMS, en Beltrán, Freyre y Hernández, 2012).

La prevalencia de depresión en pacientes con fibromialgia aumenta en comparación con personas sanas. La depresión en estos pacientes está asociada con disfunciones sexuales, desempeño bajo en terapia física y deficiencia de vitamina D (De Melo *et al.*, 2011).

En la fibromialgia hay una mala adaptación al stress lo que aumenta los síntomas (Para una revisión véase Jahan *et al.*, 2012). Entre los numerosos factores psicológicos que pueden afectar al dolor destacan los pensamientos y emociones que pueden influir directamente sobre las respuestas fisiológicas; así por ejemplo, los pensamientos estresantes pueden conducir al dolor en las partes del cuerpo que son vulnerables y los sentimientos de indefensión que pueden incrementar el dolor, o las interacciones con otras personas que pueden reforzarlo (Hofstadt y Quiles, 2001).

Los dos sistemas que regulan el estrés, como el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) y el sistema nervioso simpático están alterados en los pacientes con fibromialgia; para

ambos sistemas hay una hiperactividad en su función basal, aunque se ha mencionado que después de esta hiperactividad del eje HPA le sigue una respuesta hiporeactiva. Además, el estrés desarrolla el riesgo de fibromialgia, dependiendo de diferentes predisposiciones (Para una revisión véase Becker y Schweinhardt, 2011).

3.4. Dolor y otros factores

La transmisión dolorosa que procede de la piel, las articulaciones y el músculo, es conducida por el sistema espinotalámico anterolateral. Este sistema está constituido por axones mielinizados de segundas neuronas localizadas principalmente en las láminas I del asta dorsal y tras alcanzar la sustancia blanca del lado contrario se proyectan a los núcleos talámicos ventroposterolaterales (VPL) y en la parte medial del tálamo posterior, haciendo sinapsis con neuronas talámicas, y proyectando en la corteza somatosensorial. Las neuronas espinales que constituyen este sistema proyectan a: formación reticular de la médula espinal, bulbo raquídeo, protuberancia y cerebro medio; así como la sustancia gris periacueductal; hipotálamo y núcleos talámicos medial e intralaminar. Los impulsos nociceptivos transmitidos por este sistema provocan respuestas reflejas que afectan la ventilación, circulación y funciones endocrinas y producen los efectos emocionales y sensaciones desagradables asociadas a la percepción dolorosa (Del Pozo, 2006 en Gálvez, 2010).

La Teoría de Modulación Inhibitoria de Dolor Condicionado (ICPM), postula que una estimulación nociceptiva bloqueará otra estimulación nociceptiva que se encuentre en la misma superficie siempre y cuando se encuentre a una distancia considerablemente lejana, esto se debe a que intervienen vías inhibitorias serotoninérgicas, noradrenérgicas y opioidérgicas, provocando reducción del dolor; aunque ésta teoría se ve alterada dependiendo de los factores socio-demográficos y psicológicos. Algunos experimentos muestran que esta reacción es deficiente en pacientes con fibromialgia y que tienen menor tolerancia térmica y menor umbral de dolor térmico (Paul-Savoie *et al.*, 2012).

Según la revisión de Villanueva *et al.* (2004), conforme va incrementando el dolor, puede estar acompañado de otros síntomas como son:

—Rigidez matutina o tras reposo.

—Alteraciones del sueño: insomnio, sueño ligero, despertar frecuente, bruxismo y sueño no reparador.

—Fatiga: con una frecuencia de aparición entre 55-95% de la población que presenta fibromialgia. En general de aparición matutina, leve mejoría después para progresivamente ir aumentando a lo largo de la jornada.

—Cefalea tensional: aproximadamente en el 50% de los enfermos.

—Parestesias e inflamación subjetiva con frecuencia bilateral.

—Distrés psicológico: con elevada asociación a ansiedad, alteraciones del humor y cuadros distímicos. Pueden incluso presentar trastornos de pánico y cuadros de fobia simple

—Intestino irritable: dispepsia, flatulencia, náuseas, estreñimiento o diarrea, cuadro pseudo obstructivo, etc. Se presenta en un 30-60%.

—Síntomas genitourinarios, dismenorrea, síndrome premenstrual y vejiga irritable.

Las mujeres con fibromialgia presentan más síntomas premenstruales durante la fase lútea y ciclos irregulares; y la presencia de menopausia temprana en ellas aumenta los síntomas de ésta, sugiriendo una relación entre la reducción de hormonas sexuales y el aumento de dolor (Martínez-Jahuand *et al.*, 2013).

3.5. Tratamiento de la fibromialgia

El tratamiento para la fibromialgia se basa principalmente en la farmacología, para mantener el dolor controlado, frecuentemente se emplea el analgésico paracetamol, pero también se utilizan fármacos antidepresivos, anticonvulsivos, agonistas de la dopamina y hormona del crecimiento. Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores en la recaptura selectiva de serotonina reducen moderadamente los síntomas, aunque la dosis debe ir aumentando, por ejemplo la duloxetina, que es un inhibidor en la recaptura de serotonina y norepinefrina ha resultado ser muy efectiva (Para una revisión véase Jahan *et al.*, 2012).

Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos en la recaptura de serotonina son relativamente efectivos para el tratamiento de los síntomas de la fibromialgia que presentan algunos pacientes en dolor, sueño y fatiga. Estos medicamentos tienen un

efecto diferente en el estado de ánimo de cada persona. Mientras que los antagonistas del receptor de serotonina son muy efectivos en pacientes de fibromialgia con dolor primario pero no en pacientes de fibromialgia con depresión (Para una revisión véase Becker y Schweinhardt, 2011).

La carbamazepina, actúa disminuyendo la conductancia de sodio y potasio, suprimiendo la actividad periférica ectópica espontánea, teniendo como resultado un efecto analgésico. El clonazepam es un agonista del GABA con propiedades analgésicas en la médula espinal y en el tronco cerebral. Por otro lado algunos antidepresivos como la amitriptilina e imipramina actúan como sedantes. Con la amitriptilina se bloquean los receptores adrenérgicos, al igual que tiene efecto antimuscarínico y anticolinérgico; mientras que la imipramina inhibe la recaptación de la noradrenalina y antagoniza el receptor NMDA (Pérez *et al.*, 2013). En la siguiente figura se muestra lo que ocurre con los neurotransmisores en la fibromialgia y cuál es la acción de los medicamentos.

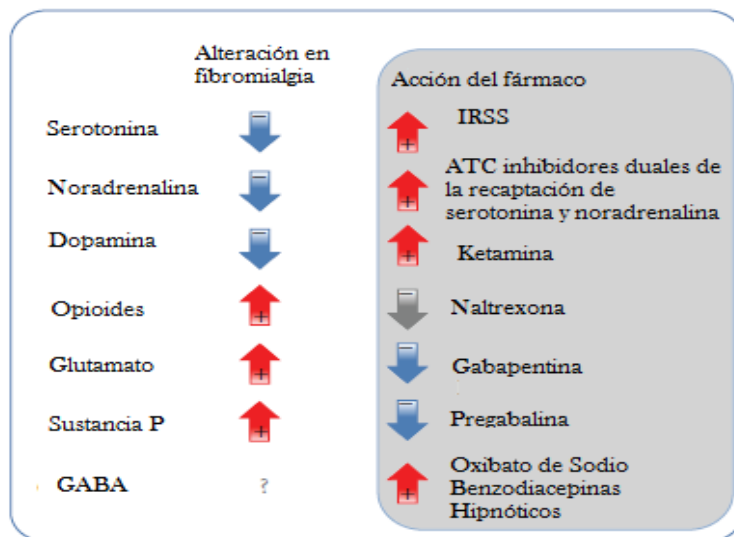


Figura 9. Alteraciones en los sistemas de transmisores encontrados en pacientes con fibromialgia en términos de incremento o decremento de la actividad y la acción de fármacos usados en fibromialgia en estos sistemas transmisores en términos de incremento o decremento de la actividad. Las flechas azules muestran la disminución de actividad del transmisor, mientras que las flechas rojas muestran el aumento del transmisor. * El efecto positivo del antagonista opioide Naltrexona es mediado más por el eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal que por el sistema opioide. ?= Se desconoce la actividad precisa de GABA en la fibromialgia. Fuente: Becker y Schweinhardt. (2011).

El tratamiento de la fibromialgia puede ser abordado desde una perspectiva multidimensional, desde el abordaje psicofisiológico destacan tres aportaciones fundamentales: a) desde el área fisiológica; b) desde el condicionamiento operante y c) desde la perspectiva cognitivo conductual (Hofstadt y Quiles, 2001).

La primera aproximación se dirige a romper el circuito dolor-tensión-dolor y reemplazarlo por una reacción incompatible con la situación de tensión mediante técnicas de autocontrol fisiológico. Desde el enfoque del condicionamiento operante se pretenden modificar las consecuencias positivas que obtiene el paciente con la conducta de dolor (como la atención de sus familiares) y resolver los problemas derivados del exceso de incapacidad y las expresiones de sufrimiento del sujeto. Por último, la aproximación cognitivo-conductual considera la forma en que los pacientes construyen su mundo y atribuyen significado a sus eventos. Estos procedimientos dependen del tipo de personalidad de los individuos, ya que puede que a algunos les funcione mejor el enfoque psicofisiológico, o puede que con algunos otros les sea más funcional tener una terapia complementaria de las tres, y que al finalizar el tratamiento puedan tener un mejor autocontrol del dolor y conllevar su vida más tranquila (Hofstadt y Quiles, 2001).

4. Sueño y Fibromialgia

Los pacientes con fibromialgia reportan fragmentación del sueño, despertares tempranos, sueño no restaurador, fatiga e insomnio; y se presentan tres veces más microdespertares por hora que en sujetos normales. De acuerdo con algunos autores (Para una revisión véase Bradley, 2009; Pineda *et al.*, 2010), las características de su sueño son decremento en el tiempo total de sueño, largos periodos de vigilia nocturna, alto número de activaciones, reducciones en la cantidad de sueño delta y MOR, incremento del ritmo alfa y aumento de latencia de sueño

Los problemas de sueño se encuentran entre el primero y el cuarto síntoma más común que predomina en la fibromialgia, en consecuencia dentro de sus reportes verbales los pacientes enlistan: insuficiente cantidad de sueño por la noche, dificultad para iniciar a dormir, ganas de quedarse en cama todo el día, conducta letárgica y múltiples despertares en la noche (Kleinman *et al.*, 2014).

4.1. Disminución de la calidad del sueño

La reducción de sueño delta y presencia de ondas alfa provoca que las personas se sientan cansadas, los músculos queden con dolor exacerbado y disminuya la capacidad para combatir las infecciones (Pineda *et al.*, 2010; para una revisión véase Sumpton y Moulin, 2008).

También se reporta una disminución en el espectro de potencia absoluta, lo que implica que algunos aspectos de los mecanismos tálamo-corticales pudiesen estar alterados (Pineda *et al.*, 2010).

El sueño no reparador está presente en 76-90% de las personas con fibromialgia. En la fibromialgia hay evidencias de latencias prolongadas de sueño, baja eficiencia del sueño y un incremento de la fase 1. También presentan una reducción en sueño delta y en los porcentajes de sueño MOR, un incremento de despertares y de movimientos de piernas. En particular, un número de reportes describen la presencia de actividad alfa

electroencefalográfico durante el sueño MOR (Roizenblatt, Moldofsky, Benedito-Silva y Tufik, 2001).

Estos pacientes también son caracterizados por la presencia del patrón de alfa fásico en el sueño, el cual está asociado con una larga duración de síntomas de dolor y sueño superficial. Esto ha sido reportado anteriormente con el nombre de interferencia de sueño alfa-delta, resultando un sueño no reparador, fatiga durante el día, dolor musculoesquelético y cambios en el humor. A pesar de ello no se puede establecer una relación causa-efecto entre el dolor y el sueño, esto depende de la disminución de sueño delta y también de la intrusión de alfa en esta fase (Roizenblatt *et al.*, 2001).

La intrusión de ondas alfa durante sueño delta está asociado con una reducción en la producción de la hormona del crecimiento, lo cual es necesario para reparar microtraumas en el músculo. De la misma forma los pacientes con fibromialgia tienen una menor variabilidad de la frecuencia cardiaca, ya que presentan una dificultad para mantener los niveles de presión de la sangre (Para una revisión véase Bradley, 2009).

Martínez-Lavin *et al.* reportaron en 1998 que en el trastorno de fibromialgia, la frecuencia cardiaca no cambia durante las fases profundas de sueño lento y MOR permaneciendo en cifras parecidas a las de la vigilia, y esto era lo que provocaba que el sueño fuera poco reparador (Para una revisión véase Paniagua, 2005).

Affleck *et al.* en 1996, valoraron la calidad subjetiva del sueño, la intensidad del dolor y la atención al proceso doloroso en cincuenta pacientes con fibromialgia, encontrando que los pacientes con peor calidad del sueño aumentaban significativamente sus puntuaciones de dolor (en Máñez, Fenollosa, Martínez-Azucena, y Salazar, 2005). Esto también se ve reflejado en la Teoría de Modulación Inhibitoria de Dolor Condicionado ya que interrupciones en su sueño por 7 días seguidos causan deterioro de la inhibición de dolor endógeno, pero estas variaciones están más relacionadas con la eficiencia de sueño y el uso de los medicamentos sedativos (Smith, Edwards, McCann y Haythornthwaite, 2007 en Paul-Savoie *et al.*, 2012).

Los pacientes que presentan el trastorno de fibromialgia, reportan el trastorno como un ciclo de incremento de dolor y sueño empobrecido donde “el dolor provoca una mala noche y una mala noche provoca dolor al día siguiente” (Martin *et al.*, 2009).

Los síntomas de depresión y trastornos del sueño son alteraciones comunes en procesos con dolor crónico. Estas interacciones entre dolor y sueño son complejas y difíciles de estimar, sin embargo existen modelos experimentales en sujetos sanos, de estimulación dolorosa y privación selectiva del periodo de sueño lento profundo, que reportan disminución de funciones cognitivas, disminución del umbral de percepción de la nocicepción cutánea, estos datos permiten inferir que existe una interacción entre dolor y arquitectura del sueño y en pacientes con fibromialgia lo que daría una explicación a sus problemas del dormir (Máñez *et al.*, 2005).

Las alteraciones existentes en la fibromialgia en serotonina, noradrenalina y sustancia P están implicados en las alteraciones de sueño y estados de ánimo en los pacientes como se mencionaba previamente. La serotonina y noradrenalina está estrechamente asociado con ritmos circadianos y los niveles bajos de esta se asocian con depresión mayor; y los incrementos de sustancia P intracerebral se asocian con niveles altos de ansiedad (Para una revisión véase Becker y Schweinhardt, 2011; Paul-Savoie *et al.*, 2012).

En estudios de Jensen *et al.* (2009), donde mencionan la relación de la materia gris del periacueducto para la estructura de la Teoría de Modulación Inhibitoria de Dolor Condicionado y la modulación del sueño, encontraron en fMRI que existe una desactivación en la corteza cingular rostral anterior y en el tronco cerebral en pacientes con fibromialgia, sugiriendo que las estructuras del tronco cerebral, relacionadas con sueño e inhibición del dolor son disfuncionales en ellos.

4.2. Tratamiento

Son diversos los tratamientos que llevan estos pacientes debido a su desconocida etiología. El principal tratamiento utilizado es el farmacológico, enfocado directamente al dolor, pero no al sueño (proponiendo que los efectos negativos sobre la calidad del sueño deberán tratarse mediante una dosis analgésicas por la noche) (Para una revisión véase

Villanueva *et al.*, 2004), lo cual dependiendo de la dosis y del fármaco también repercute de forma secundaria en la arquitectura del sueño, los más utilizados en estos pacientes son los antidepresivos tricíclicos, los cuales suprimen el sueño MOR e incrementan la actividad motora durante el sueño; también es el caso de las benzodiazepinas que son utilizados para tratar el insomnio, ya que al promover las señales GABA incrementan así el tiempo total de sueño, pero suprimen el sueño de ondas lentas. Es por esto que fueron introducidos como hipnóticos, tranquilizantes y sedantes (Kryger, Roth y Dement, 2011). El uso prolongado de benzodiazepinas genera una disminución de la latencia de sueño al inicio de la noche, así como a lo largo de la noche después de presentar despertares; mientras que su abstinencia produce un incremento en el sueño de ondas lentas (Kryger, Roth y Dement, 2011) y es por algunas de estas razones que a veces no son la solución satisfactoria o buscada para su sintomatología, como es el caso de los ansiolíticos que degeneran la calidad de sueño en estos pacientes (Paul-Savoie *et al.*, 2012).

Existen otras alternativas como la relajación que puede contribuir a mejorar las frecuentes alteraciones del sueño que padecen los sujetos con dolor crónico (Hofstadt y Quiles, 2001).

JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de la fibromialgia llega a ser del 2 al 3% de la población mundial (Björkegren, Wallander, Johansson y Svärdsudd, 2009; para una revisión véase Villanueva *et al.*, 2004), por lo menos de los casos conocidos y diagnosticados, en los cuales su diagnóstico está principalmente dirigido al dolor. Actualmente se sabe que existe una relación estrecha entre el dolor y el sueño en el trastorno de fibromialgia que afecta gravemente la calidad de vida de estos pacientes. Sin embargo son escasas las investigaciones que abordan ambos aspectos, por lo cual en esta tesis se destaca la importancia del estudio del sueño, analizando las alteraciones que pueden estar ligadas al malestar diurno que presentan regularmente estos pacientes.

Los pacientes con fibromialgia presentan diferentes alteraciones que deterioran su calidad de vida como la presencia de cambios de su estado de ánimo que pueden alcanzar niveles graves de ansiedad o depresión.

Por lo anterior se considera importante, evaluar además de las alteraciones del sueño inducidas por los síntomas de la fibromialgia, los estados de ánimo de las pacientes en estudio y analizar posibles interacciones entre tales factores.

OBJETIVOS

Generales

Identificar los cambios en la arquitectura del sueño y en el estado de ánimo en los pacientes con fibromialgia.

Específicos

1. Describir las características cualitativas de la arquitectura de sueño de ambos grupos.
2. Describir las características cuantitativas de las fases de sueño.
 - 2.1. Analizar la latencia de sueño.
 - 2.2. Analizar la latencia a sueño MOR.
 - 2.3. Medir los despertares del sueño.
3. Comparar la eficiencia de sueño entre ambos grupos.
4. Evaluar los niveles de depresión y ansiedad entre ambos grupos.

HIPÓTESIS

Conceptual

La fibromialgia cambia la arquitectura del sueño, como la eficiencia de sueño, la duración de las diferentes fases de sueño, la latencia de sueño y el número de despertares; así como se ve afectado su estado de ánimo.

De Trabajo

1. Se encontrarán diferencias en la arquitectura de sueño entre ambos grupos.
2. Se encontrarán variaciones en la cantidad de sueño de las diferentes fases de sueño de los pacientes.
 - 2.1. Habrá un aumento en la latencia de la fase I de sueño de los pacientes.
 - 2.2. Habrá un aumento en la latencia de sueño MOR en los pacientes.
 - 2.3. Se encontrarán una mayor cantidad de despertares entre los cambios de fase del grupo de pacientes.
3. Habrá una disminución en el índice de la eficiencia de sueño de los pacientes contra el grupo control.
4. Se encontrarán diferencias en los niveles de depresión y ansiedad de los pacientes, debido a la mala calidad de sueño.

MATERIALES Y MÉTODO

Participantes

El estudio se llevó a cabo en 10 pacientes mujeres diagnosticadas con trastorno de fibromialgia dentro de un rango de 20-59 años de edad, y 10 controles mujeres pareadas por edad, todas las participantes asistieron de manera voluntaria y se les presentó una carta de consentimiento que firmaron, las participantes se presentaron durante la fase folicular de su ciclo menstrual, o bien durante los días 5-10 del tratamiento hormonal las mujeres en etapa de menopausia.

En la Figura 10 se describe la edad de las participantes así como el tiempo de diagnóstico de fibromialgia detectado y su correspondiente porcentaje del tiempo. En la Tabla 1 se indica el tipo de medicamento que consume cada paciente, mientras que en la Figura 11 se observa el porcentaje de pacientes que está bajo prescripción de cada medicamento y la combinación con otros medicamentos.

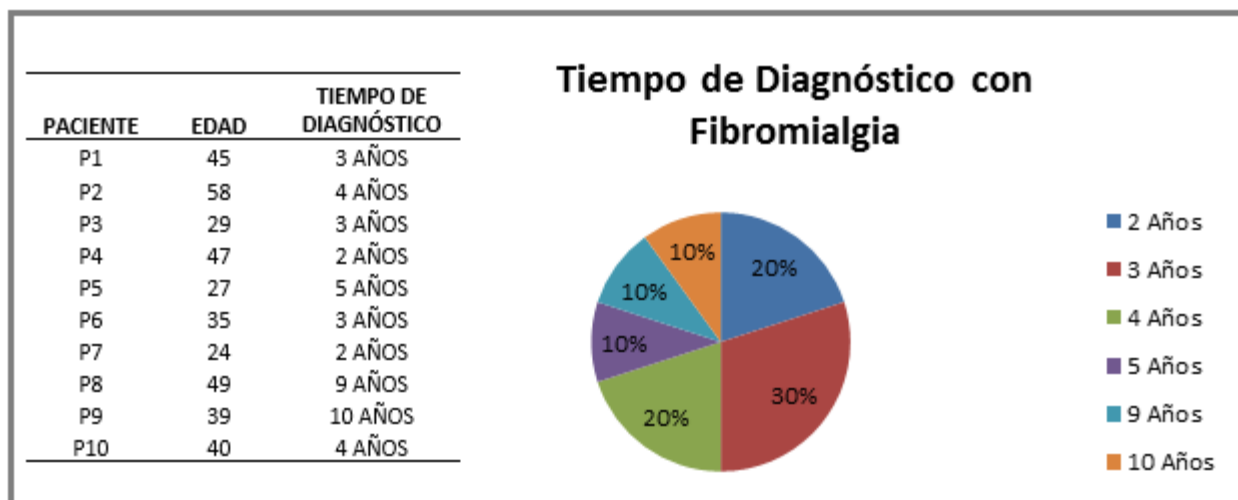


Figura 10. Tabla con edad de cada paciente con fibromialgia y el tiempo de diagnóstico de cada una y gráfica de pastel que muestra el porcentaje de pacientes con su respectivo tiempo de diagnóstico del trastorno.

Tabla 1. Fármacos administrados a las pacientes.

Fármaco	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
ATC	*					*			*	
IRSS		*								
BDZ		*				*		*		
AINE		*	*	*	*	*	*			*
IECA		*								
ANTICONV			*	*		*				
AHT									*	
MELATONINA									*	

ATC= Antidepresivo Tricíclico, IRSS= Inhibidor de Recaptura de Serotonina, BDZ= Benzodiacepina, AINE= Antiinflamatorio No Esteroideo, IECA= Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina, ANTICONV= Anticonvulsivo, AHT= Antihistamínico.

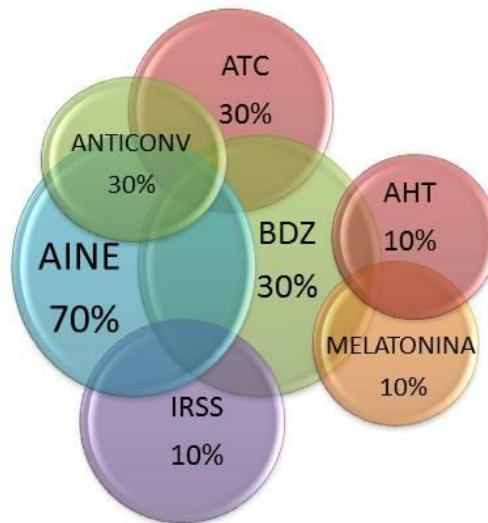


Figura 11. La imagen muestra el porcentaje de las participantes que consumen cada medicamento y las combinaciones que llevan a cabo con otros medicamentos. AHT= Antihistamínico, AINE= Antiinflamatorio No Esteroideo, ANTICONV= Anticonvulsivo, ATC= Antidepresivo Tricíclico, BDZ= Benzodiacepina, IRSS= Inhibidor de Recaptación de Serotonina.

Criterios de inclusión de participantes con fibromialgia:

- Diagnóstico de fibromialgia por médico reumatólogo.
- Índice de Masa Corporal (IMC) normal = 18.5-25.

Criterios de inclusión de participantes controles:

- Sanos de acuerdo al reporte.
- Índice de Masa Corporal (IMC) normal = 18.5-25.

Criterios de exclusión de participantes con fibromialgia:

-Presencia de otra enfermedad crónica.

Criterios de exclusión de participantes controles:

-Estar bajo tratamiento farmacológico.

-Presencia de algún trastorno del dormir o alguna enfermedad que interfiera con el sueño.

Instrumentos

- Inventario de Ansiedad de Beck: Consiste en 21 reactivos que señalan diferentes síntomas físicos y cognitivos de ansiedad, el paciente los califica de acuerdo a una escala tipo Likert con valencias de 1 “poco o nada” a 4 “severamente”, según haya experimentado cada uno de ellos. La suma de las respuestas indica el nivel de ansiedad; “normal”, “leve”, “moderada”, “severa” (Estandarizado para población mexicana por Robles, Varela, Jurado y Páez, 2001).
- Inventario de Depresión de Beck: Consta de 21 grupos de cuatro oraciones, las cuales están numeradas del 0 al 4, el orden indica niveles de apreciaciones cognitivas respecto a la depresión. Las puntuaciones obtenidas por el paciente indican su nivel de depresión. La suma de las respuestas indica el nivel de depresión; “normal”, “leve”, “moderada”, “severa” (Estandarizado para población mexicana por Jurado, Villegas, Méndez, Rodríguez, Loperena y Varela, 1998).

Materiales

- Carta de consentimiento del participante.
- Habitación con cama incluida para el participante.
- Equipo de polisomnografía Easy EEG 2.1 de Cadwell Laboratories, Inc.
- Paquete estadístico SPSS 17.
- Protocolo de polisomnografía que consiste en:
 - ❖ 19 electrodos para registrar la actividad cerebral.
 - ❖ Un electrodo de tierra.

- ❖ Dos electrodos colocados sobre el hueso mastoideo, uno en el derecho y el otro en el izquierdo, para que sirvan como referencias y que sea un registro monopolar.
 - ❖ Dos electrodos en el canto externo del ojo izquierdo y derecho para el registro de movimiento ocular.
 - ❖ Dos electrodos en el mentón para el registro electromiográfico.
 - ❖ Un electrodo con su referencia para el registro de electrocardiograma.
 - ❖ Dos electrodos y dos referencias para el registro de movimiento de piernas.
 - ❖ Un termistor en la entrada de las fosas nasales para el flujo de respiración.
 - ❖ Una banda elástica para el registro de eventos respiratorios en tórax y otra para los eventos respiratorios en abdomen.
 - ❖ Un oxímetro colocado en el dedo índice de la mano izquierda para el registro del porcentaje de oxígeno circulante.
- Material de primeros auxilios complementario.

Procedimiento

El procedimiento se llevó a cabo en tres partes: en la primera se realizó la selección por medio de participación voluntaria buscando en redes sociales y hospitales, solicitando copia del diagnóstico del reumatólogo. En la segunda parte del proyecto se les presentó a las participantes la carta de consentimiento donde se le informó cuales eran las características de la investigación y de qué manera se llevaría a cabo; en la tercera se realizó el registro polisomnográfico dividido en dos noches [noche de línea base (habitación) y segunda noche de registro que se evaluó].

Se registraron las dos noches con un equipo Easy EEG 2.1 de Cadwell Laboratories, Inc.; la primera noche de línea base, cuyos datos no se tomaron en cuenta para la cuantificación, sirvió para que la persona se familiarizara con la habitación de registro y bajo las situaciones en las que se encuentra, al igual que descartar algún otro trastorno que pudiera tener la persona; y la segunda noche de registro, cuyos datos fueron contemplados para el análisis estadístico.

En la noche de habituación, se aplicaron a la participante los cuestionarios de Beck indicados para valorar su estado de ánimo, una vez contestados se tomaron las medidas craneales para colocar los electrodos cerebrales de acuerdo a las siguientes derivaciones F3-A2, F4-A1, C3-A2, C4-A1, O1-A2, y O2-A1, siguiendo el sistema 10-20 internacional (Figura 12), al igual que las referencias en mastoides y la tierra para cerrar el circuito.

Para la colocación de los electrodos, el cuero cabelludo se limpió con una torunda con acetona y con un hisopo con crema abrasiva para eliminar restos de grasa que pudiera afectar la conductividad de la actividad cerebral. Enseguida se colocó el electrodo con pasta conductora y se adhirió con una gasa previamente cortada impregnada con colodión, para evitar el desprendimiento del electrodo durante la noche.

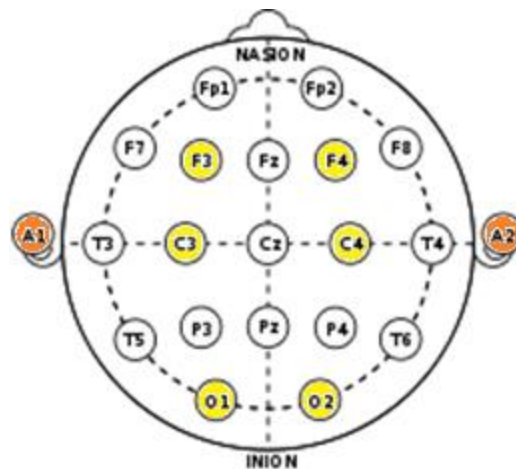


Figura 12. Sistema 10-20 de aplicación de electrodos.

Enseguida se prosiguió a colocar los electrodos para registrar la actividad ocular, cardiaca y de las piernas, al igual que los termistores para el registro de la respiración sujetados con cinta autoadhesiva hipoalergénica. A continuación se muestra en la Figura 13 la colocación de los electrodos musculares, oculares, termistor de respiración, oxímetro y las bandas elásticas para los eventos respiratorios.

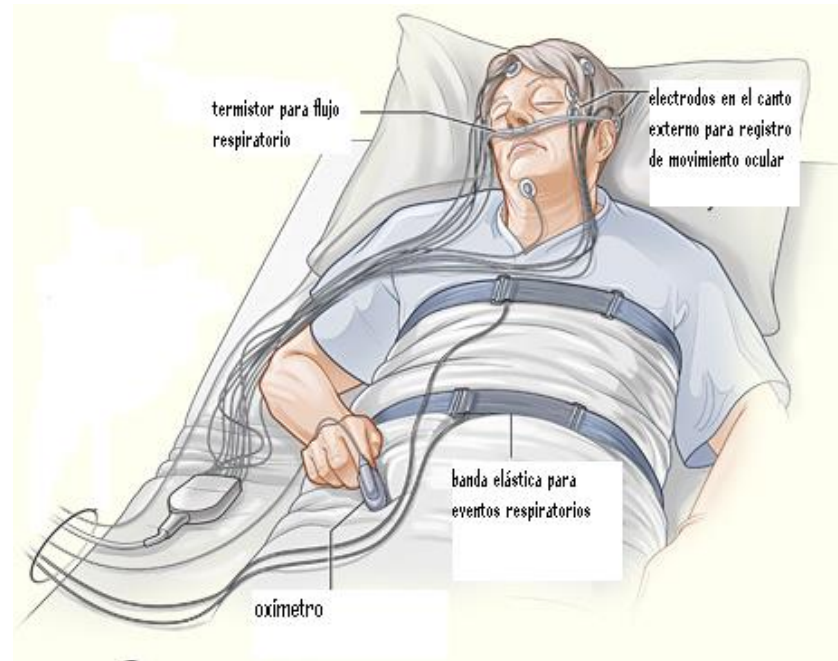


Figura 13. Ejemplo de colocación de electrodos para polisomnografía. (2012). Recuperada de <http://redpacientes.com/social/posts/view/30451/84>

En la Figura 14 se muestra la imagen de una participante control con los electrodos ya colocados.



Figura 14. En la imagen de la participante se muestran los electrodos oculares, musculares, termistor de respiración, cardiacos y el electrodo de tierra (Autorizado por la participante).

Para la segunda noche de registro se tomaron las medidas craneales para instrumentar los electrodos cerebrales de acuerdo a las siguientes derivaciones: FP1-A2, FP2-A1, F3-A2, F4-A1, FZ-A1, F7-A2, F8-A1, C3-A2, C4-A1, CZ-A1, T3-A2, T4-A1, T5-A2, T6-A1, P3-A2, P4-A1, PZ-A1, O1-A2, y O2-A1 (sistema 10-20 internacional), al igual que las referencias en mastoides y la tierra para cerrar el circuito. Además de estos, durante la segunda noche, se instrumentaron también el oxímetro, electrodos para movimientos oculares, electrodos para el movimiento muscular y una banda torácica para los eventos respiratorios.

Los filtros del equipo de registro se seleccionaron con una sensibilidad de $7\mu\text{V}$ y calibrados en 0.16Hz-0.35Hz en el electroencefalograma y en el electrooculograma; de 5Hz- 70Hz en electromiograma; y de 0.16Hz-15Hz en el filtro de respiración. Durante la segunda noche, se hizo el registro de la misma forma durante 8 horas a partir de que se le dio las “buenas noches” al participante y se le apagan las luces.

Análisis Estadístico

En un diseño de estudio de casos y controles, se presentó como variable independiente la presencia del trastorno de fibromialgia, y la variable dependiente a analizar fue la arquitectura del sueño que incluía: los índices de eficiencia de sueño (la cual resulta de dividir el tiempo total de sueño entre el tiempo total del registro), la duración y el porcentaje ocupado por cada fase en relación con el sueño total, la latencia de sueño, los despertares a lo largo del sueño, de acuerdo con los criterios de la Academia Americana de Medicina del Sueño, que considera que un despertar debe presentar actividad alfa y a veces aumento en la actividad muscular de 3-15 segundos (Kryger, Roth y Dement, 2011).

También se tomaron como variables dependientes los resultados obtenidos en las pruebas de estado de ánimo de Beck (depresión y ansiedad) para su análisis.

Para el análisis estadístico se aplicó una prueba no paramétrica U de Mann-Whitney comparando las sumas de rangos de 2 muestras independientes con el paquete estadístico SPSS 17, ya que los datos no están distribuidos normalmente con el fin de determinar si las diferencias eran significativas entre los grupos.

RESULTADOS

Arquitectura del Sueño

Con la finalidad de realizar un análisis global, se compararon los hipnogramas personales de cada paciente y cada control, en los cuales, en la inspección visual (descripción cualitativa) se observaron características particulares para cada uno, se muestra que los pacientes presentan sueño fragmentado, así como un incremento (cualitativo) de la cantidad de fase MOR comparándolo con la de los controles, y no presentan la misma actividad eléctrica, ya que en el caso de los pacientes se encuentra interrumpida por múltiples microdespertares, como se muestra en la Figura 15.

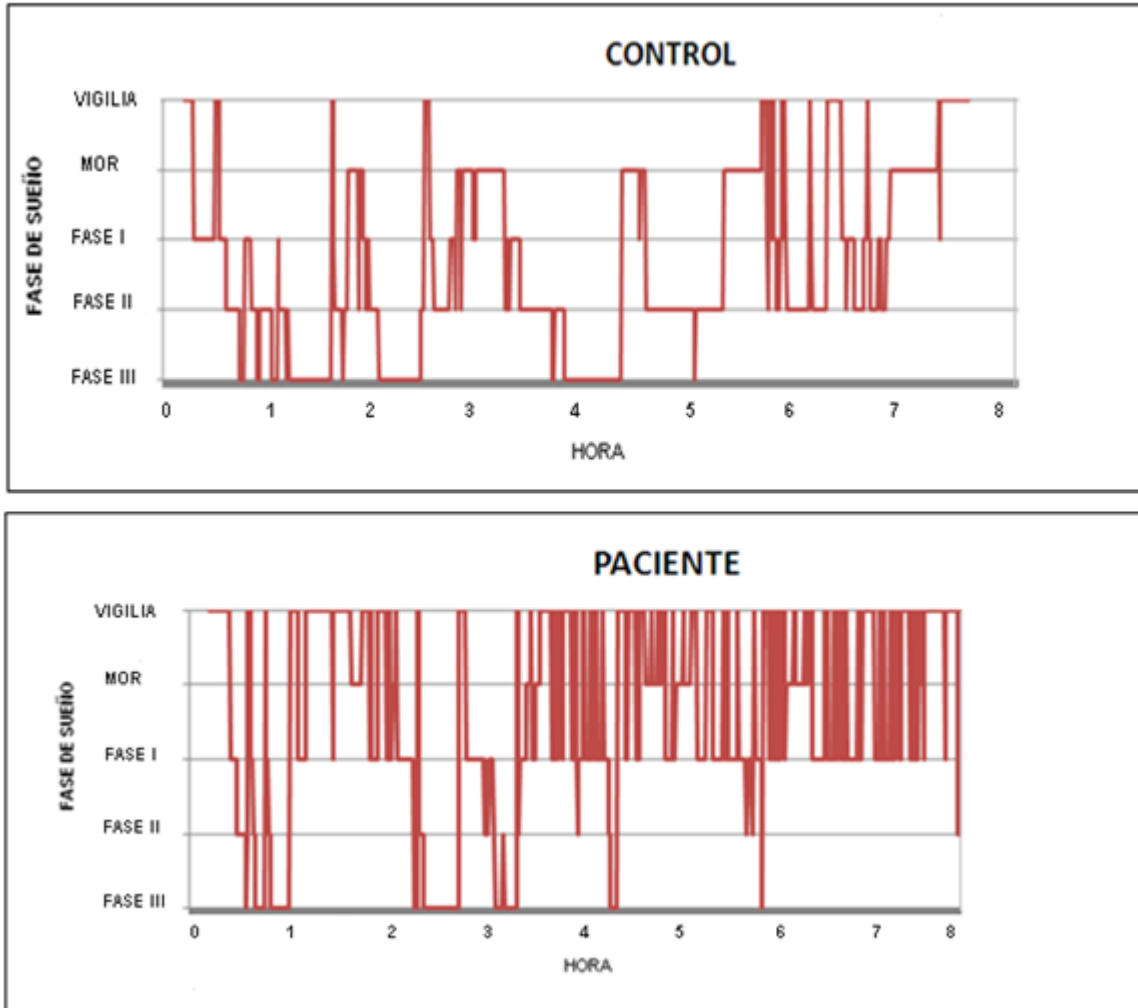


Figura 15. Hipnogramas que muestran la organización temporal de las fases de vigilia, fase I, II, III y MOR en un sujeto control y un paciente con fibromialgia. Nótese en incremento en el número de despertares en el sujeto con fibromialgia, en comparación con sujeto control.

De esta forma se observan diferencias en los patrones de sueño entre ambos hipnogramas, con un constante cambio de fases profundas del sueño a fase I o incluso vigilia, así como a partir de la segunda mitad de la noche hay un incremento de despertares en el hipnograma de la paciente en comparación con el ejemplo del control.

Latencia de Sueño

Una vez mostrados los resultados cualitativos de los hipnogramas, se llevó a cabo el análisis cuantitativo comenzando por la latencia al sueño, es decir, los minutos que tardaba cada participante en iniciar su sueño. Éste análisis se hizo con U de Mann-Whitney, obteniendo así una U de 26.5 con $p= 0.074$ (\bar{x} de paciente= 19.2 ± 18.32 ; \bar{x} de control= 7.25 ± 3.04). En la Figura 16 se observa una tendencia a la diferencia entre los grupos, con mayores valores resaltando gran variabilidad en el grupo de los pacientes.

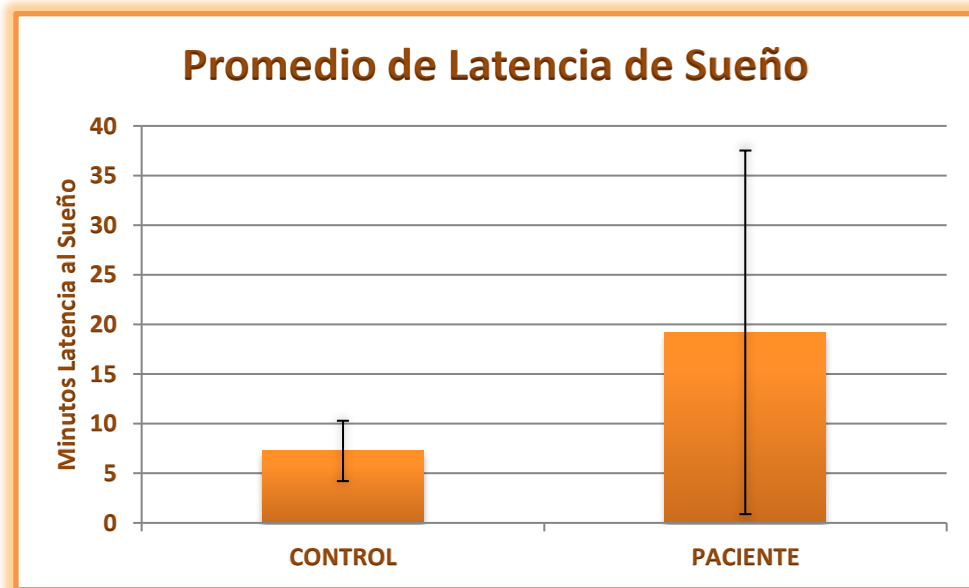


Figura 16. Se muestra el promedio de los minutos de la latencia al sueño que presentan los controles en contraste con los pacientes. Los valores representan la media \pm desviación estándar.

Latencia de Sueño MOR

Realizando un análisis de U de Mann-Whitney para la latencia de sueño MOR, se encontró una tendencia a la diferencia con una U de 24.50 y una $p= 0.052$, teniendo así el grupo control con una $\bar{x}= 105.60\pm 30.18$ y al grupo de pacientes con una $\bar{x}= 133.20\pm 42.57$. Lo cual se puede apreciar en la siguiente figura.

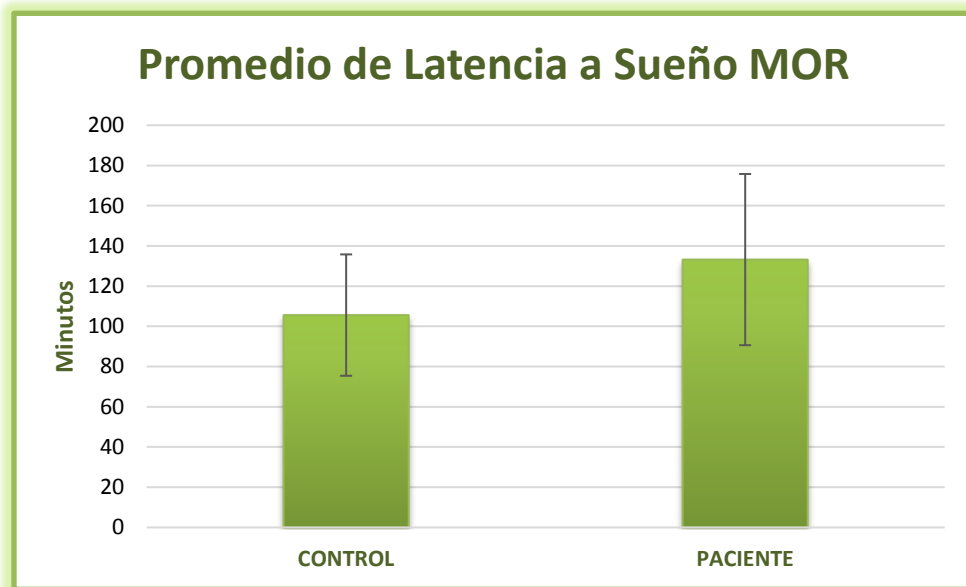


Figura 17. Se muestra el promedio de los minutos de la latencia al sueño MOR que presentan los controles en contraste con los pacientes. Los valores representan la media \pm desviación estándar.

Fases de Sueño NMOR (N1 + N2 + N3)

Al llevar a cabo el análisis con U de Mann-Whitney, no se observaron diferencias significativas en la duración de las fases de sueño NMOR. De acuerdo al promedio del porcentaje de la Fase de sueño I con una U de Mann-Whitney para la comparación de grupo *paciente* ($\bar{x}= 19.93\pm 10$) contra grupo *control* ($\bar{x}= 20.39\pm 8.48$) se obtuvo una U de 35 con $p= 0.257$.

En el análisis de la Fase II de Sueño entre grupos (\bar{x} de paciente= 47.48 ± 19.16 ; \bar{x} de control= 47.88 ± 5.94) se obtuvo en este caso una U de 45 con $p= 0.701$.

Por último se realizó el análisis de la Fase III de Sueño, en la cual al comparar ambos grupos (\bar{x} de paciente= 12.58 ± 6.67 ; \bar{x} de control= 15.4 ± 5.9) con una U de Mann-Whitney se tuvo como resultado 36 y una $p= 0.290$.

En estas fases de sueño se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas en estas comparaciones, debido al amplio rango de variabilidad que existe en los grupos. Mientras que en el análisis del número de veces que entraron a las fases de NMOR se obtuvieron los siguientes resultados con U de Mann-Whitney: en Fase I se obtuvo una U de 16.50 con una $p= 0.009$ (\bar{x} de control= 13.6 ± 2.71 ; \bar{x} de paciente= 17.2 ± 3.22), en Fase II una U de 17 con una $p= 0.011$ (\bar{x} de control= 9.7 ± 2.05 ; \bar{x} de paciente= 12.4 ± 1.95), y en Fase III una U de 47.50 con una $p= 0.853$ (\bar{x} de control= 4.5 ± 1.58 ; \bar{x} de paciente= 5.2 ± 4.1). Lo anterior se ve reflejado en la Figura 18 la Fase I, en la Figura 19 la Fase II y en la Figura 20 la Fase III.

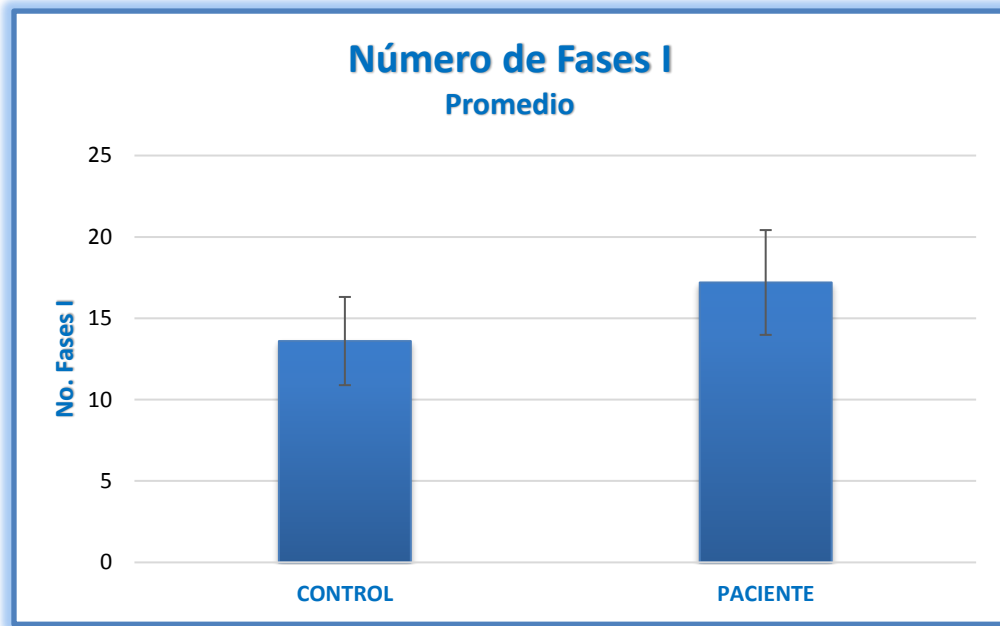


Figura 18. Se muestra el promedio de veces que los grupos entraron a Fase I. Los valores representan la media \pm desviación estándar.

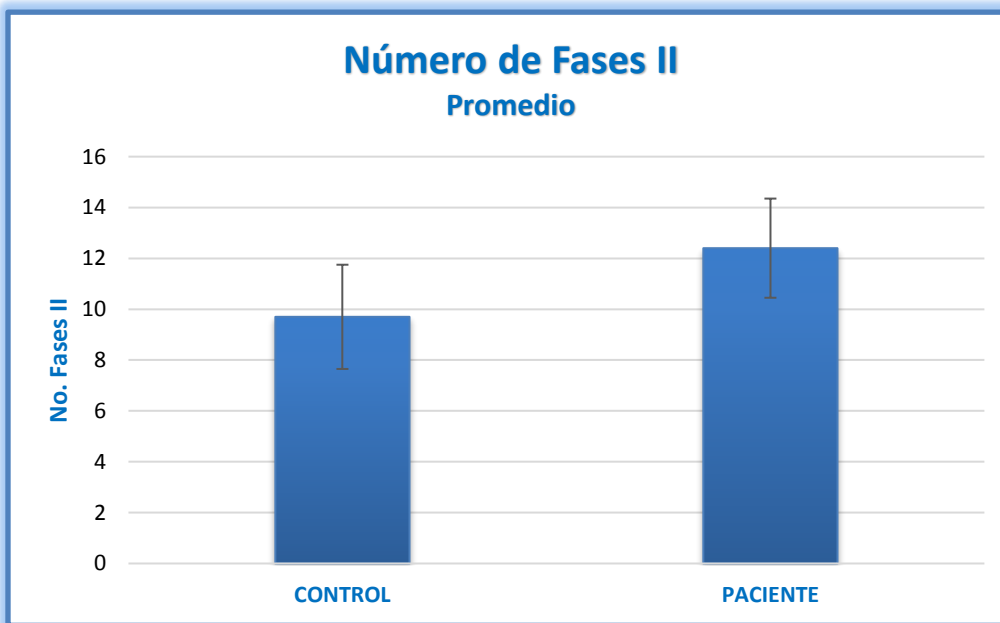


Figura 19. Se muestra el promedio de veces que los grupos entraron a Fase II. Los valores representan la media \pm desviación estándar.

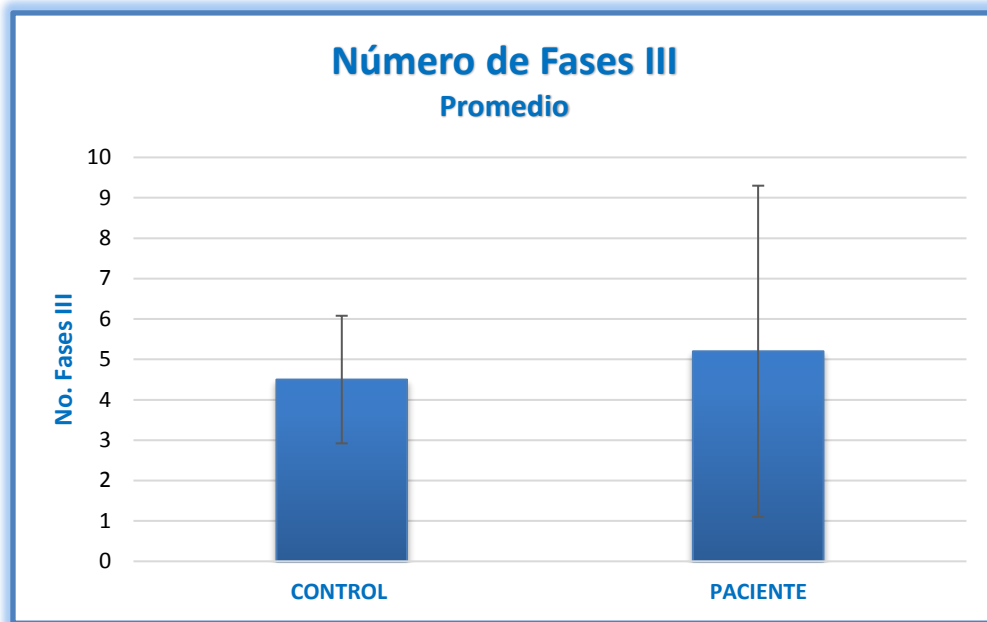


Figura 20. Se muestra el promedio de veces que los grupos entraron a Fase III. Los valores representan la media \pm desviación estándar.

Sueño NMOR

En las etapas NMOR y MOR de los pacientes contra los controles, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el promedio de porcentaje de sueño NMOR en relación al tiempo total de sueño entre el grupo control y el de pacientes (\bar{x} de paciente= 79.99 ± 9.67 ; \bar{x} de control= 83.69 ± 8.84) obteniendo una U de Mann-Whitney de 22 y una $p= 0.034$. En la Figura 21 se observa la distribución de sueño NMOR con un porcentaje mayor en el grupo control.

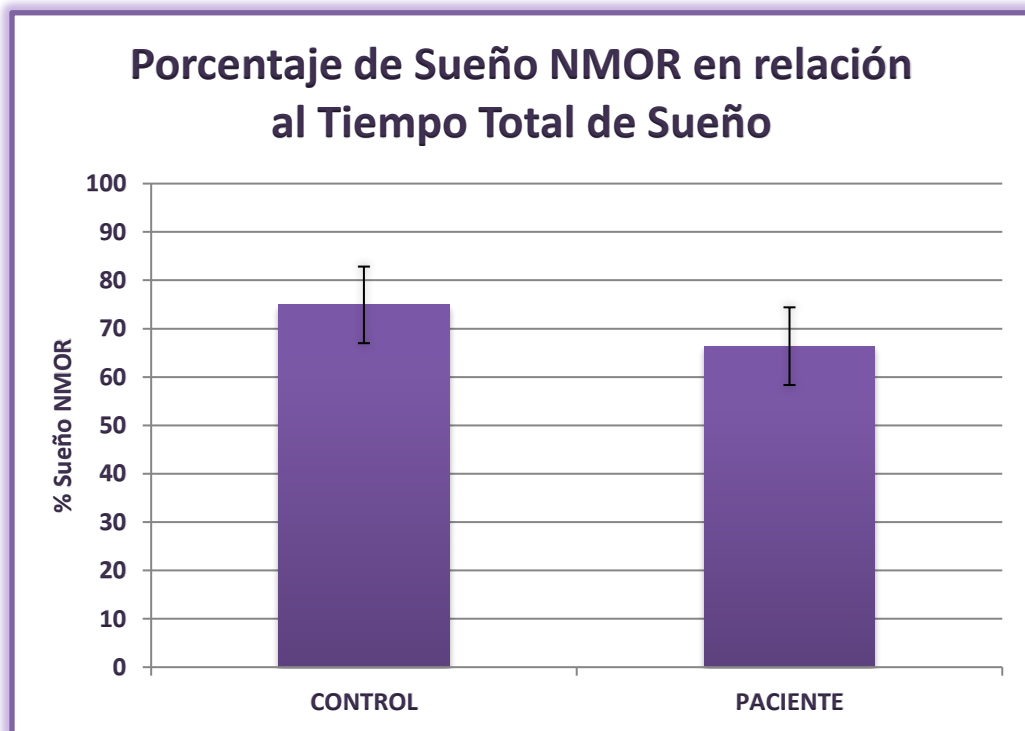


Figura 21. Se muestra el porcentaje de sueño NMOR en el tiempo total de sueño que presentan los controles en contraste con los pacientes. Los valores representan la media \pm desviación estándar.

Sueño MOR

En sueño MOR entre ambos grupos (\bar{x} de paciente= 20 ± 4.14 ; \bar{x} de control= 16.32 ± 4.62) se obtuvo una U de 40 y $p= 0.450$. Se observa la distribución del porcentaje de sueño en la Figura 22.

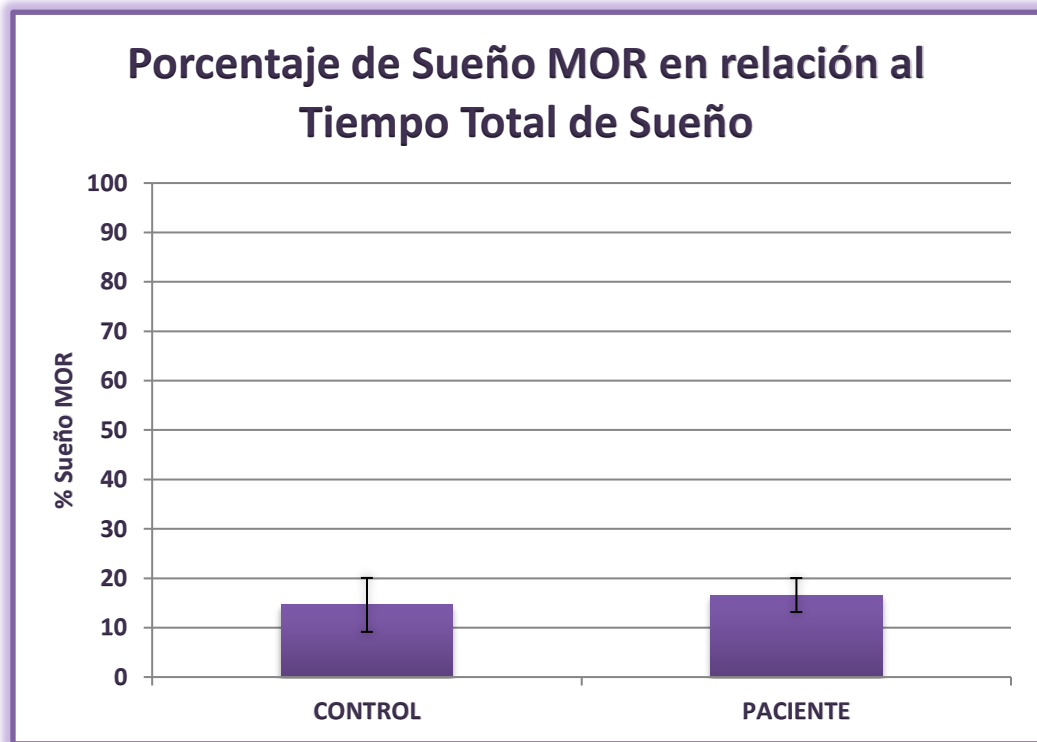


Figura 22. Se muestra el porcentaje de sueño MOR en el tiempo total de sueño que presentan los controles en contraste con los pacientes. Los valores representan la media \pm desviación estándar.

Se llevó a cabo el análisis estadístico independiente de Sueño MOR para cuantificar el número de fases MOR durante una noche de sueño de los participantes (\bar{x} de paciente= 4.3 ± 0.09 ; \bar{x} de control= 4.12 ± 0.83) obteniendo una U de 41.50 con $p=0.497$, la representación gráfica se observa en la Figura 23. De igual forma se promedió la duración del Sueño MOR y estadísticamente obteniendo una U de 28 y $p= 0.096$ (\bar{x} de paciente= 19.03 ± 6.97 ; \bar{x} de control= 13.69 ± 4.87), comparativa que se muestra en la Figura 24.

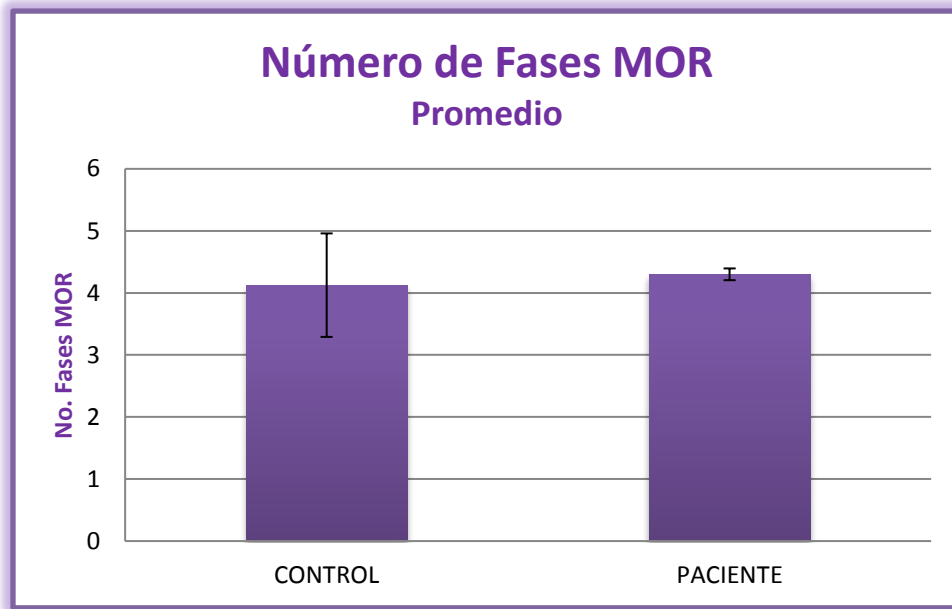


Figura 23. Se muestra el promedio de veces que los grupos entraron a Fase MOR. Los valores representan la media \pm desviación estándar.

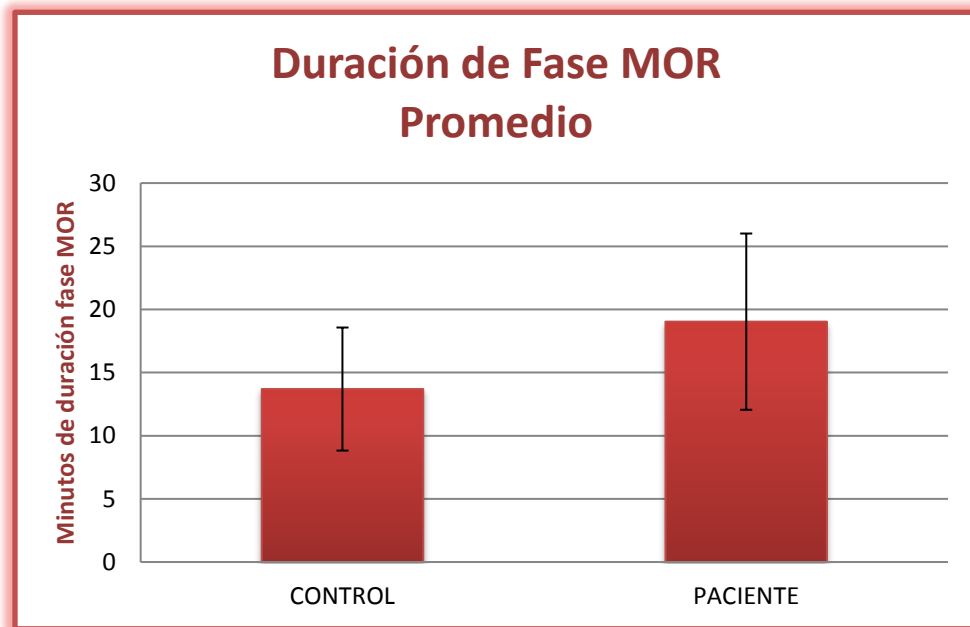


Figura 24. Se muestra el promedio de la duración en minutos de Fase MOR en una noche de sueño que presentan los controles en comparación con los pacientes. Los valores representan la media \pm desviación estándar.

Eficiencia de Sueño

Los resultados de la prueba U de Mann-Whitney del grupo *pacientes* ($\bar{x}= 0.82\pm 0.10$) con el grupo *controles* ($\bar{x}= 0.89\pm 0.03$), no se observaron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo los pacientes presentaron una eficiencia del sueño menor. Se obtuvo una U de 27.50 y una $p= 0.088$, sin embargo se observa una mayor varianza, con una distribución mayor en los *pacientes* del índice de eficiencia.

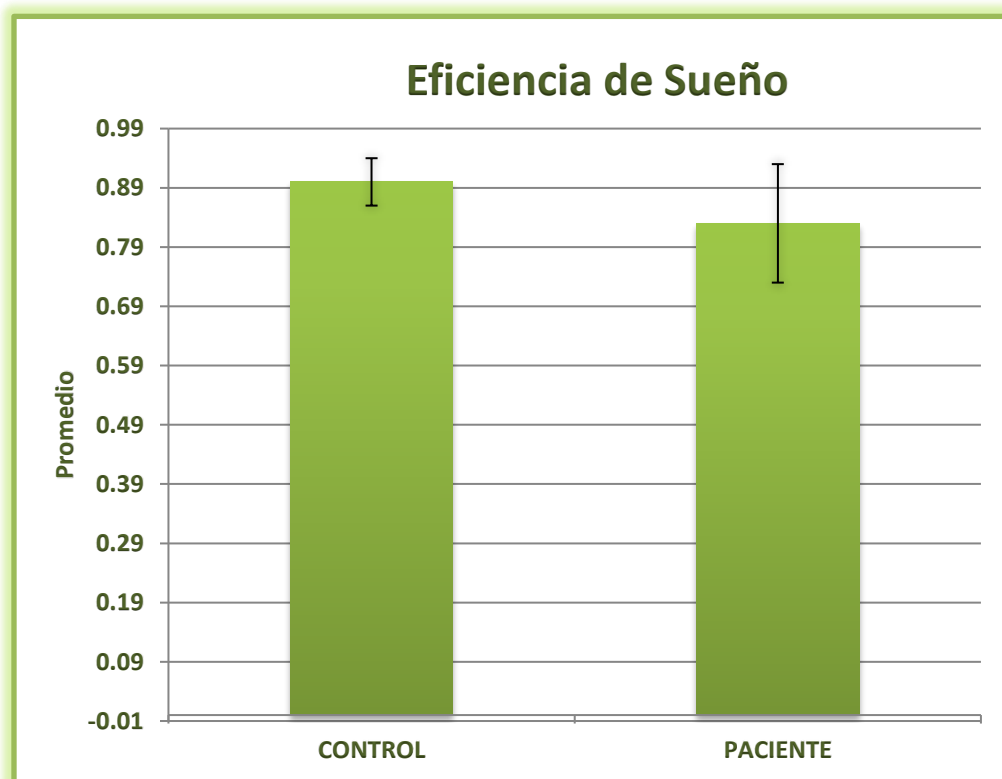


Figura 25. Se muestra el promedio de la eficiencia de sueño que presentan los controles en comparación con los pacientes. Los valores representan la media \pm desviación estándar.

Cuantificación de Despertares

Visualmente en los hipnogramas presentados previamente se pudo observar un mayor número de microdespertares en el ejemplo de paciente con fibromialgia, así que realizando el análisis para la cantidad de microdespertares que manifestaron, se obtuvo como resultado una U de 25 con $p= 0.057$, mostrando así una tendencia a la diferencia. A continuación en la Figura 26 se muestran las medias de ambos grupos (\bar{x} de paciente= 9.60 ± 6.81 ; \bar{x} de control= 4.79 ± 2.75).

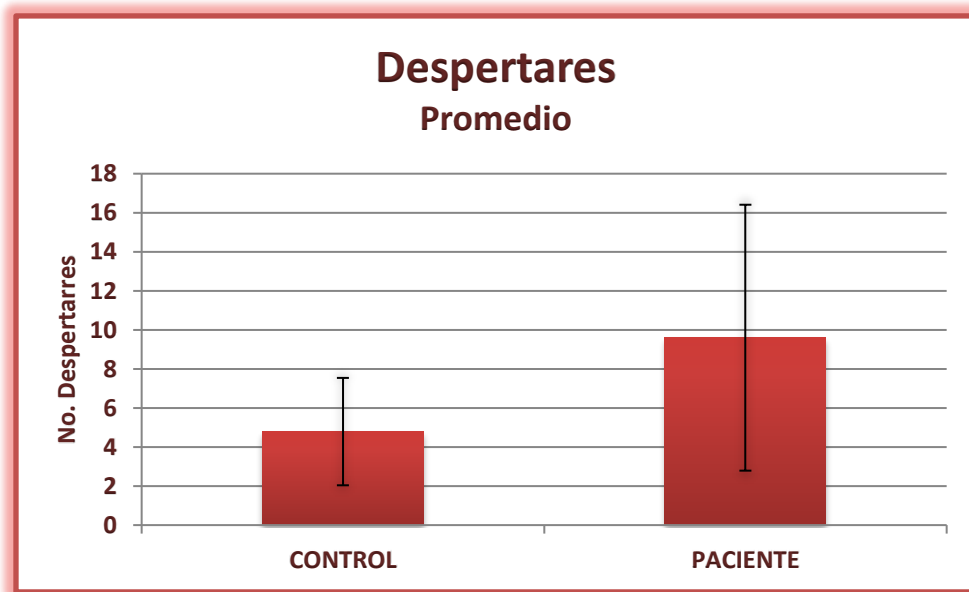


Figura 26. . Se muestra el promedio de despertares de los controles en comparación con los pacientes. Los valores representan la media \pm desviación estándar.

Después de obtener estos resultados se llevó a cabo la comparación de suma de rangos entre el grupo de pacientes de este proyecto, ya que el análisis entre grupos es sensible debido a la variabilidad en la edad de las participantes, obteniendo los números que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Promedios de puntuación en eficiencia de sueño y de los porcentajes de sueño MOR, Fase I, Fase II y Fase III en las pacientes con fibromialgia.

	PACIENTE				CONTROL			
	20-29 (n=3)	30-39 (n=2)	40-49 (n=3)	50-59 (n=2)	20-29 (n=3)	30-39 (n=2)	40-49 (n=2)	50-59 (n=3)
IES	0.90	0.76	0.80	0.81	0.88	0.91	0.87	0.91
MOR %	17.06	14.31	16.39	20.63	19.95	15.16	15.81	12.75
F1 %	11.58	22.59	18.13	12.97	15.32	16.98	24.46	18.11
F2 %	48.72	30.56	38.12	34.22	35.79	48.35	44.69	45.16
F3 %	13.68	9.32	7.79	13.48	17.34	11.98	12.94	15.37

IES= Índice de Eficiencia de Sueño, MOR= Movimientos Oculares Rápidos, F1= Fase I, F2= Fase II, F3= Fase III.

Realizando una comparativa visual en la Tabla 2 se aprecia principalmente que mientras en el grupo de Pacientes de 20-29 años de edad el IES es mayor al igual que la Fase II que en el grupo Control, el resto de las participantes control sí se encuentran con un IES superior a las pacientes, al igual que con una Fase III mayor. En particular a partir de los 40 años de edad presentan un porcentaje de MOR mayor las pacientes contra el grupo control.

Estados de Ánimo

Los resultados de la prueba U de Mann-Whitney en los estados de ánimo entre grupo *paciente* ($\bar{x}= 33.10\pm 24.32$) y grupo *control* ($\bar{x}= 4.5\pm 3.53$), muestran diferencias significativas en depresión con una U de 3 y una $p= 0.001$ entre ambos grupos. El promedio de la puntuación se puede observar en la siguiente Figura.

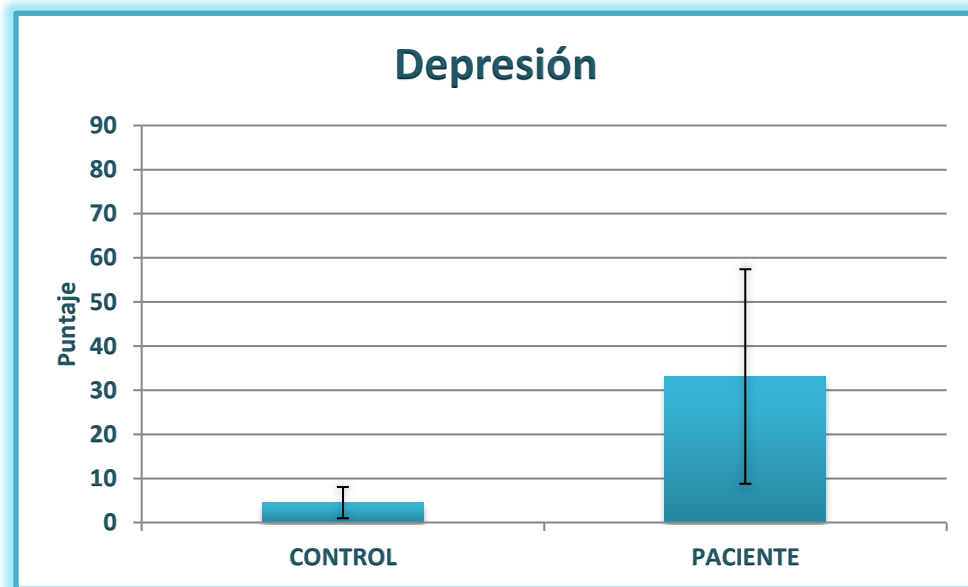


Figura 27. Se muestra el promedio del puntaje en la evaluación de depresión de los controles en comparación con los pacientes. Los valores representan la media \pm desviación estándar ($p= 0.00$).

Mientras que en el caso de ansiedad también se realizó la prueba U de Mann-Whitney entre ambos grupos (\bar{x} de paciente= 33.70 ± 25.74 ; \bar{x} de control= 5.50 ± 4.08) obteniendo como resultado diferencias significativas con una U de 3.5 y una $p= 0.001$.

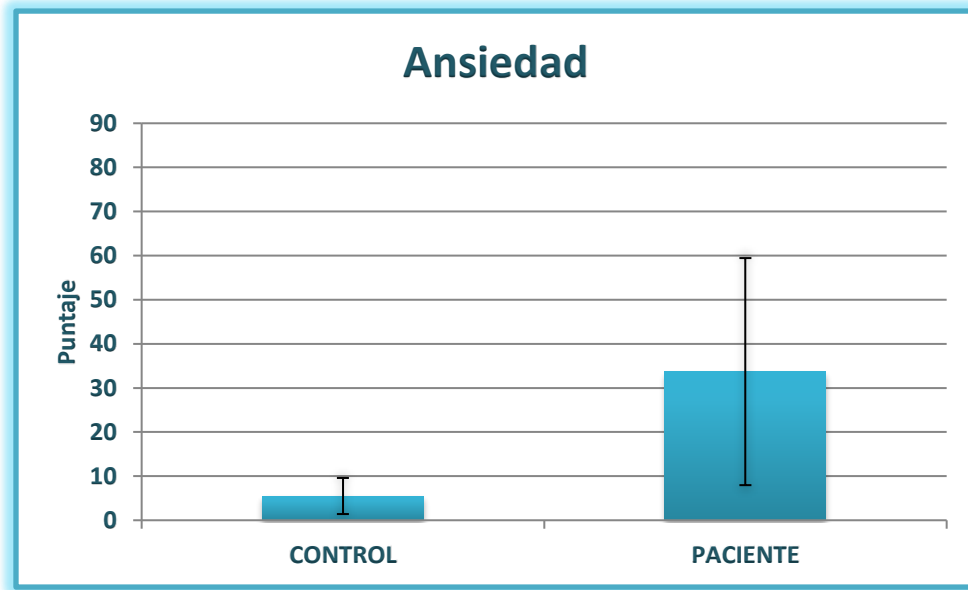


Figura 28. . Se muestra el promedio del puntaje en la evaluación de ansiedad de los controles en comparación con los pacientes. Los valores representan la media \pm desviación estándar ($p= 0.00$).

Después de realizar éste análisis se observan diferencias en el puntaje del estado de ansiedad y depresión entre ambos grupos, en específico niveles mayores en las puntuaciones en el grupo de pacientes.

Indicando que las pacientes que presentaron una disminución de sueño también obtuvieron resultados altos para los niveles de depresión y ansiedad en el inventario de Beck.

Con base a estos resultados se realizó una correlación entre la Escala Visual Analógica (EVA) que los pacientes presentaron contra sus estados de depresión obteniendo así una $r= 0.75$ con una $p= 0.00$ en ansiedad, y una $r= 0.67$ con una $p= 0.00$ en depresión como se muestra en la Figura 29, lo cual indica una fuerte correlación entre el dolor que las pacientes presentan subjetivamente y su estado de ánimo.

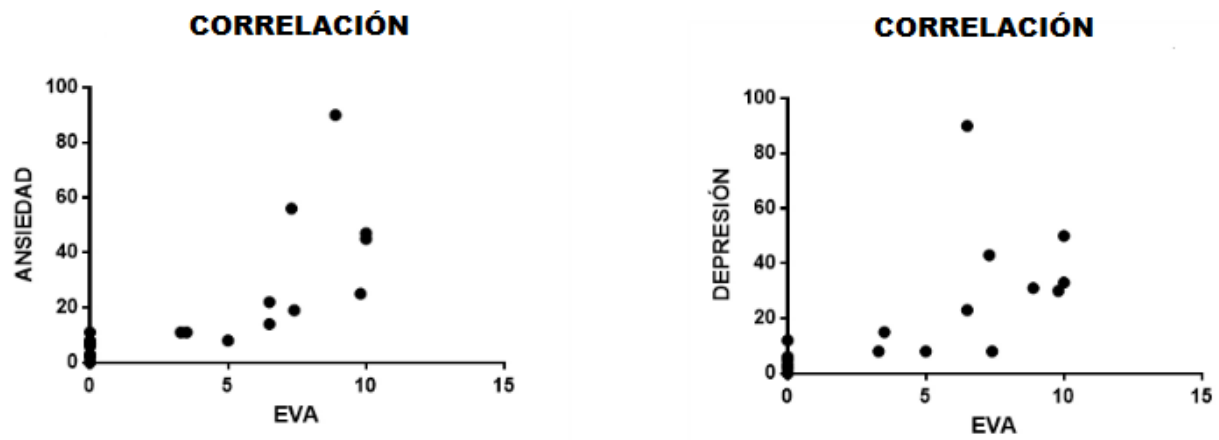


Figura 29. Correlación del puntaje de EVA contra Ansiedad y Depresión ($p= 0.00$).

DISCUSIÓN

Con la finalidad de identificar los cambios en la arquitectura de sueño de los pacientes, se presentaron ejemplos representativos de los hipnogramas donde se observa el sueño fragmentado en las pacientes provocado por múltiples despertares evitando la continuidad de las fases de sueño y que entren correctamente a sueño profundo, ocasionando además un alargamiento de la latencia del sueño MOR. El resultado de estas noches interrumpidas representadas en los hipnogramas, se refleja en la calidad de vida de las pacientes, dado que su reporte subjetivo menciona un mayor cansancio al día siguiente y que el dolor continúa. Además no permite que exista una homeostasis sináptica adecuada, ni una regulación del aprendizaje durante el sueño como resultado (Para una revisión véase Wang, Grone, Colas, Appelbaum, y Mourrain, 2011).

Un factor que podría intervenir en la interrupción del sueño es la presencia de una actividad cerebral similar a las ondas alfa en áreas frontales y centrales reportada por Roizenblatt *et al.* (2001) y para una revisión véase Bradley (2009), que podrían ser generadas por la percepción de dolor de estas pacientes que tendería a originar actitud defensiva por medio de una respuesta motora activándose la corteza cerebral que participa en los movimientos.

La latencia al sueño en las pacientes alcanzó casi el triple que la de los controles, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa, debido en parte a la gran variabilidad de los valores mostrados por las pacientes. Asimismo el alargamiento de la latencia pudiera estar ligada a la presencia de dolor, ya que existen datos en los estudios que describen una interacción entre los mecanismos que modulan el dolor y aquellos que participan en la regulación del sueño (Máñez, Fenollosa, Martínez-Azucena, y Salazar, 2005).

La latencia a sueño MOR que presentaron las pacientes fue mayor encontrándose alrededor de los 133 minutos y presentando una tendencia a la diferencia estadística, resultados esperados puesto que tienen dificultades desde la entrada de Fase I y

considerando que cuatro de las pacientes hacen uso de antidepresivos y como una de sus características como efecto adverso se encuentra la disminución de sueño MOR y una mayor actividad motora lo cual también impide que logren entrar a sueño MOR o mantener la continuidad durante esta fase (Kryger, Roth y Dement, 2011).

Los porcentajes del tiempo total de sueño ocupados por cada una de las fases que constituyen el sueño NMOR, es decir fases N1, N2 y N3 fueron mayores en los sujetos control que en los pacientes. Debido a que las diferencias fueron pequeñas, no alcanzaron niveles estadísticamente significativos. Sin embargo, cuando se sumaron las cantidades de las 3 fases, la diferencia alcanzó significancia estadística. Esto es un reflejo de la fragmentación que presenta el sueño a lo largo de las 3 fases de NMOR; donde el número de despertares tuvo una tendencia a la significancia y junto con estos despertares el constante cambio entre fases que presentaron diferencias significativas en la Fase I y Fase II, teniendo un promedio mayor de veces que entraban a las fases en las pacientes que en las controles. Además, esto podría explicar, cuando menos en parte, el malestar generalizado que presentan las pacientes, ya que durante el sueño lento se llevan a cabo funciones fundamentales para el organismo como la activación de regiones hipocampales y neocorticales que son críticas en aprendizaje y memoria, afectando así principalmente la retención de memoria del día y la formación de ésta (Para una revisión véase Wang *et al.*, 2011).

Asimismo, existe el factor edad, el cual tiene influencia en esta investigación ya que el rango de edad es amplio, yendo desde los 27 a los 58 años de edad, tres de las pacientes estaban en menopausia, por lo que su situación hormonal pudiera haber influido en las características de su sueño (Bliwise, 2011).

Por otro lado, el número de fases de sueño MOR presentado tanto en el sujeto control como en las pacientes corresponde con los datos normativos reportados en la literatura (Ayala-Guerrero, Mexicano y Reyes, 2010; Carskadon y Dement, 2011). Aunque cualitativamente su duración promedio es 33 % mayor en las pacientes.

La presencia del dolor ocasionó una reducción en la eficiencia al sueño de las pacientes. Sin embargo, esta diferencia no alcanzó niveles estadísticamente significativos en

comparación con los sujetos control, posiblemente debido al tamaño de la muestra y a la terapia farmacológica a la que estaban sometidas. Estos datos contrastan con lo reportado en la literatura (Para una revisión véase Bradley, 2009; Pineda *et al.* en Ayala-Guerrero y Mexicano, 2010; Roizenblatt *et al.*, 2001).

Los despertares fueron mayores en los pacientes arrojando resultados con tendencia a la diferencia, siendo este número mayor en las pacientes con fibromialgia en comparación con las controles, lo que origina una sensación de descanso no reparador (Kleinman *et al.*, 2014).

En el comparativo de los parámetros cuantitativos del sueño de acuerdo a la edad de los participantes no se observaron resultados concluyentes debido al tamaño de las muestras.

Es importante resaltar que las pacientes consumían medicamentos, ya sea para mitigar el dolor o para mejorar la calidad del sueño. En siete de los casos, se utilizó antiinflamatorio no esteroideo (AINE), como se muestra en la Tabla 1, el cual no repercute en los mecanismos del sueño (Para una revisión véase Jahan *et al.*, 2012). En algunos de los casos, según el reporte subjetivo, era suficiente para controlar transitoriamente al dolor pero a largo plazo no sentían mejoría debido a la tolerancia que iban generando. Otro medicamento utilizado en tres de las participantes de esta población fueron las benzodiazepinas (BDZ), las cuales incrementan el tiempo total del sueño enmascarando el efecto del dolor. Los antidepresivos tricíclicos que tomaban algunas pacientes, controlan el dolor mejorando la eficiencia del sueño, como ha sido reportado previamente (Para una revisión véase Becker y Schweinhardt, 2011).

Tanto en la variabilidad de la latencia de sueño como en la fragmentación del sueño pudo influir el uso de determinados medicamentos, como las benzodiazepinas, ya que en la literatura se ha reportado en pacientes con fibromialgia, una reducción de etapas profundas de sueño, así como un aumento de las etapas superficiales de éste (Roizenblatt *et al.*, 2001). En contra parte en esta tesis no se encontraron diferencias significativas en estas etapas. Tres de las participantes hacían uso de anticonvulsivos, lo

cual pudiera influir en la reducción del dolor y el sueño, ya que son efectos adversos reportados por otros autores (Fishbain, Hall, Meyers, González y Mallinckrodt, 2008).

Por otra parte, en relación a los estados de depresión y ansiedad, se obtuvieron resultados significativos en ambos estados de ánimo que coinciden con los reportes subjetivos, ya que las pacientes reportan vivir bajo constante dolor afectando cotidianamente su calidad de vida, tal y como se refleja en su EVA. Esto demuestra que probablemente el tratamiento farmacológico que las pacientes están llevando no les está funcionando, ya que a pesar de que el tratamiento no haya sido interrumpido durante el estudio, continúan presentando el malestar en cuanto al dolor y tampoco tiene el efecto esperado para las que presentan niveles mayores de depresión. Además, de acuerdo a la revisión de Jahan *et al.* (2012), estas pacientes tienen dificultades también para manejar adecuadamente el estrés, lo que intensifica la percepción de los dolores incrementando la ansiedad. Usualmente la terapia farmacológica o la terapia cognitivo-conductual coadyuvan a mitigar este impacto. Sin embargo, es un procedimiento largo y tedioso y en algunos casos en las pacientes bajo la medicación de antidepresivos tricíclicos no se ve una mejoría en su estado de ánimo, ya que no es suficiente el llevar tratamiento farmacológico, sino que es recomendable integrar el aspecto psico-social también. Hace falta investigación para lograr controlar la sintomatología del trastorno en su totalidad.

Al finalizar el estudio las aportaciones que en esta tesis se obtienen son: la tendencia a la significancia en la latencia de sueño y en la latencia a sueño MOR entre grupos junto con el amplio parámetro que presentó el grupo de pacientes; una diferencia estadísticamente significativa en la comparativa de sueño NMOR, con un nivel mayor de sueño en el grupo control; diferencias estadísticamente significativas en el número de veces que entraban a Fase I y a Fase II, presentando un mayor número en las pacientes; y la cuantificación de despertares durante la noche de sueño con la misma tendencia a la diferencia y cualitativamente mayor el porcentaje de despertares en el grupo de pacientes contra el grupo control.

Dentro de las limitaciones del presente trabajo resalta el tamaño de la muestra, así que en investigaciones a futuro se deberán emplear preferentemente una n mayor que cumpla con los criterios de inclusión. Otra limitación importante se relaciona con el control de los medicamentos, ya que cada paciente ingería fármacos diferentes que pueden influir en las características del sueño.

Sería recomendable llevar un seguimiento polisomnográfico durante el tratamiento en estos pacientes con la ayuda de su medicación y de tratamiento psicofisiológico.

CONCLUSIONES

- Las pacientes presentan significativamente menos sueño NMOR.
- La ansiedad y depresión es significativamente mayor en las pacientes.
- Las pacientes con fibromialgia presentan sueño fraccionado con un alto número de despertares.
- Las pacientes presentan una latencia al sueño mayor al grupo control.
- La eficiencia del sueño se reduce en las pacientes.

Realizar una investigación con personas que padecen de este trastorno es complicado, ya que no se puede estudiar y apreciar el trastorno puro, existe la intrusión de los medicamentos, tiempo de antigüedad de la enfermedad, umbral del dolor, etc. que a veces causa algo de ruido al tratar de definir qué es parte de la sintomatología del trastorno de fibromialgia, cuál es un efecto secundario de los medicamentos, qué es consecuencia del rango de edad al que pertenecen los participantes, en la mayoría de estos conocemos su función, y cómo intervienen, pero cuando muchos de estos se encuentran combinados y que todos tienen las mismas características es donde se complica el diagnóstico.

Con esta tesis se consideraron parámetros para ampliar un diagnóstico mejor complementado para el estudio del trastorno de la fibromialgia, y de esta forma conocer un poco más sobre la sintomatología de esta enfermedad.

REFERENCIAS

- Affleck, G., Urrows, S., Tennen, H., Higgins, P. y Abeles, M. (1996). Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*, 68 (2-3), 363-8. En Máñez, I., Fenollosa, P., Martínez-Azucena, A. y Salazar A. (2005). Calidad del sueño, dolor y depresión en fibromialgia. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 12, 491-500.
- Aguirre-Navarrete, R. (2007). *Activación y desactivación de los diferentes componentes del sueño y la vigilia*. Tomado de http://www.medicosecuador.com/espanol/articulos_medicos/125.htm
- Aguirre-Navarrete, R. (2007). *Núcleos involucrados en el sistema del despertar, sueño y ciclo vigilia-sueño*. Tomado de http://www.medicosecuador.com/espanol/articulos_medicos/125.htm
- American Electroencephalographic Society (1994). Guideline thirteen: Guidelines for standard electrode position nomenclature. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 11, 111-113.
- Ayala-Guerrero, F. y Mexicano, G. (2010). *Efecto del Dolor sobre el Sueño*. 1º edición. México: Editorial Mente Abierta.
- Ayala-Guerrero, F., Mexicano, G. y Reyes, A. (2010). Organización del sueño normal, en Ayala-Guerrero, F. y Mexicano, G. *Efecto del Dolor sobre el Sueño* (pp. 1-21). 1º edición. México: Editorial Mente Abierta.
- Becker, S. y Schweinhardt, P. (2011). Dysfunctional Neurotransmitter Systems in Fibromyalgia, Their Role in Central Stress Circuitry and Pharmacological Actions on These Systems. *Pain Research and Treatment*, 2012, 1-11.
- Beltrán, M, Freyre, M. y Hernández, L. (2012). El Inventario de Depresión de Beck: Su validez en población adolescente. *Terapia Psicológica*, 30 (1), 5-13.

- Björkegren, K., Wallander, M., Johansson, S. y Svärdsudd, K. (2009). General symptom reporting in female fibromyalgia patients and referents: a population-based case-referent study. *BMC Public Health*, 9 (402), 1-8.
- Bliwise, D. (2011). Normal aging, en Kryger, M., Roth, T. y Dement, W. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5° edición. Canadá: Elsevier Saunders.
- Bradley, L. (2009). Pathophysiology of Fibromyalgia. *Am J Med*, 122 (12), 1-13.
- Brailowsky, S. (1998). *Las sustancias de los sueños*. 2° edición. México: Fondo de Cultura Económica.
- Calderon de la Fuente, J. (s.f). *Ubicación general de los 18 puntos sensibles que cubren los criterios para identificar la fibromialgia*. Tomado de <http://www.proloterapia.com/proloterapia/fibromialgia.html>
- Carskadon, M. y Dement, W. (2011). Normal human sleep, en Kryger, M., Roth, T. y Dement, W. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 5° edición. Canadá: Elsevier Saunders.
- Dang-Vu, T., Schabus, M., Desseilles, M., Sterpenich, V., Bonjean, M. y Maquet, P. (2010). Functional Neuroimaging Insights into the Physiology of Human Sleep. *Sleep*, 33 (12), 1589-1603.
- De Melo, D., Verderame, L., Kehl, E., Hideko, H., Iosifescu, D., Souza, M. y Fraguas, R. (2011). The association of major depressive episode and personality traits in patients with fibromyalgia. *Clinical Science*, 66 (6), 973-978.
- Del Pozo, M. (2010). Fisiopatología del Dolor Neuropático, en Gálvez, R. *Manual Práctico de Dolor Neuropático*. 1° edición. España: Elsevier.
- España, R. y Scammell, T. (2011). Sleep Neurobiology from a Clinical Perspective. *Sleep*, 34 (7), 845-858.

- Figueredo, P., Del Río-Portilla, Y., Sánchez, J.I., Ortiz, A. y Corsi-Cabrera, M. (2009). La actividad Alfa frontal en insomnes primarios con dificultad para iniciar el sueño. *Salud Mental*, 32 (1), 59-67.
- Fishbain, D., Hall, J., Meyers, A., González, J. y Mallinckrodt, Cr. (2008). Does Pain Mediate the Pain Interference with Sleep Problem in Chronic Pain? Findings from Studies for Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain with Duloxetine. *Journal of Pain and Symptom Management*, 36 (6), 639-647.
- Hartmann, E. (1977). *Funciones del Sueño Fisiológico*. 1º edición. Barcelona: Editorial Labor, S.A. P.p. 31-34.
- Henny, P., Jones, B. (2008). Projections from basal forebrain to prefrontal cortex comprise cholinergic, GABAergic and glutamatergic inputs to pyramidal cells or interneurons, en España, R. y Scammell, T. Sleep Neurobiology from a Clinical Perspective. *Sleep*, 34 (7), 845-858.
- Hofstadt, C. y Quiles, M.J. (2001). Dolor crónico: intervención terapéutica desde la psicología. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 8, 503-510.
- Jahan, F., Nanji, K., Qidwai, W. y Qasim, R. (2012). Fibromyalgia Syndrome: An Overview of Pathophysiology, Diagnosis and Management. *Oman Medical Journal*, 27 (3), 192-195.
- Jensen, K., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H., Williams, S., Choy, E., Giesecke, T., Mainguy, Gracely, R. e Ingvar, M. (2009). Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain*, 144 (2), 95-100.
- Jensen, K., Loitole, R., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H., Williams, S., Choy, E., Mainguy, Y., Vitton, O., Gracely, R., Gollub, R., Ingvar, M. y Kong, J. (2012). Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. *Molecular Pain*, 8 (32), 1-9.

- Jurado, S., Villegas, M., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, U., y Varela, R. (1998) La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Mental*, 5 (21), 26–31.
- Kleinman, L., Mannix, S., Arnold, L., Burbridge, C., Howard, K., McQuarrie, K., Pitman, V., Resnick, M., Roth, T. y Symonds, T. (2014). Assessment of sleep in patients with fibromyalgia: qualitative development of the fibromyalgia sleep diary. *Health and Quality of Life Outcomes*, 12, 100-111.
- Kryger, M., Roth, T. y Dement, W. (2011). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Quinta Edición. Canadá: Editorial Elsevier.
- Lee, M., Hassani, O. y Jones B. (2005). Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. En España, R. y Scammell, T. *Sleep Neurobiology from a Clinical Perspective*. *Sleep*, 34 (7), 845-858.
- Máñez, I., Fenollosa, P., Martínez-Azucena, A. y Salazar A. (2005). Calidad del sueño, dolor y depresión en fibromialgia. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 12, 491-500.
- Martin, S., Chandran, A., Zofragos, L. y Zlateva, G. (2009). Evaluation of the impact of fibromyalgia on patients' sleep and the content validity of two sleep scales. *Health and Quality of Life Outcomes*, 7 (64), 1-7.
- Martínez-Jauand, M., Sitges, C, Femenia, J., Cifre, I., González, S., Chialvo, D. y Montoya, P. (2013). Age-of-onset of menopause is associated with enhanced painful and non-painful sensitivity in fibromyalgia. *Journal of the International League of Associations for Rheumatology*, 32 (7), 975-981.
- Paniagua, J. (2005). Sueño y Dolor. *Vigilia-Sueño*, 17 (2), 91-120.
- Paul-Savoie, E., Marchand, S., Morin, M., Bourgault, P., Brissette, N., Rattanaovong, V., Cloutier, C., Bissonnette, A. y Potvin, S. (2012). Is the Deficit in Pain Inhibition in Fibromyalgia Influenced by Sleep Impairments?. *The Open Rheumatology Journal*, 6, 296-302.

- Pérez, C., Ribera, M., Gálvez, R., Micó, J., Barutell, C., Failde, I., Sánchez-Magro, I. y Stern, A. (2013). High prevalence of confirmed but also of potential and believed neuropathic pain in pain clinics. *European Journal of Pain*, 17 (3), 347-356.
- Pineda, J.E., Bistre, S., Domínguez, B., Mateos, E.L. y Ayala-Guerrero, F. (2010). Alteraciones del sueño en pacientes con fibromialgia, en Ayala-Guerrero, F. y Mexicano, G. *Efecto del Dolor sobre el Sueño* (pp. 197-208). 1º edición. México: Editorial Mente Abierta.
- Pinel, J. (2007). *Biopsicología*. 6º edición. Madrid: Pearson Educación, S.A.
- Ribera, M., De Barutell, C., Mora, L., Mesas, A., Medel, J. y Márquez, E. (2010). Empleo de fármacos antiepilépticos y antidepresivos en el dolor neuropático, en Gálvez, R. *Manual práctico de dolor neuropático*. 1ª edición. España: Elsevier.
- Robles, R., Varela, R., Jurado, S., y Páez, F. (2001). Versión mexicana del Inventario de Ansiedad de Beck: Propiedades psicométricas. *Revista Mexicana de Psicología*, 18 (2), 211–218.
- Roizenblatt, S., Moldofsky, H., Benedito-Silva, A.A. y Tufik, S. (2001). Alpha Sleep Characteristics in Fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 44 (1), 222–230.
- Santamarina, J., Högl, B., Trenkwalder, C. y Bliwise, D. (2011). Scoring Sleep in Neurological Patients: The Need for Specific Considerations, *Sleep*, 34 (10), 1283-1284.
- Sehgal, A. y Mignot, E. (2011). Genetics of Sleep and Sleep disorders. *Cell*, 146 (2), 194-220.
- Smith, M., Edwards, R., McCann, U. y Haythornthwaite, J. (2007). The effects of sleep deprivation on pain inhibition and spontaneous pain in women. *Sleep*, 30, 494-505. En Paul-Savoie, E., Marchand, S., Morin, M., Bourgault, P., Brisette, N., Rattanaovong, V., Cloutier, C., Bissonnette, A. y Potvin, S. (2012). Is the Deficit in Pain Inhibition in Fibromyalgia Influenced by Sleep Impairments?. *The Open Rheumatology Journal*, 6, 296-302.

- Sumpton, J. y Moulin, D. (2008). Fibromyalgia: Presentation and management with a focus on pharmacological treatment. *Pain Res Manage*, 13 (6), 477-483.
- Tejeiro, J. (2008). *Electroencefalografía Clínica Básica*. Barcelona: Viguera Editores.
- Tiemann, L., Schulz, E., Winkelmann, A., Ronel, J., Henningsen, P. y Ploner, M. (2012). Behavioral and Neuronal Investigations of Hypervigilance in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Plos One*, 7 (4), 1-8.
- Villanueva, V.L., Valía, J.C., Cerda, G., Monsalve, V., Bayona, M.J. y De Andrés, J. (2004). Fibromialgia: diagnóstico y tratamiento. El estado de la cuestión. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 11 (7), 430-443.
- Wang, G., Grone, B., Colas, D., Appelbaum, L. y Mourrain, P. (2011). Synaptic plasticity in sleep: learning, homeostasis, and disease. *Trends Neuroscience*, 34 (9), 452-476.
- Wolfe, F., Smythe, H., Yunus, M., Bennett, R., Bombardier, C., Goldenberg, D., Tugwell, P., Campbell, S., Abeles, M., Clarck, P., Fam, A., Farber, S., Fietchner, J., Franklin, M., Gatter, R., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A., Masi, A., McCain, G., Reynolds, J., Romano, T., Russell, J. y Shean, R. (1990). Report of the Multicenter Criteria Committee. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum*, 33 (2), 160-172.