

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Eficacia de memantina en el tratamiento de fibromialgia durante 6 meses de seguimiento.

Olivan-Blazquez B, Herrera-Mercadal P, Puebla-Guedea M, et al. Efficacy of memantine in the treatment of fibromyalgia: A double-blind, randomised, controlled trial with 6-month follow-up. *Pain*. 2014 Dec;155(12):2517-25.

Abreviaturas: CGI: Clinical Global Impressions Scale (Escala de Impresión Global Clínica); DE: desviación estándar; EuroQol 5D: Cuestionario de 5 dimensiones de calidad de vida, del proyecto EuroQol; EVA dolor: Umbral de dolor con una Escala Visual Analógica; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire (Cuestionario de Impacto en la fibromialgia); HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria); IC 95%: intervalo de confianza al 95%; MMSE: Mini-Mental State Examination (Mini Examen del Estado Cognoscitivo); NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; RAR: reducción absoluta del riesgo; MMSE: Mini-Mental State Examination (Mini Examen del Estado Cognoscitivo).

NOTA SOBRE NUESTROS CÁLCULOS: Nosotros calculamos las diferencias entre las variables cualitativas o dicotómicas mediante ji cuadrado de Pearson. Para las variables continuas, estimamos las diferencias de las medias entre grupos independientes, afectándolas de sus correspondientes IC al 95% en función de su homo o heterocedasticidad. Dichos IC al 95% nos sirven para calcular los correspondientes a la d de Cohen. Las calculadoras están disponibles en: http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls y http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls

I. INTRODUCCIÓN.

El dolor es el síntoma más frecuente y discapacitante de la fibromialgia. Se sospecha que este dolor es causado por la función alterada de estructuras en el sistema nervioso central, incluyendo las cortezas sensoriales y motoras primarias y secundarias, la ínsula, la corteza cingulada anterior, el tálamo, la corteza prefrontal dorsolateral, y los ganglios basales. Estas regiones han sido denominada la matriz del dolor, ya que son activadas en respuesta a un estímulo doloroso. Un creciente cuerpo de evidencia sugiere que el glutamato, un neurotransmisor excitador en el sistema nervioso central, puede desempeñar en parte un papel en la fisiopatología de la fibromialgia, ya que su concentración es elevada en la ínsula, el hipocampo y la corteza cingulada posterior. Como consecuencia, algunos autores han sugerido que los fármacos bloqueantes del glutamato, tales como memantina, podrían ser útiles en el tratamiento de la fibromialgia mediante la reducción de los efectos perjudiciales que resultan de niveles excesivamente altos de glutamato que se encuentran en esta condición en el cerebro. Se cree que memantina no actúa mediante la reducción de los niveles de glutamato o evitando su liberación, sino que se cree que reduce el efecto neurotóxico del glutamato mediante el bloqueo del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), impidiendo con ello la entrada de exceso de calcio.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Evaluar en un corto tiempo de seguimiento de 6 meses el efecto en el umbral y percepción del dolor de memantina en 31 personas diagnosticadas de fibromialgia frente a 32 similares con placebo. Simultáneamente, evaluar su eficacia en el tratamiento de otros síntomas de la fibromialgia, como la función cognitiva, estado de salud, impresión clínica global, ansiedad, depresión y calidad de vida.

Duración planificada: 6 meses.

B) TIPO DE ESTUDIO. El diseño es de un estudio aleatorizado y controlado (con placebo), con una significación estadística de 0,05 y una potencia estadística del 80%, para detectar una diferencia en la variable [Umbral de dolor con esfigomanómetro] desde 104 mm Hg en el inicio hasta 85 mm Hg al final, según el estudio piloto previo, es decir 19 mm Hg con una desviación estándar de

20. Con estos datos, contando con un 5% de pérdidas, se obtiene un tamaño de 32 individuos por grupo.

Para calcular las diferencias en el inicio, los autores utilizan la ji cuadrado de Pearson en las variables cualitativas o dicotómicas y el análisis de la covarianza en las variables continuas. Las diferencias en el seguimiento y al final del estudio las calculan mediante el tamaño del efecto o “d de Cohen”.

CÁLCULO TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS MEDIAS			
Abreviaturas: RA: Riesgo Absoluto; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de pacientes necesario de cada uno de los grupos			
Diferencia de Medias (DM)	19		
Desv Estándar (s)	26		
c = DM / s	0,73		
Para un error alfa	5%	=> z $\alpha/2$ =	1,960
Para un error beta	20%	=> z β =	0,842
n (cada grupo) =	30		
2n (total) =	60		
Esperando unas pérdidas del 1% => Total =			63

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Edad entre 18 y 65 años con capacidad de comprender la lengua española, con un diagnóstico de fibromialgia por un especialista en reumatología de acuerdo con los criterios diagnósticos del American College of Rheumatology (ACR 1990).

2º Criterios de exclusión: **1)** estar en tratamiento farmacológico para fibromialgia, porque para esto habría que interrumpir dicho tratamiento y pasar por un período de lavado de 1 semana para minimizar la influencia de la medicación sobre las medidas de imagen cerebral, teniendo en cuenta que durante esta semana, los pacientes podrían tomar pequeñas dosis de analgésicos tales como tramadol (100 mg) o paracetamol (325 mg) si es necesario, pero sólo esporádicamente para minimizar la influencia de la medicación en las imágenes cerebrales. **2)** b) estar en tratamiento con memantina o haberla utilizado durante el 1 año antes del inicio. **3)** Diagnóstico de un trastorno psiquiátrico del eje I (demencia, alcohol y / o abuso de sustancias / dependencia, o la esquizofrenia), utilizando la Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID-I), ante el riesgo de que podrían obstaculizar la adhesión al protocolo. **4)** Hipersensibilidad, intolerancia o interacciones en relación al principio activo y/o excipiente; **5)** Embarazo o lactancia.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variables primarias: 1) Umbral del dolor en mm Hg mediante esfigmomanómetro¹; y 2) Percepción del dolor en cm mediante la puntuación en una escala visual analógica² de 10 cm.

2º Variables secundarias: Puntuación en cuestionarios de estado cognitivo, estado de salud, estado de ansiedad y depresión, impresión de mejoría clínica, y calidad de vida, de las cuales hacemos una breve descripción al final.

Los efectos secundarios se evalúan y puntúan mediante la escala para psicofármacos UKU (Udvalg for Kliniske Undersøgelser) de 48 ítems.

¹ Las personas sanas tienden a sentir dolor cuando el manguito de presión se infla a 160 mm Hg o más, mientras que los pacientes con FM generalmente sienten a presiones entre 100 y 110 mm Hg o más bajas.

² Una escala analógica visual suele ser una línea horizontal de 10 cm, con líneas perpendiculares en los bordes, para señalar la experiencia del dolor. El extremo superior contiene el “100” con la expresión verbal “máximo dolor experimentado alguna vez”. El extremo interior contiene el “0” con la expresión “sin dolor”.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, mediante una computadora central.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí, pues recibía la asignación llamando a un teléfono central.

3º Pacientes que fueron al grupo de intervención y de control.

a) Grupo de intervención: 31 pacientes con memantina.

b) Grupo de control: 32 pacientes, con placebo.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: No hubo diferencias en las características sociodemográficas y clínicas, tal como se resume en la **tabla 1**.

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas en el inicio.			
	Grupo Memantina; n= 31	Grupo Placebo; n= 32	Valor de p (*)
Sexo: Mujeres	30/31 (96,77%)	31/32 (96,88%)	0,982
Edad, años	48,09 (DE 8,7)	47,62 (DE 8,18)	0,826
Estada/o marital			
Casada/o	24/31 (77,42%)	21/32 (65,63%)	0,812
Soltero	4/31 (12,9%)	5/32 (15,63%)	
Divorciada/o / Separada/o	2/31 (6,45%)	5/32 (15,63%)	
Viudo	1/31 (3,23%)	1/32 (3,13%)	
Educación académica			
Analfabeto	0/31 (0%)	0/32 (0%)	0,729
Estudios primarios incompletos	1/31 (3,23%)	1/32 (3,13%)	
Estudios primarios completos	16/31 (51,61%)	14/32 (43,75%)	
Estudios secundarios	5/31 (16,13%)	10/32 (31,25%)	
Universidad	9/31 (29,03%)	7/32 (21,88%)	
Estada/o laboral			
Ama de casa	5/31 (16,13%)	1/32 (3,13%)	0,603
Desempleada/o	6/31 (19,35%)	9/32 (28,13%)	
Empleada/o	9/31 (29,03%)	12/32 (37,5%)	
Baja laboral	4/31 (12,9%)	4/32 (12,5%)	
Retirada/o	1/31 (3,23%)	1/32 (3,13%)	
Discapacitada/o	5/31 (16,13%)	5/32 (15,63%)	
Altura, cm	161 (DE 5)	162 (DE 5)	0,430
Peso, kilogramos	68,67 (DE 10,29)	69,46 (DE 12,58)	0,786
Cuestionarios diagnósticos			
Umbral dolor mmHg esfingomanómetro	88,54 (DE 21,64)	91,56 (DE 21,56)	0,581
Percepción dolor, Esc Vusual Analóg	6,56 (DE 2,15)	6,48 (DE 2,07)	0,881
HADS-Ansiedad	12,29 (DE 4,59)	11,56 (DE 4,22)	0,513
HADS-Depresión	9,12 (DE 4,12)	8,93 (DE 4,48)	0,862
Mini Mental, MMSE	33,45 (DE 1,8)	33,4 (DE 2,18)	0,921
Calidad vida, EQ5D	39,5 (DE 21,03)	43,53 (DE 20,77)	0,447
Impacto en fibrimialgia, FIQ	66,18 (DE 15,18)	63,53 (DE 16,03)	0,503
Impresión Global Clínica, CGI	4,58 (DE 0,88)	4,71 (DE 0,92)	0,569
(*) Valor de p mediante ji cuadrado para las variables dicotómicas y por test t para las continuas.			

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos y otros profesionales que hacen el seguimiento?: Sí. ¿Y para los investigadores que asignaban las puntuaciones?: Sí, para los profesionales que administraron y puntuaron los cuestionarios de evaluación psíquica.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Tras la aleatorización, los participantes del grupo de intervención recibieron memantina 20 mg/día tras un período de titulación de 1 mes para evitar efectos adversos, consistente en 5 mg la primera semana, 10 mg la segunda, 15 mg la tercera y 20 mg a partir de la cuarta. Los del grupo de control recibieron un placebo enmascarado.

Los pacientes fueron evaluados en el inicio y al final de los meses 1, 4 y 6.

Los investigadores que aplicaron los cuestionarios recibieron un entrenamiento de 4 horas para mejorar la fiabilidad (concordancia) intra-observador.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: 6 meses.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas: No hubo diferencias estadísticamente significativas en los abandonos: a) por efectos adversos abandonaron 2 pacientes en grupo de memantina y 1 en el grupo de placebo ($p=0,53$); y b) por deseos de los pacientes, 3 y 5 respectivamente ($p=0,48$).

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Por intención de tratar. En caso de un dato perdido se consideraba que era el mismo de la última observación (last observation carried forward).

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables:

Umbral de dolor en mm Hg con esfigmomanómetro: A los 6 meses, la media en el grupo de memantina fue 115,81 (DE 16,68) frente a 89,68 (DE 30,84) en el grupo de placebo, Diferencia de medias -26,13 (-38,68 a -13,58), y d de Cohen -1,1 (-1,63 a -0,57), cuyo tamaño del efecto es de mediano-grande, según recomienda interpretar Cohen.

Percepción del dolor en cm con una Escala Visual Analógica de 10 cm: A los 6 meses, la media en el grupo de memantina fue 4,87 (DE 1,45) frente a 7,01 (DE 1,53) en el grupo de placebo; Diferencia de medias 2,14 (1,39 a 2,89), y d de Cohen 1,44 (0,93 a 1,94), cuyo tamaño de efecto es grande, según recomienda interpretar Cohen.

Puntuaciones en las escalas y cuestionarios: Salvo en la Subescala HADS-Ansiedad, en todas las demás se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de memantina.

Todas las diferencias de medias y los tamaños de los efectos al final de los meses 1, 3 y 6, las mostramos en detalle al final en la **tabla 2**.

2º Efectos adversos: Como mostramos al final en la **tabla 3**, en los 6 meses que duró el ensayo, las diferencias entre los grupos no alcanzaron la significación estadística, mediante el test exacto de Fischer (dos colas).

IV. CONFLICTO DE INTERESES Y CALIDAD DEL ESTUDIO.

A) CONFLICTOS DE INTERESES: Los autores declaran no tener conflicto de intereses. El estudio se financió con una beca del Instituto de Salud Carlos III salvo la medicación, que la proporcionó el laboratorio que comercializa memantina.

B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara y precisa?: Sí, aunque el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento son pequeños, por lo que pregunta no puede extrapolarse a otra población y tiempo de seguimiento.
¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí.

¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: **Sí.**
¿Estaban equilibrados los factores pronósticos entre ambos grupos?: **Sí.**
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento? **Sí.** ¿Y para los que asignan las puntuaciones de las escalas y cuestionarios?: **Sí.**
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: **Si.**
¿Se contabilizaron los abandonos?: **Sí.** ¿Y las pérdidas?: **Sí.**
¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”?: **Sí.**

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia ALTA-MODERADA. Justificamos la rebaja porque el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento son pequeños, por lo que los resultados no pueden extrapolarse a poblaciones más grandes ni a tiempos de seguimiento más extensos.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

Los investigadores señalan entre las limitaciones que se trata de una muestra pequeña y un tiempo de seguimiento corto, por lo que no pueden extrapolarse a perfiles de pacientes con fibromialgia más amplios, complejos y polimedicados, ni a períodos mayores de 6 meses, pues otras investigaciones han mostrado una declinación del efecto a medio-largo plazo respecto al corto plazo.

En España la comercialización de memantina no está autorizada para fibromialgia, por lo que su posible utilización habría de hacerse por la vía de “medicamentos en situaciones especiales³”. Actualmente el precio de referencia de memantina 20 mg es de 2,57 euros/día (78,38 euros/mes)

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Memantina en 31 pacientes diagnosticadas de fibromialgia ha mostrado mejores resultados en el umbral y percepción del dolor que 32 pacientes similares con placebo. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de memantina en las siguientes escalas o cuestionarios: **1)** HADS-Depresión: Subescala de Depresión de la Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria (Hospital Anxiety and Depression Scale); **2)** MMSE: Mini Examen del Estado Cognoscitivo (Mini-Mental State Examination); **3)** EuroQol 5D: Cuestionario de 5 dimensiones de calidad de vida, del proyecto EuroQol; **4)** FIQ: Cuestionario de Impacto en la fibromialgia (Fibromyalgia Impact Questionnaire); y **5)** CGI: Escala de Impresión Global Clínica (Clinical Global Impressions Scale).

En la Subescala HADS-Ansiedad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

El pequeño tamaño de la muestra y el corto tiempo de seguimiento no permiten hacer recomendaciones clínicas para perfiles de pacientes con fibromialgia más amplios, complejos y polimedicados, ni para períodos mayores de 6 meses. Pero los resultado sí llevan a recomendar continuar con más estudios que permitan conocer los beneficios y daños añadidos a medio y largo plazo en personas diagnosticadas de fibromialgia cuando el dolor y demás síntomas sean incapacitantes y éstos no puedan mejorarse con terapia cognitivo-conductual, ejercicios físicos, fisioterapia u otras terapias no farmacológicas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ESCALAS DIAGNÓSTICAS UTILIZADAS EN ESTE ESTUDIO

CGI: Clinical Global Impressions Scale (Escala de Impresión Global Clínica).

³ Acceso a medicamentos en situaciones especiales. Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/instruccTramitacion.htm>

Esta escala se utiliza comúnmente como una medida de la gravedad de los síntomas, la respuesta al tratamiento, y la eficacia de los tratamientos en estudios de pacientes con trastornos mentales. La CGI-Gravedad de la Enfermedad es una escala de 1 a 7 puntos que requiere que el clínico valore la gravedad de la enfermedad del paciente en el momento de la evaluación, en relación con la experiencia pasada del clínico con pacientes que tienen el mismo diagnóstico. Teniendo en cuenta la experiencia clínica total, se evalúa la gravedad de la enfermedad mental del paciente según las siguientes clasificaciones: 1, normal, no del todo mal; 2, en el límite de la enfermedad mental; 3, levemente enfermo; 4, moderadamente enfermo; 5, marcadamente enfermo; 6, gravemente enfermo; o 7, muy enfermo

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria):

Es una escala de auto-informada que fue desarrollada para detectar la presencia de trastornos de ansiedad y depresión en pacientes en atención primaria. Contiene 14 ítems, cada uno de los cuales graduados en una escala tipo Likert de 4 puntos. Esta escala se compone de 2 subescalas que evalúan por separado depresión (HADS-depresión) y ansiedad (HADS-ansiedad).

En la versión original de esta escala se proponen los mismos puntos de corte para ambas subescalas, a saber: Normal, de 0 a 7 puntos; Dudoso, de 8 a 10 puntos; y Problema clínico, ≥ 11 puntos. Sin embargo, otros autores recomiendan la utilización de la puntuación global y no las de las subescalas por separado, ya que no se ha podido documentar un buen poder discriminativo entre ansiedad y depresión, con puntos de corte que varían entre la distintas enfermedades médico-quirúrgicas, desde ≥ 12 puntos en pacientes médicos con síntomas somáticos inexplicados, hasta ≥ 20 puntos en pacientes en cuidados paliativos.

EuroQol 5D: Cuestionario de 5 dimensiones de calidad de vida, del proyecto EuroQol.

Es un instrumento estandarizado utilizado como una medida de los resultados en la salud. Se aplica a una amplia gama de condiciones de salud y sus tratamientos, y proporciona un perfil descriptivo simple y un único valor del índice del estado de salud. Este instrumento tiene 2 partes. La parte 1 registra los problemas auto-informados del paciente en cada uno de los siguientes 5 dominios: movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor / malestar y ansiedad / depresión. Cada dominio se divide en 3 niveles de severidad, correspondientes a problemas, algunos problemas y muchos problemas. La parte 2 registra la salud autopercebida del sujeto en una escala visual analógica visual de 10 cm en la que el paciente la sitúa, desde la mejor imaginable (extremo del 100) hasta la peor (extremo del 0). En el presente estudio sólo se aplicó la parte 2.

MMSE: Mini Mental State Examination (Mini Examen del Estado Cognoscitivo):

Es una escala estructurada que consta de 35 puntos agrupados en 7 categorías: orientación temporal, orientación espacial, fijación de tres palabras, concentración y cálculo, memorización de las mismas tres palabras, lenguaje y construcción visual. En la poblaciones no geriátricas (menores de 65 años), como es el caso de este estudio, el umbral que sugiere un probable caso de trastorno cognitivo es ≤ 27 puntos.

FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire (Cuestionario de Impacto en la fibromialgia)

La FIQ es un cuestionario de auto-evaluación de 10 ítems que mide el estado de salud de los pacientes con fibromialgia. El primer ítem se centra en la capacidad del paciente para realizar actividades físicas. En los siguientes 2 ítems, se pide al paciente que rodee con un círculo el número de días que se sintió bien la última semana y cuántos días perdió de trabajo. Cada una de las últimas 7 preguntas (capacidad para trabajar, dolor, fatiga, cansancio por la mañana, rigidez, ansiedad y depresión) se mide en una Escala Visual Analógica.

Cuanto menos puntuación, mejor salud.

Tabla 2: Medidas del efecto de Memantina vs Placebo, en mujer de 47 años (DE 8), diagnosticadas de fibromialgia, con umbral de dolor con esfigomanómetro de 90 mm Hg.				
Olivan-Blazquez B et al. Pain;155(12):2517-25. Tiempo de seguimiento 6 meses.	Media (DE); Grupo Memantina, n= 31	Media (DE); Grupo Placebo; n= 32	Diferencia de Medias (IC 95%)	Diferencia de Medias Estandarizada, d de Cohen (IC 95%) (*)
Umbral de dolor en mm Hg con esfigomanómetro				
1 mes	112,09 (DE 39,15)	87,34 (DE 19,67)	-24,75 (-40,29 a -9,21)	-0,84 (-1,37 a -0,31)
3 meses	121,93 (DE 14,92)	81,25 (DE 21,84)	-40,68 (-50,13 a -31,23)	-2,21 (-2,73 a -1,7)
6 meses	115,81 (DE 16,68)	89,68 (DE 30,84)	-26,13 (-38,68 a -13,58)	-1,1 (-1,63 a -0,57)
Percepción del dolor en cm con una Escala Visual Analógica de 10 cm				
1 mes	4,83 (DE 1,63)	6,64 (DE 1,73)	1,81 (0,96 a 2,66)	1,08 (0,57 a 1,58)
3 meses	5,06 (DE 1,21)	6,85 (DE 1,58)	1,79 (1,08 a 2,5)	1,28 (0,77 a 1,79)
6 meses	4,87 (DE 1,45)	7,01 (DE 1,53)	2,14 (1,39 a 2,89)	1,44 (0,93 a 1,94)
HADS-Ansiedad: Subescala de Ansiedad de la Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria (Hospital Anxiety and Depression Scale)				
1 mes	12,32 (DE 4,53)	11,37 (DE 4,35)	-0,95 (-3,19 a 1,29)	-0,21 (-0,72 a 0,29)
3 meses	11,81 (DE 3)	11,75 (DE 3,73)	-0,06 (-1,77 a 1,65)	-0,02 (-0,53 a 0,5)
6 meses	11,51 (DE 4,88)	11,84 (DE 4,02)	0,33 (-1,92 a 2,58)	0,07 (-0,43 a 0,58)
HADS-Depresión: Subescala de Depresión de la Escala de Depresión y Ansiedad Hospitalaria (Hospital Anxiety and Depression Scale)				
1 mes	7,81 (DE 2,97)	10,75 (DE 3,41)	2,94 (1,33 a 4,55)	0,92 (0,42 a 1,43)
3 meses	7,32 (DE 3,17)	10,56 (DE 4,83)	3,24 (1,17 a 5,31)	0,81 (0,29 a 1,33)
6 meses	7,87 (DE 3,06)	10,46 (DE 3,52)	2,59 (0,93 a 4,25)	0,79 (0,28 a 1,3)
MMSE: Mini Examen del Estado Cognoscitivo (Mini-Mental State Examination)				
1 mes	33,83 (DE 1,39)	32,87 (DE 2,57)	-0,96 (-2,01 a 0,09)	-0,48 (-1,01 a 0,04)
3 meses	34,48 (DE 0,92)	33,53 (DE 1,66)	-0,95 (-1,63 a -0,27)	-0,74 (-1,26 a -0,21)
6 meses	34,54 (DE 0,85)	32,65 (DE 1,63)	-1,89 (-2,55 a -1,23)	-1,52 (-2,05 a -0,99)
EuroQol 5D: Cuestionario de 5 dimensiones de calidad de vida, del proyecto EuroQol				
1 mes	54,83 (DE 18,55)	40,78 (DE 18,14)	-14,05 (-23,29 a -4,81)	-0,77 (-1,27 a -0,26)
3 meses	58,06 (DE 19,73)	43,43 (DE 18,29)	-14,63 (-24,21 a -5,05)	-0,77 (-1,27 a -0,27)
6 meses	60,48 (DE 15,07)	43,75 (DE 15,39)	-16,73 (-24,41 a -9,05)	-1,1 (-1,61 a -0,59)
FIQ: Cuestionario de Impacto en la fibromialgia (Fibromyalgia Impact Questionnaire)				
1 mes	47,23 (DE 9,01)	62,93 (DE 16,29)	15,7 (9,04 a 22,36)	1,24 (0,71 a 1,77)
3 meses	49,91 (DE 9,88)	59,67 (DE 16,02)	9,76 (3,03 a 16,49)	0,75 (0,23 a 1,27)
6 meses	50,02 (DE 11,03)	69,57 (DE 12,2)	19,55 (13,68 a 25,42)	1,68 (1,18 a 2,19)
CGI: Escala de Impresión Global Clínica (Clinical Global Impressions Scale)				
1 mes	3,76 (DE 0,51)	7,33 (DE 0,91)	3,57 (3,2 a 3,94)	5,03 (4,5 a 5,55)
3 meses	3,69 (DE 0,78)	4,31 (DE 0,88)	0,62 (0,2 a 1,04)	0,75 (0,24 a 1,25)
6 meses	3,66 (DE 0,56)	4,96 (DE 0,61)	1,3 (1 a 1,6)	2,22 (1,71 a 2,73)
(*) Tamaño del efecto según la d de Cohen: 0,20 (pequeño); 0,50 (mediano); 0,80 (grande)				

Tabla 3: Efectos adversos durante el estudio			
	Nº casos (%); Grupo Memantina, n= 31	Nº casos (%); Grupo Placebo; n= 32	Valor de <i>p</i> (test exacto de Fischer, dos colas)
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto urinario	2/31 (6,45%)	0/32 (0%)	0,238
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo			
Hiperhidrosis	0/31 (0%)	1/32 (3,13%)	0,999
Trastornos del sistema nervioso			
Alteración del equilibrio	2/31 (6,45%)	0/32 (0%)	0,238
Cefalea	4/31 (12,9%)	5/32 (15,63%)	0,999
Mareos	8/31 (25,81%)	4/32 (12,5%)	0,213
Somnolencia	0/31 (0%)	2/32 (6,25%)	0,492
Trastornos gastrointestinales			
Dolor abdominal	1/31 (3,23%)	0/32 (0%)	0,492
Constipación	1/31 (3,23%)	0/32 (0%)	0,492
Náuseas	0/31 (0%)	4/32 (12,5%)	0,113
Emesis	1/31 (3,23%)	0/32 (0%)	0,999
Trastornos generales			
Dolor	1/31 (3,23%)	1/32 (3,13%)	0,999
Fatiga	0/31 (0%)	2/32 (6,25%)	0,492
Inflamación	0/31 (0%)	1/32 (3,13%)	0,999
Tastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Astralgia	2/31 (6,45%)	0/32 (0%)	0,238
Pérdida de fuerza muscular	1/31 (3,23%)	0/32 (0%)	0,492
Tendinitis	1/31 (3,23%)	0/32 (0%)	0,492
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	3/31 (9,68%)	3/32 (9,38%)	0,694
Ansiedad	2/31 (6,45%)	1/32 (3,13%)	0,613
Terror nocturno	0/31 (0%)	1/32 (3,13%)	0,999
Trastorno de pánico	1/31 (3,23%)	0/32 (0%)	0,492
Total	30/31 (96,77%)	28/32 (87,5%)	0,355