

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Trabajo Fin de Máster

Máster de Iniciación a la Investigación en Medicina

Director: Javier García Campayo

2013

PAOLA HERRERA MERCADAL

ÍNDICE

Resumen	Pág. 3
Introducción	Pág. 4
Método	Pág. 8
Diseño del estudio	Pág. 8
Reclutamiento y muestra	Pág. 8
Intervención	Pág. 10
Variables estudiadas e instrumentos de medición	Pág. 11
Análisis estadístico	Pág. 13
Seguridad y vigilancia	Pág. 15
Ética	Pág. 15
Resultados	Pág. 16
Discusión	Pág. 20
Bibliografía	Pág. 23
Anexos	Pág. 26

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE MEMANTINA EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBROMIALGIA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO

Resumen

Introducción: La fibromialgia (FM) es una enfermedad reumática crónica prevalente de gran importancia clínica. Estudios recientes han encontrado elevados niveles de glutamato en la ínsula, el hipocampo y el córtex cingulado posterior del cerebro en personas con FM. El objetivo general de este estudio es evaluar la eficacia de memantina en el tratamiento del dolor (percepción del dolor). Los objetivos específicos son evaluar la eficacia de memantina en el tratamiento de otros síntomas clínicos de la FM, y evaluar la eficacia de memantina en la reducción de los niveles cerebrales de glutamato.

Método: Ensayo controlado aleatorio doble ciego. La muestra la componen sesenta y tres pacientes diagnosticados de fibromialgia, reclutados en distintos centros de atención primaria de Zaragoza. Intervención. Los sujetos fueron asignados al azar en dos grupos: A) un grupo de tratamiento ($n = 31$), que recibió 20 mg de memantina al día; B) Un grupo de control ($n = 32$), a los que se administró un placebo.

Resultados: Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el estado de salud (FIQ), la impresión de mejoría clínica (CGI), dolor (esfingomanómetro), depresión (HADS-Depresión) y estado cognitivo (MEC). Las diferencias de mayor magnitud se encontraron en la Escala de Impresión Clínica Global ($d=0.7$), en el funcionamiento cognitivo ($d=0.74$) y en la variable depresión ($d=0.74$).

Discusión: El punto fuerte de este estudio es que se trata del primer estudio aleatorizado y controlado de memantina para el tratamiento de la fibromialgia. Los resultados preliminares parecen apuntar a que la memantina es un fármaco eficaz para el tratamiento de la fibromialgia, aunque son necesarios un mayor número de ensayos controlados para obtener la evidencia científica.

Palabras clave: fibromialgia, memantina, dolor crónico, espectroscopia por resonancia magnética, ensayo controlado aleatorizado.

Introducción

La fibromialgia (FM) es una enfermedad reumatólogica crónica, de elevada prevalencia, enorme impacto clínico y sin embargo su tratamiento posee una eficacia limitada. Estudios recientes han encontrado elevados niveles de glutamato en la ínsula, el hipocampo y el córtex cingulado posterior del cerebro en personas con FM. Esta es la razón por la que algunos autores sugieren la utilidad de emplear fármacos inhibidores del glutamato como tratamiento de la FM.

La memantina, se utiliza en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave, ya que este fármaco pertenece al grupo de medicamentos llamados antagonistas de los receptores NMDA. La memantina actúa sobre estos receptores mejorando la transmisión de las señales nerviosas y la memoria.

Los antagonistas de los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDAR) poseen efectos importantes para reducir el dolor, propiedades neuroprotectoras, y son utilizados ampliamente en la práctica clínica. El dextrometorfano y la ketamina han mostrado su eficacia en el tratamiento del dolor en la fibromialgia [1,2], aunque su uso como tratamiento a largo plazo muestra importantes limitaciones. El antagonista de los receptores NMDAR memantina es un derivado de la amantadina, que se ha utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson, espasticidad, convulsiones, demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer con un excelente registro de seguridad clínica desde hace más de 20 años. Es un bloqueador no competitivo de canal abierto que se disocia de manera relativamente rápida del canal, lo que le permite limitar la actividad patológica del receptor de NMDA, sin afectar la actividad sináptica normal [3].

Memantina ha mostrado una incidencia muy baja de efectos secundarios en ensayos clínicos en humanos [4,5], y una reciente extensión de los ensayos ha demostrado la tolerabilidad clínica de la droga, incluso con el uso prolongado [6]. La dosis clínicamente aprobada en humanos de memantina comienza con 5 mg por día y aumenta progresivamente, durante varias semanas, hasta los 20 mg/día. Esta titulación

progresiva puede contribuir a la falta de efectos secundarios clínicos del fármaco [3]. Mientras disminuye la afinidad por NMDAR, contribuye a la seguridad y la eficacia de memantina como agente neuroprotector pero, por otro lado, también lo hace menos efectivo que los antagonistas de alta afinidad (por ejemplo, la ketamina) en el tratamiento del dolor crónico [7,8]. Sin embargo, recientes investigaciones han puesto de relieve la eficacia de memantina en el tratamiento del síndrome de dolor regional complejo [9] y el dolor del miembro fantasma [10], lo que sugiere que la calidad de la reducción del dolor depende del tipo de dolor del que se trate.

La fibromialgia es una enfermedad reumatólogica crónica, de etiología actualmente desconocida, que se caracteriza por la presencia de dolor musculoesquelético difuso y sensibilidad dolorosa a la palpación en al menos 11 de 18 puntos sensibles definidos (“puntos gatillo”) [11]. Además del dolor generalizado se acompaña de otros síntomas como sueño no reparador, parestesias, problemas de concentración, memoria, rigidez muscular, depresión y ansiedad [12]. Se calcula que la prevalencia de este síndrome se sitúa en torno al 2–3%, lo que hace que en España se estime que el número de afectados este entre los 800.000 y el 1.200.000 [12]. En nuestro país se ha encontrado que la prevalencia de la fibromialgia en las consultas de reumatología es del 12% (2,2% en hombres y 15,5% en mujeres) [13]. Debido a la elevada prevalencia, el enorme impacto clínico que la enfermedad produce sobre el paciente a nivel de discapacidad y pérdida de calidad de vida y el elevado gasto sanitario que genera, la fibromialgia es uno de los principales problemas sanitarios de los países occidentales en la actualidad.

En el año 2007, la FDA norteamericana aprobó la pregabalina como el primer fármaco con indicación en el tratamiento de la FM. Unos 18 meses después, la agencia también aprobó la duloxetina y el milnacipran para la misma indicación. Sin embargo, pese a que estos fármacos han sido comercializados en Europa para otras indicaciones, las autoridades regulatorias europeas han rechazado la aprobación de estos tres fármacos en el tratamiento de la FM [14]. Actualmente, se acepta que los tratamientos utilizados para el tratamiento de la FM poseen una eficacia limitada, con una magnitud del efecto en torno a 0,5 [15].

El dolor es el síntoma más frecuente e incapacitante en FM. El origen de la hiperalgesia en la FM es poco conocido. Se sospecha que existe una alteración en el

funcionamiento de las estructuras neurobiológicas centrales. La neurofisiología del proceso doloroso ha presentando los últimos años un incremento de interés y diferentes métodos de neuroimagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) [16], la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) [17], la resonancia magnética funcional (fMRI) [16] y más recientemente la espectroscopia, difusión y tensor-difusión por resonancia magnética, identificando estructuras cerebrales que son activadas durante condiciones de dolor en pacientes y controles [18]. Estas estructuras incluyen la corteza primaria y secundaria sensitivo-motora, la ínsula, el cíngulo anterior, tálamo, corteza prefrontal dorso-lateral y los ganglios basales. Estas regiones han sido denominadas “la matriz del dolor”, siendo activadas en respuesta a un estímulo doloroso.

Recientemente existe un creciente cuerpo de evidencia que sugiere que el glutamato, un neurotransmisor excitatorio existente en el sistema nervioso central, puede jugar un papel en la fisiopatología de la FM, ya que presenta elevados niveles en la ínsula [19], el hipocampo [20] y el córtex cingulado posterior [21]. Esta es la razón por la que algunos autores sugieren la utilidad de emplear fármacos inhibidores del glutamato como tratamiento de la FM [22]. Hay estudios que sugieren que la memantina podría disminuir los efectos nocivos de los niveles de glutamato cerebrales excesivamente elevados que se encuentran en algunas patologías como la fibromialgia [23].

En un estudio exploratorio llevado a cabo en la Unidad de Salud Mental (C.S Arrabal de Zaragoza) en el año 2011 y titulado “Evaluación de la eficacia de memantina en el tratamiento de la fibromialgia: un estudio exploratorio abierto, no controlado, de tres meses de seguimiento” (Número EudraCT: 2011-000802-23), reclutaron 10 pacientes diagnosticados con fibromialgia. Cada paciente realizó pruebas de valoración usando cuestionarios de percepción del dolor, ansiedad, depresión, función global, calidad de vida y función cognitiva. Se realizó una espectroscopia por resonancia magnética de la ínsula derecha anterior y posterior tanto del hipocampo como del cortex cingulado posterior del cerebro para medir los niveles cerebrales de metabolitos. Todas las pruebas se realizaron en una primera visita basal y en otra visita a los 3 meses de tratamiento con memantina.

En este estudio preliminar se produjo una tendencia hacia la mejoría en el dolor, pero no fue significativa, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra. Los niveles de glutamato no mostraron modificaciones desde el inicio, en general es necesario un período de seguimiento más largo.

Después de tres meses, los pacientes tratados con memantina mejoraron comparando la visita basal con la visita de seguimiento a los 3 meses en el estado cognitivo valorado con el Mini-Examen Cognoscitivo 31.50, SD=2.95 vs 34.40, SD=0.6; p=0.005), estado de depresión medido con el HADS-Depresión (10.0, SD:3.94 vs 7.70, SD: 4.19; p=0.042) y la Impresión Clínica Global (4.90, SD:0.73 vs 3.50, SD:1.50; p=0.007). Se puede concluir por tanto que el tratamiento con memantina mostró mejora en el estado de depresión, los síntomas clínicos y la función cognitiva. Tras la positividad de un estudio abierto se planteó realizar con la misma hipótesis un estudio controlado, randomizado con una muestra adecuada para este diseño.

El objetivo general del presente estudio es evaluar la eficacia de la memantina en el tratamiento del dolor en personas con fibromialgia.

Los objetivos específicos de este estudio son:

- Evaluar la eficacia de la memantina en el tratamiento de síntomas de la fibromialgia, como el umbral del dolor, la función cognitiva, el estado de salud, la ansiedad, la depresión, la calidad de vida y la mejora percibida de los síntomas.
- Evaluar la eficacia de memantina en la reducción de los niveles cerebrales de glutamato en pacientes con fibromialgia mediante espectrometría.

Método

Diseño del estudio

Se trata de un ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de 6 meses de duración en el que se incluyeron finalmente 63 pacientes, que fueron asignados a uno de estos dos grupos de tratamiento:

- A) Tratamiento con 20 mg/día de memantina
- B) Tratamiento con placebo

A su vez dentro de cada grupo también se asignaron de forma aleatoria el subgrupo de pacientes a los que se les realizó las pruebas de imagen (n=15 grupo control y n=15 grupo tratamiento).

*El diagrama de flujo de este estudio se muestra en el **ANEXO 1**.

Reclutamiento y muestra

La muestra la componen pacientes diagnosticados de fibromialgia, reclutados en distintos centros de atención primaria de Zaragoza y que cumplen los siguientes *criterios de inclusión*:

- 1.- Hombre o mujer con edad entre 18 y 65 años.
- 2.- Capacidad para comprender el español.
- 3.- Diagnóstico de fibromialgia según los criterios diagnósticos del “American College of Rheumatology” [24] realizado por reumatólogo.
- 4.- Capacidad para leer y entender la Hoja de Información al Paciente.
- 5.- Firma del Formulario de Consentimiento Informado.

6.- En el caso de mujeres en edad fértil, compromiso de no quedarse embarazada durante todo el periodo de duración del estudio.

Los pacientes no debían cumplir ninguno de los siguientes criterios en el momento de la inclusión y durante toda la duración del estudio (**criterios de exclusión**):

1.- Estar en tratamiento farmacológico para fibromialgia. Sin embargo podían incluirse los pacientes que estando en tratamiento para la fibromialgia realizaran un periodo de lavado de una semana y suspendieran el tratamiento previo. Durante esa semana los pacientes podían tomar, en caso de que fuera necesario, analgésicos como paracetamol, ibuprofeno y otros AINEs para minimizar la influencia de la medicación en el estudio de neuroimagen cerebral.

2.- Estar tomando actualmente memantina o haber tomado memantina en los 6 meses previos a la selección.

3.- Otra enfermedad psiquiátrica del eje I utilizando SCID-I que pueda dificultar el seguimiento del protocolo (eje: demencia, abuso/dependencia de alcohol y/o sustancias, trastorno esquizofrénico, trastorno delirante crónico, depresión grave).

4.- Embarazo o lactancia materna.

5.- Hipersensibilidad al principio activo memantina o a los excipientes.

6.- Enfermedades que requieren precauciones especiales cuando se administra memantina según ficha técnica: 1.- Epilepsia. 2.- Circunstancias que puedan producir elevación del PH urinario (ej.: infecciones urinarias por Proteus, acidosis tubular renal, dieta vegetariana), infarto de miocardio reciente, enfermedad cardiaca congestiva e hipertensión arterial no controlada.

7.- Evidencia clínicamente significativa y activa de enfermedad hepática o renal, enfermedad hematológica, respiratoria, endocrina o cardiovascular (pacientes con diabetes controlada, o pacientes con hipertensión controlada, o bloqueo de rama derecha, completo o parcial, pueden ser incluidos en el estudio).

8.- Ingesta de fármacos que puedan producir interacciones relevantes con memantina según ficha técnica: agonistas del NMDA (amantadina, ketamina, dextrometorfano), L-Dopa, agonistas dopaminérgicos y agonistas colinérgicos).

9.- Medicación concomitante no permitida durante la semana previa a la primera visita de evaluación o previsión de que el paciente precisaría tratamiento (con al menos una de las medicaciones no permitidas durante el estudio): antidepresivos (duloxetina, venlafaxina, mirtazapina, bupropion e ISRS), analgésicos (pregabalina, gabapentina y opioides).

Además se informó a los pacientes que podían abandonar de forma prematura el estudio en cualquier momento, así como el investigador también podía a su criterio retirar a un paciente si consideraba que él o ella debía retirarse del estudio por razones de seguridad / eficacia o en el mejor interés del paciente.

*En el **ANEXO 2** se muestra el flujograma de la muestra. 63 personas fueron finalmente aleatorizadas, 31 personas fueron asignadas al grupo memantina y 32 al grupo placebo. En el grupo memantina se produjeron 5 abandonos mientras que en el grupo placebo fueron un total de 6 abandonos.

Intervención

-*Grupo de tratamiento*: recibió el fármaco del estudio, la memantina, en una dosis de 20 mg diarios durante 6 meses, incluyendo un periodo de ajuste de un mes.

-*Grupo de control*: recibió una dosis diaria de un placebo (pastillas recubiertas con la misma apariencia externa que el fármaco activo) y tenía el mismo número de pastillas que el grupo de tratamiento.

Se trata de un estudio doble ciego. Por consiguiente, los pacientes se asignaron al azar, y ni el paciente, ni el médico, ni el investigador que administraba los cuestionarios o realizaba la espectrometría sabía a qué grupo había sido asignado el paciente. La dosis recomendada de memantina en los adultos es de 20 mg una vez al día. Para reducir al mínimo los efectos adversos, se llegó a la dosis de 20 mg/día mediante el siguiente esquema: primera semana, 5 mg al día; segunda semana, 10 mg al día; tercera semana, 15 mg al día; cuarta semana, 20 mg al día.

La vía de administración del fármaco fue oral, en forma de comprimidos recubiertos con película. El medicamento para su uso en el estudio (dos pastillas de memantina y placebo) fue preparado, acondicionado y puesto en libertad por una persona calificada de acuerdo con los principios de buenas prácticas de fabricación, bajo

la responsabilidad de H. Lundbeck A / S. Una vez finalizado el ensayo, los pacientes continuaron con el tratamiento estándar de FM de acuerdo a las guías de práctica clínica.

Variables estudiadas e instrumentos de medición

La principal variable del estudio es la mejoría en la variable del dolor: umbral del dolor.

- Umbral del dolor, valorado mediante esfigmomanómetro. Se ha demostrado que el uso del esfigmomanómetro, test clínico utilizado ampliamente, es muy útil en la identificación de pacientes con FM [25].

Las variables secundarias son las siguientes: 1.) Variables clínicas: el estado cognitivo y de salud, estado de ansiedad y depresión, calidad de vida e impresión de mejoría global, valorados mediante test; 2.) la reducción de los niveles cerebrales de glutamato en diferentes regiones cerebrales valorados por espectroscopia por resonancia magnética (ERM).

1.) Variables clínicas

- Datos sociodemográficos: edad, sexo, estado civil, educación y ocupación.
- Estado cognitivo, evaluado mediante el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC). El MEC es una escala estructurada que consta de 35 puntos agrupados en siete categorías. En las poblaciones no geriátricas (menores de 65 años), como la muestra de nuestro estudio, el umbral que sugiere un "caso probable" de un trastorno cognitivo es menor de 27 puntos. Se utilizó la versión validada en español de este cuestionario [26].
- Estado de salud en fibromialgia evaluado por el Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). FIQ es un cuestionario autoadministrado de 10 ítems para medir el estado de salud de los pacientes con FM. Se utilizó la versión validada en español de este cuestionario [27].
- Estado de ansiedad y depresión, valorado mediante la Hospital Anxiety Depression Scale (HADS). Es una escala autoadministrada, diseñada para detectar la presencia de trastornos de depresión y ansiedad en pacientes.

Contiene 14 ítems puntuados del 1 al 4. Esta escala se compone de dos subescalas que evalúan por separado ansiedad y depresión. Se utilizó la versión validada en español [28].

- Calidad de vida, evaluada mediante el cuestionario EuroQol 5D (EQ5D). Se trata de un instrumento estandarizado utilizado como una medida de resultado de salud. Se utilizó la versión en español del cuestionario [29].
- Impresión de la mejoría clínica, evaluada mediante la Escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impresion CGI). Esta escala ha demostrado ser una medida sólida de la eficacia de muchos ensayos clínicos con medicamentos.

2.) Reducción de los niveles cerebrales de glutamato, valorado mediante espectrometría por resonancia magnética, a una submuestra de 30 sujetos seleccionados aleatoriamente (15 del grupo control y 15 del grupo intervención).

- Espectroscopia por resonancia magnética (ERM): Una imagen coronal ponderada en T2 (tiempo de repetición (TR) = 5350 ms, tiempo de eco (TE) = 85 ms, ángulo de 90 ° vuelta, el numero de excitaciones = 2, tamaño de la matriz = 320x256, campo de visión = 24 cm x 24 cm, grosor de corte / distancia = 5 / 0 mm) en el plano que pasa por el conducto auditivo interno y pedúnculo cerebral se utilizará para localizar volúmenes de interés (VOI) (2 x 2 x 2 cm) en ambos hipocampos . Una imagen medial sagital ponderada en T1 (tiempo de repetición (TR) = 560 ms, tiempo de eco (TE) = 12 ms, ángulo de 90 ° vuelta, el numero de excitaciones = 1, tamaño de la matriz = 256x160, campo de visión = 24 cm x 24 cm, grosor de corte / distancia = 5 / 0 mm) se obtuvo para localizar un voxel en la corteza cingulada posterior y parasagital T1 de 30 mm de respetar el derecho al plan del cuerpo calloso para localizar un voxel en la ínsula anterior y posterior.
- ¹H-MRS se llevó a cabo mediante un corto tiempo de eco (TE) de 35 milisegundos y un tiempo de repetición (TR) de 2000 milisegundos y 128 acumulaciones, utilizando un solo voxel con la técnica de spin echo, que utiliza la excitación selectiva con gradientes de ebullición para la supresión de agua. El modo de adquisición espectral se realizó mediante la técnica de sonda de prensa. (Espectroscopia cerebral de protones-Espectroscopia de puntos resueltos). Para la cuantificación de la concentración absoluta de los metabolitos cerebrales,

expresados en mmol / kg, utilizamos el programa de la frecuencia de uso independiente de dominio de ajuste LCModel, (versión 6.2-0), la aplicación de una corrección de la corriente de Foucault y el uso de la señal interna de agua fueron la referencia para calcular las concentraciones de metabolitos absoluta. Además del análisis individual de la glutamato (Glu), creatina (Cr), N-acetil aspartato (NAA) y compuestos (mI) myo-inositol, se estudió las concentraciones sumadas de los siguientes tres pares de compuestos: ANA + N-acetil glutamato aspartil (ANA + NAAG), referidas como el total de NAA, glicerofosfocolina + fosfocreatina (GPC), a que se refiere como el total de Cho, y el glutamato + glutamina, denominada GLX. Los valores absolutos metabolitos fueron considerados solo cuando el Kramer-Rao límite inferior fue inferior al 20%, lo que indicaba que estos metabolitos pueden calcularse de forma fiable. Las concentraciones químicas podían ser automáticamente extraídas de los espectros MR con el dominio del tiempo bien documentado y frecuencia espectral ajustados con paquetes de Software como LCModel (Stephen Provencher, Oakville, Ontario, Canadá).

*En el **ANEXO 3** se muestra el calendario de evaluación, registro y análisis de los parámetros de eficacia. Se realizaron 4 visitas a lo largo del estudio: basal, al mes (una vez concluida la titulación del fármaco), a los 3 meses y a los 6 meses. Se muestra el procedimiento y tiempos de evaluación de las pruebas.

Análisis estadístico

Usando para el cálculo del tamaño muestral los resultados del estudio piloto y asumiendo como variables principales la reducción del dolor medido mediante la escala Analógica Visual del Dolor y mediante esfigmomanometría, se obtuvo una media antes de la intervención de 56 (Desviación típica 14.9) con la medida realizada a través de la escala Analógica Visual y de 85 (Desviación típica 30.8) con la medida realizada a través del esfigmomanómetro. Tras el tratamiento las medias se modificaron a 44 (Desviación típica 16.9) y 104 (Desviación típica 20.6), respectivamente. Por lo tanto, asumiendo un nivel de confianza del 95 % y una potencia del 80% obtenemos un tamaño muestral de 28 individuos para cada grupo en el primer caso y de 30 individuos en cada grupo para la reducción medida a través del esfigmomanómetro. Por lo tanto, el

tamaño muestral elegido fue de 60 individuos, 30 asignados a cada uno de ambos grupos.

A continuación se describe el análisis estadístico definitivo que se está llevando a cabo en estos momentos, debido a la complejidad del mismo en el apartado resultados se comentarán únicamente los resultados preliminares del estudio, a la espera de completar el análisis estadístico.

Para describir las variables cuantitativas, se calcularán las medias y las desviaciones estándar que cumplan criterios de normalidad. En variables cualitativas, como algunas de las sociodemográficas, se empleará el estadístico Chi cuadrado. Las diferencias entre las variables clínicas entre el momento basal y a los 6 meses de seguimiento se calcularán utilizando un análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas. Para analizar los objetivos principales del estudio, las diferencias encontradas en la prueba de neuroimagen (espectrometría), realizadas en el momento basal y a los 6 meses de seguimiento, se analizarán calculando el estadístico t de Student para medidas apareadas. La relación entre la variable de neuroimagen y las variables clínicas se calculará mediante el test no paramétrico Rho de Spearman. Los análisis estadísticos se realizarán con el paquete estadístico SPSS 15.0, considerándose significativos los valores de p inferiores a 0,05.

En el análisis de efectividad clínica, se seguirán las recomendaciones establecidas por la declaración CONSORT (16) con el fin de comparar los dos grupos utilizando un análisis por intención de tratar. Inicialmente se realizará una comparación descriptiva (proporciones, medias o medianas) entre ambos grupos para variables claves a fin de establecer la comparabilidad basal de los grupos después de la aleatorización. Para estudiar los objetivos secundarios se realizará un análisis de la varianza de medidas repetidas incluyendo todas las evaluaciones en el tiempo. Para tal efecto la variable percepción del dolor, será utilizada como una variable continua. Los modelos incluirán ajustes por el valor basal de variable del dolor y por cualquier otra variable que hubiera demostrado diferencias en la medición basal. Se estudiarán posibles interacciones Grupo x Tiempo mediante Anova Factorial Mixto.

Adicionalmente se utilizarán otros modelos de regresión lineal para comparar las diferencias entre los grupos para cada una de las evaluaciones en el tiempo en

comparación con la línea de base. Se realizarán similares análisis utilizando el resto de las variables secundarias. Para el caso de valores perdidos se realizará un análisis de sensibilidad para estimar el efecto de los valores perdidos en los resultados. Adicionalmente dichos valores serán reemplazados utilizando diversas modalidades tales como últimos valores registrados e imputaciones.

Seguridad y vigilancia

Los eventos adversos se registraron y se tomó una determinación en cuanto a si una acción médica requerida estaba relacionada con el fármaco administrado. Cualquier evento adverso relacionado con el fármaco del estudio se registró y controló hasta su resolución o la estabilización. El proceso de notificación reglamentaria se siguió de acuerdo con la legislación pertinente en vigor (plazos, desenmascaramiento, y así sucesivamente). Se pidió a los participantes del estudio que informasen a los investigadores de cualquier efecto adverso (graves o no) que pudiera surgir en el transcurso del estudio, entre las visitas o cualquier otra circunstancia que pudiera dar lugar a su retirada de la investigación.

Ética

Este estudio se inició una vez que se recibió la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

El investigador fue responsable de obtener el consentimiento informado por escrito de cada uno de los pacientes. No se llevó a cabo ningún procedimiento específico del estudio en los pacientes antes de que hubieran otorgado su consentimiento informado. Antes de obtener el consentimiento informado por escrito, el investigador explicó a los pacientes, los objetivos, métodos y posibles riesgos del estudio, así como las posibles molestias que implicaba la participación en dicho estudio.

Se archivó una copia original de la HIP/CI firmada por el investigador y por el paciente, y el paciente recibió una copia del mismo.

El investigador se comprometió a garantizar la confidencialidad de los datos de los sujetos y cumplir con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

Resultados

Los resultados preliminares se comentan a continuación:

En la Tabla 1 se muestran las características sociodemográficas y clínicas de la muestra. La muestra estaba formada por 63 pacientes con una edad media (desviación estándar) de 47.86 (8.38) años, y el 93.8% de ellos eran mujeres. Entre las características clínicas cabe destacar la prevalencia de trastornos de depresión en el 57.1% de los casos, así como trastornos de ansiedad en el 60.3% de los sujetos.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra (n=63)

Variables Sociodemográficas	
Género: Mujer	61 (93.8%)
Edad (años)	Media: 47.86; DE: 8.38 (Intervalo:23-66)
Estado Civil	
Casado	45 (71.4%)
Soltero	9 (14.3%)
Divorciado/separado	7 (11.1%)
Viudo	2 (3.2%)
Educación	
Sin estudios	0 (0%)
Primarios incompletos	2 (3.2%)
Primarios completos	30 (47.6%)
Estudios secundarios	15 (23.8%)
Universitarios	16 (25.4%)
Situación Laboral	
Ama de casa	6 (9.5%)
Desempleado	15 (21.8%)
Empleado	21 (33.3%)
Baja por enfermedad	9 (14.3%)
Jubilado	2 (3.2%)
Discapacitado	10 (15.9%)
Variables clínicas	
Comorbilidad médica/psiquiátrica	
Abuso de tabaco	19 (30.2%)
Abuso de alcohol	1 (1.6%)
Artrosis	29 (46%)
Asma	5 (7.9%)
Diabetes	3 (4.8%)
Hipertensión	7 (11.1%)
Trastornos de ansiedad	38 (60.3%)
Trastornos depresivos	36 (57.1%)
CGI	Media: 4.65; DE: 0.90 (Intervalo: 2-7)
Dolor (esfingomanómetro)	Media: 131.11; DE: 48.38 (Intervalo: 40-240)
HADS-Ansiedad	Media: 11.92; DE: 4.39 (Intervalo: 4-20)

HADS-Depresión	Media: 9.03;	DE: 4.27 (Intervalo: 2-21)
MEC	Media: 33.43;	DE: 1.99 (Intervalo: 26-35)
FIQ	Media: 64.83;	DE: 15.55 (Intervalo: 19-90)
EQ5D	Media: 41.56;	DE: 20.82 (Intervalo: 5-95)

La Tabla 2 muestra las diferencias entre el grupo memantina y el grupo control respecto a sus características sociodemográficas y clínicas tras la aleatorización. Las características sociodemográficas de ambos grupos fueron similares en edad, género, estado civil, nivel educativo y situación laboral. Respecto a las variables clínicas tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 2. Comparación de características sociodemográficas y clínicas de la muestra entre grupos (Baseline)

	Grupo Memantina N=31	Grupo Placebo N=32	Significación
Variables Sociodemográficas			
Género: Mujer	30 (96.77%)	31 (96.87%)	X ² =0.001; df=2; p=0.98
Edad (años)	48.10 (8.70)	47.62 (8.18)	t=-0.22; df=61; p=0.82
Estado Civil			X ² =1.58; df=3; p=0.66
Casado	24/31(77.41%)	21/32 (65.62%)	
Soltero	4/31 (12.9%)	5/32 (15.62%)	
Divorciado/soltero	2/31 (6.45%)	5/32 (15.62%)	
Viudo	1/31 (3.22%)	1/32 (3.12%)	
Nivel Educativo			X ² =4.035; df=4; p=0.40
Sin estudios	0 (0%)	0 (0%)	
Primarios incompletos	0 (0%)	1/32 (3.12%)	
Primarios completos	17/31 (54.83%)	14/32 (43.75%)	
Estudios secundarios	5/31 (16.12%)	10/32 (31.25%)	
Universidad	9/31 (29.03%)	7/32 (21.87%)	
Situación Laboral			X ² =7.692; df=7; p=0.36
Ama de casa	5/31 (16.12%)	1/32 (3.12%)	
Desempleado	6/31 (19.35%)	9/32 (28.12%)	
Empleado	9/31 (29.03%)	12/32 (37.5%)	
Baja por enfermedad	5/31 (16.12%)	4/32 (12.5%)	
Jubilado	1/31 (3.22%)	1/32 (3.12%)	
Discapacitado	5/31 (16.12%)	5/32 (15.62%)	
Variables clínicas			
Años de enfermedad	11.90 (11.16)	13.06 (9.40)	t=0.446; df=61; p=0.65
CGI	4.58 (0.88)	4.72 (0.92)	t=0.605; df=61; p=0.54
Dolor (esfingo)	120.97 (44.18)	140.94 (50.88)	t=1.66; df=61; p=0.10
HADS-Ansiedad	12.29 (4.59)	11.56 (4.22)	t=-0.65; df=61; p=0.51
HADS-Depresión	9.13 (4.12)	8.94 (4.48)	t=-0.176; df=61; p=0.86
MEC	33.45(1.80)	33.41 (2.18)	t=-0.90; df=61; p=0.92
FIQ	66.18 (15.18)	63.53 (16.03)	t=-0.674; df=61; p=0.50
EQ5D	39.52 (21.03)	43.53 (20.77)	t=0.762; df=61; p=0.44

Tras los seis meses de intervención como puede observarse en la Tabla 3, se han producido diferencias significativas entre ambos grupos en el FIQ, CGI, Dolor, HADS-Depresión y MEC. Las diferencias de mayor magnitud se encontraron en la escala de Impresión Clínica Global ($d=0.7$), en el funcionamiento cognitivo ($d=0.74$) y en la variable depresión ($d=0.74$). En la escala HADS-Ansiedad y el cuestionario EQ5D no se han encontrado diferencias significativas entre los grupos. Estos datos se han obtenido de una muestra de 52 pacientes, ya que 11 de ellos abandonaron en el transcurso del estudio.

Tabla 3. Variables de resultado a los 6 meses de seguimiento entre memantina y placebo

	Grupo Memantina N=26	Grupo Placebo N=26	Significación	Magnitud del efecto*
FIQ	50.52 (11.16)	60.23 (19.17)	t=2.23; df=50; p=0.030	$d=0.60$
CGI	3.92 (0.65)	4.36 (0.7)	t=2.28; df=50; p=0.027	$d=0.7$
Dolor (esfingo)	105.80 (52.43)	81.25 (21.12)	t=2.13; df=50; p=0.038;	$d=0.66$
HADS-Ansiedad	10.96 (5.22)	11.48 (3.79)	t=0.40; df=50; p=0.690	NS
HADS-Depresión	7.75 (3.31)	10.20 (3.32)	t=2.58; df=50; p=0.013	$d=0.74$
MEC	34.54 (0.58)	33.68 (1.52)	t=-2.59; df=50; p=0.013	$d=0.74$
EQ5D	48.96 (18.05)	52.60 (20.67)	t=0.65; df=50; p=0.510	NS

d 0.2=pequeño; 0.5=moderado; 0.8=grande

*Cohen's d

Respecto a los acontecimientos adversos (AAs) ocurridos durante el estudio, ninguno de ellos fue considerado como grave. Se recogieron 58 AAs que ocurrieron en un total de 31 sujetos. En la tabla 4 se recogen los 58 AAs ocurridos durante el estudio. El evento más numeroso registrado fue *Mareo* con un total de 12 casos. El segundo evento más reportado fue el de *Cefalea*, sufrido en un total de 11 pacientes. Estos pacientes aquejaron haber sufrido dolores de cabeza frecuentes tras el inicio del tratamiento. En este estudio no se identificaron riesgos nuevos o potencialmente importantes que puedan hacer cambiar el perfil de seguridad ya conocido de memantina. Ningún acontecimiento adverso acontecio con una frecuencia que sugiera un riesgo añadido para la población tratada.

Tabla 4. Resumen de acontecimientos adversos ocurridos durante el estudio

	Nº DE CASOS		
	Grupo Memantina	Grupo Placebo	Total
INFECCIONES E INFESTACIONES			
Infeción del tracto urinario	2	0	2
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTANEO			
Hiperhidrosis	0	1	1
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO			
Alteración del equilibrio	2	0	2
Cefalea	4	5	9
Mareo	8	4	12
Somnolencia	0	2	2
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES			
Dolor en abdomen	1	0	1
Estreñimiento	1	0	1
Náuseas	0	4	4
Trastorno gastrointestinal	0	1	1
Vómitos	1	2	3
TRASTORNOS GENERALES			
Dolor	1	1	2
Fatiga	0	2	2
Hinchazón	0	1	1
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO			
Artralgia	2	0	2
Pérdida de fuerza muscular	1	0	1
Tendinitis	1	0	1
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS			
Insomnio	3	3	6
Nerviosismo	2	1	3
Terror durante el sueño	0	1	1
Trastorno de angustia	1	0	1
TOTAL			58

Respecto a los resultados de la espectrometría parecen apuntar una ausencia de cambios significativos en los niveles de glutamato tras los seis meses de tratamiento. Análisis más completos se están llevando a cabo actualmente.

Discusión

Es bien sabido la necesidad de desarrollo de tratamientos innovadores y más eficaces para la fibromialgia, por eso el punto fuerte de este estudio es que se trata del primer ensayo aleatorizado y controlado de memantina para el tratamiento de la fibromialgia.

Se ofreció participar en el estudio a 70 pacientes. Siete de ellos fueron descartados: uno de ellos no cumplía criterios de inclusión y el resto se negaron a participar por diversos motivos. La muestra incluida en el estudio mostró las características esperadas en pacientes con fibromialgia, predominio de mujeres (93.8%), de mediana edad (47.86), y casadas (71.4%).

La muestra de este estudio tras la aleatorización dio lugar a dos grupos con características tanto sociodemográficas como clínicas similares. No se encontraron diferencias significativas en ninguna variable, por lo tanto ambos grupos eran homogéneos y comparables entre sí.

Los resultados preliminares de este estudio demuestran que la memantina es útil para el tratamiento de la fibromialgia. Los resultados arrojados en este estudio son acordes con los encontrados en el estudio exploratorio (Número EudraCT: 2011-000802-23) realizado anteriormente.

En el estudio actual, al igual que en el exploratorio se encontraron mejoras en el estado cognitivo (evaluado por la escala MEC) la depresión (evaluada por la escala HADS) y en la mejoría clínica percibida (evaluado por la escala de Impresión Clínica Global), siendo significativas las diferencias encontradas entre el grupo memantina y el grupo placebo.

La cognición es uno de los síntomas más incapacitantes en la fibromialgia [30] y está fuertemente correlacionada con la depresión [31]. Ambos mejoraron tras el tratamiento de 6 meses con memantina.

A diferencia del estudio exploratorio donde no se encontraron diferencias significativas en estado de salud, en este estudio sí se encontraron diferencias significativas en el estado de salud (medido por el cuestionario FIQ) entre ambos grupos. Los sujetos del grupo memantina manifestaron un mejor estado de salud que los del grupo placebo. Además comparando los valores del FIQ del grupo memantina en la visita basal con los valores del mismo grupo tras los seis meses de intervención el estado de salud ha mejorado considerablemente.

Respecto al dolor decir que tras los seis meses de tratamiento hubo diferencias significativas entre los dos grupos, el grupo memantina reportó mayor umbral de dolor que el grupo placebo. Sin embargo si comparamos los valores basales de dolor con los valores tras los seis meses de intervención, ambos grupos reportaron menor umbral de dolor tras los seis meses de intervención. Esto puede ser debido a la propia evolución de la enfermedad. Sería conveniente analizar no solo el umbral de dolor, sino también el dolor percibido mediante una escala visual analógica (EVA) ya que es probable que aunque el umbral de dolor se reduzca los pacientes reporten una mejoría en la puntuación de dolor percibido. La utilidad psicométrica de las EVA ha sido ampliamente demostrada [32].

No se encontraron diferencias significativas en ansiedad (evaluado por la escala HADS) ni en calidad de vida (medido por el cuestionario EuroQol 5D), esto último puede ser debido a que está demostrado que este cuestionario es poco sensible al cambio en fibromialgia.

Respecto a la resonancia magnética por espectroscopia los resultados parecen apuntar que no se han producido cambios en los niveles de glutamato, dichos niveles parecen no haber disminuido en ninguna de las áreas cerebrales estudiadas. Esto puede ser debido a que seis meses de seguimiento no sean suficientes para producir una disminución de los niveles de glutamato, o bien a que el mecanismo de acción de la memantina no sea mediante la reducción de los niveles de glutamato o mediante la prevención de su lanzamiento, sino que sea por la reducción del efecto neurotóxico del glutamato mediante el bloqueo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), evitando de este modo la entrada del exceso de calcio [33].

Como limitaciones del estudio destacar las limitaciones específicas para el estudio de espectrometría, por un lado la proporción de la materia gris / sustancia blanca y LCR dentro del voxel correspondiente no se puede calcular, por lo que las señales de ¹H-MRS, que son producidos por tanto gris y sustancia blanca , representaron una amalgama de varios tipos de células. Por otro lado, los metabolitos no se cuantifican mediante la segmentación y CSF-corrección, por lo que los niveles medidos de glutamato a menudo se contaminan en parte por glutamina. Además, el glutamato existe en la piscina neurotransmisor, así como en la piscina metabólica.

Otra limitación a destacar es el bajo número de hombres incluidos en este estudio, sería interesante incluir más hombres con FM en próximos estudios.

Investigaciones futuras deben ir dirigidas a establecer nuevas hipótesis sobre la etiología de la fibromialgia, y de los orígenes de los síntomas de la enfermedad. Es necesario un mayor número de ensayos controlados que aporten evidencia científica acerca del uso de la memantina en pacientes con fibromialgia.

Bibliografía

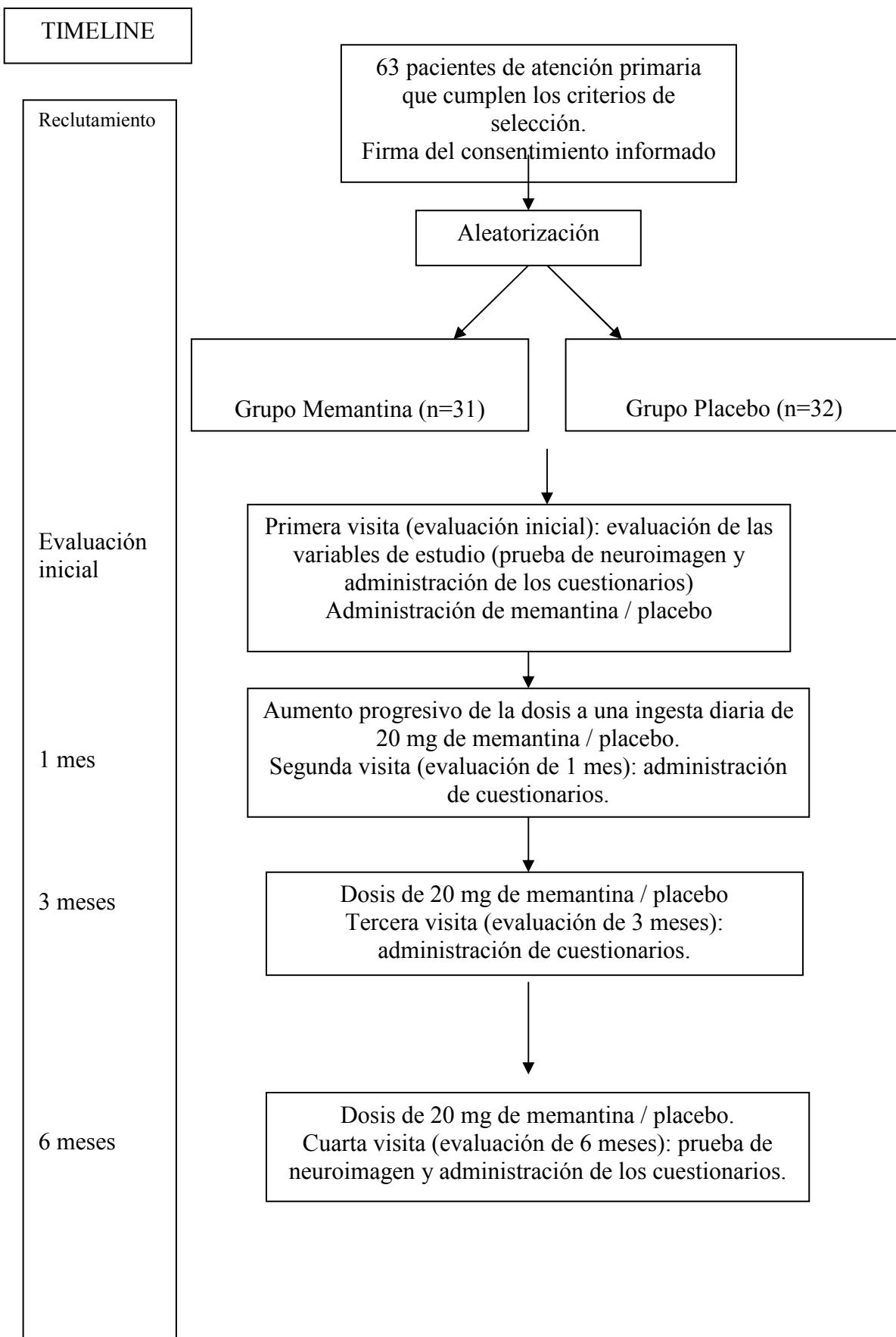
- 1.-Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, Price DD. Effects of the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist Dextromethorphan on Temporal Summation of Pain Are Similar in Fibromyalgia Patients and Normal Control Subjects. *Journal of Pain* 2005;6:323–332.
- 2.-Graven-Nielsen T, Kendall SA, Henriksson KG, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000; 85:483–491.
- 3.-Chen HSV, Lipton SA. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. *J Neurochem* 2006;97:1611–1626.
- 4.-Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333–1341.
- 5.-Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317–324.
- 6.-Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. A 24-week open-label extension of memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2006;63:49–54.
- 7.-Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AGD, Jensen TS. Memantine (a N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist) in the Treatment of Neuropathic Pain After Amputation or Surgery: A Randomized, Double-Blinded, Cross-Over Study. *Anesth Analg* 2000; 91:960–966.
- 8.-Weinbroum AA, Rudick V, Paret G, Ben-Abraham R. The role of dextromethorphan in pain control. *Can J Anaesth* 2000;47:585–596.
- 9.-Sinis N, Birbaumer N, Gustin S, et al. Memantine treatment of complex regional pain syndrome: a preliminary report of six cases. *Clin J Pain* 2007;23:237–243.
- 10.-Hackworth RJ, Tokarz KA, Fowler IM, Wallace SC, Stedje-Larsen ET. Profound Pain Reduction After Induction of Memantine Treatment in Two Patients with Severe Phantom Limb Pain. *Anesth Analg* 2008;107:1377–1379.

- 11.-Wolfe J, Smythe HA, Yunus Mb, et al. American College of Rheumatology 1990. Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthr Rheum 1990; 33: 160–172.
- 12.-Valverde M, Juan A, Ribas B, Benito Urbina JC, Carmona I, y grupo de trabajo EPISER 2000 Prevalencia de la fibromialgia en la población española. Estudio EPISER 2000. Rev Esp Reumatol 2000; 27:157.
- 13.-Gamero Ruiz F, Gabriel Sanchez R, Carbonell Abello J, Tornero Molina J, Sanchez -Magro I. Pain in Spanish rheumatology outpatient offices: EPIDOR epidemiological study. Rev Clin Esp 2005; 205(4): 157-63.
- 14.-Briley M. Drugs to treat fibromyalgia – the transatlantic difference. Curr Opin Investig Drugs 2010; 11: 16-18.
- 15.-García Campayo J, Magdalena J, Fernandez E, Magallón R, Salas M and Sobradiel N: Effectiveness of treatments for fibromyalgia depending of level of care: a meta-analysis. Arthritis Res Ther 2008, 10(4):R81.
- 16.-Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus are associated with low pain threshold levels. Arthr Rheum 1995;38:926–938.
- 17.-Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the thalami. Arthr Rheum 2000;43:2823–33.
- 18.-Garcia-Campayo J, Sanz-Carrillo C, Baringo T, Ceballos C. SPECT scan in somatization disorder patients. Australia & New Zealand Journal of Psychiatry 2001;35:359-63.
- 19.-Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, Clauw DJ: Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. Arthritis Rheum 2009; 60:3146-3152.
- 20.-Valdes M, Collado A, Bargallo N, Vazquez M, Rami L, Gomez E, Salamero M: Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. Arthritis Rheum 2010;62:1829-36.
- 21.-Fayed N, Garcia-Campayo J, Magallón R, Andres-Bergareche H, Luciano JV, Andres E, Beltran J: Localized 1H-NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline, and N-acetylaspartate. Arthritis Res Ther 2010;12:R134.

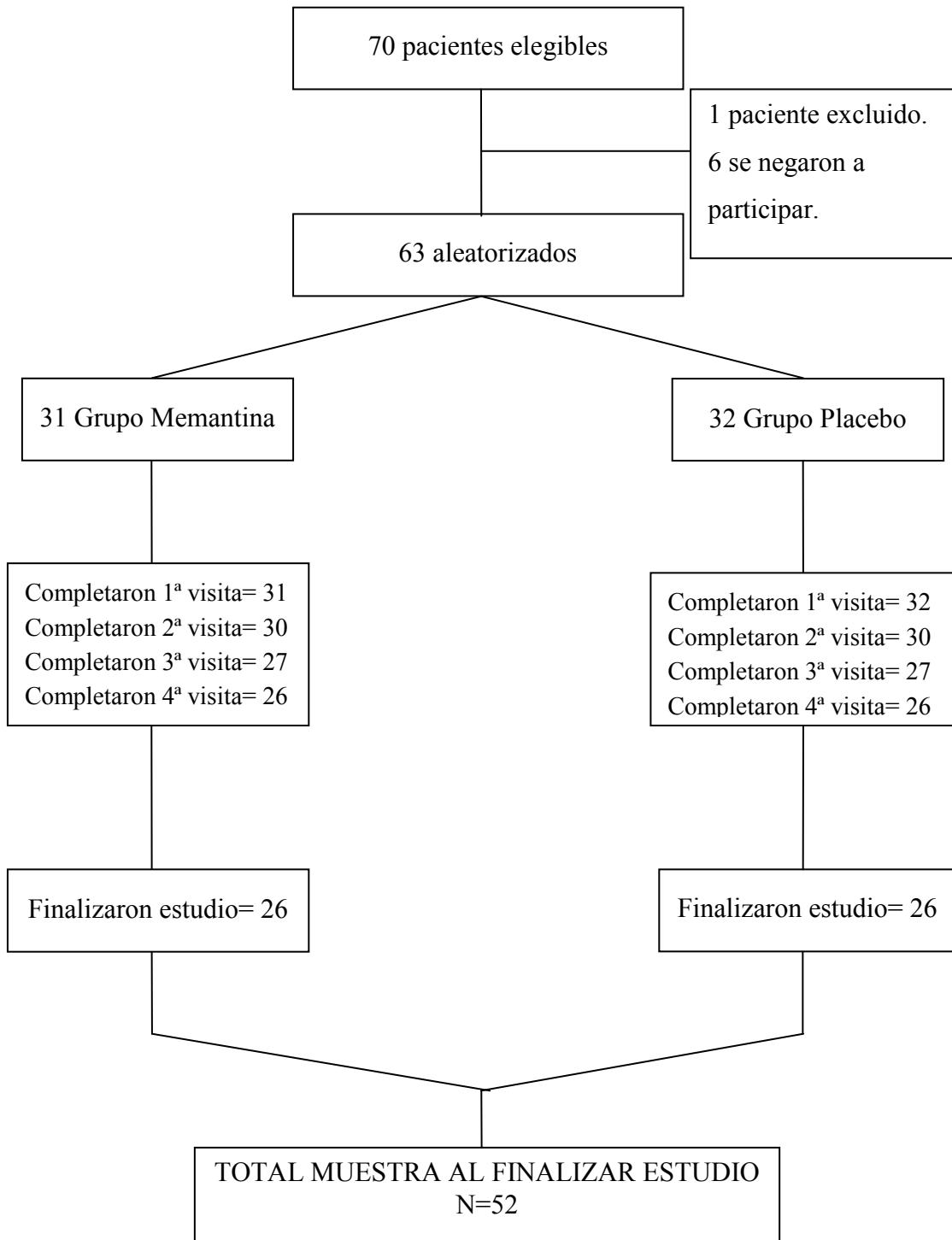
- 22.-Harris RE. Elevated excitatory neurotransmitter levels in the fibromyalgia brain. *Arthritis Res Ther* 2010;12:141.
- 23.-Choi DW, Koh JY, Petres S. Pharmacology of glutamate neurotoxicity in cortical cell culture: attenuation by NMDA antagonists. *J Neuroscience* 1988; 8: 185-96.
- 24.-Wolfe J, Smythe HA, Yunus Mb, et al. American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthr Rheum* 1990; 33:160–172
- 25.-Vargas A, Vargas A, Hernandez-Paz R, Sanchez-Huerta JM, Romero-Ramirez R, Amezcuas- Guerra L, Kooh M, Nava A, Pineda C, Rodriguez-Leal G, Martinez-Lavin M. Sphygmomanometry-evoked allodynia- as simple bedside test indicative of fibromyalgia: a multicenter developmental study. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12:272–4.
- 26.-Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, de la Camara C, Ventura T, Morales Asin F, Fernando Pascual L, Montanes JA, Aznar S: Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population. *Med Clin (Barc)* 1999, 112:767-774.
- 27.-The Fibromyalgia Impact Questionnaire: a validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2004; 22:554–60.
- 28.-Tejero A, Guimera EM, Farre JM, Peri JM. Uso clínico del HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) en población psiquiátrica: un estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez. *Rev Dep Psiquiatr Fac Med Barc*. 1986; 13:233–8.
- 29.-Badia, X., Roset, M., Herdman, M. y Segura, A. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clin (Barc)* 1999, 112 (Supl 1), 79-86.
- 30.-Glass JM. Fibromyalgia and cognition. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(Suppl 2):20–24.
- 31.-JA. Neuropsychological impairment in fibromyalgia: relation to depression, fatigue, and pain. *J Psychosom Res*. 2003;55:321–329. doi: 10.1016/S0022-3999(02)00628-1.
- 32.-Sriwatanakul K, Kelvie W, Lasagna L. Studies with different types of visual analog scales for measurement of pain. *Clin Phrmacol Ther*. 1983; 34:234–239.
- 33.-Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacology* 2006; 6: 61-67.

Anexos

ANEXO 1: Diagrama de flujo del estudio.



ANEXO 2: Flujograma de la muestra.



ANEXO 3: Procedimiento y tiempos de evaluación de las pruebas.

Visita	Base	1 mes	3 meses	6 meses
Visita nº	1	2	3	4
Selección y Evaluaciones basales y de eficacia clínica				
Firma del consentimiento informado	X			
Diagnóstico	X			
Criterios de inclusión/exclusión	X			
Datos sociodemográficos	X			
Umbral de dolor (esfingomanómetro)	X	X	X	X
Estado cognitivo, mediante el Mini-Examen Cognoscitivo (MEC)	X	X	X	X
Estado de salud en fibromialgia, mediante el Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	X	X	X	X
Estado de ansiedad y depresión, mediante la escala Hospital Anxiety depression scale (HADS)	X	X	X	X
Calidad de vida, mediante el cuestionario EuroQol 5D (EQ5D)	X	X	X	X
Escala de Impresión Clínica Global (CGI)	X	X	X	X
Evaluación de imagen				
Espectroscopia por resonancia magnética (ERM)	X			X
Evaluación de seguridad				
Acontecimientos adversos		X	X	X
Otros procedimientos del estudio				
Dispensación del producto en investigación	X	X	X	
Producto en investigación devuelto y recuento del producto		X	X	X
Medicación reciente y concomitante	X	X	X	X

