ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

Noelia
Samartin Veiga

Tesis doctoral

Eficacia de la estimulación eléctrica transcraneal en el tratamiento de la fibromialgia: Efectos sobre el dolor, la calidad de vida y el funcionamiento cognitivo.

Santiago de Compostela, 2022

Programa de doctorado en Neurociencia y Psicología Clínica

TESIS DE DOCTORADO

EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA TRANSCRANEAL EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBROMIALGIA: EFECTOS SOBRE EL DOLOR, LA CALIDAD DE VIDA Y EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

Noelia Samartin Veiga

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOCTORADO EN NEUROCIENCIA Y PSICOLOGÍA CLÍNICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2022

DECLARACIÓN DO AUTOR/A DA TESE

D./Dna. **Noelia Samartin Veiga**

Título da tese: Eficacia de la estimulación eléctrica transcraneal en el tratamiento de la fibromialgia: efectos sobre el dolor, la calidad de vida y el funcionamiento cognitivo.

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
2) De ser o caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
3) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.
4) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide a versión impresa coa presentada en formato electrónico

E comprométome a presentar o Compromiso Documental de Supervisión no caso de que o orixinal non estea na Escola.

En **Santiago de Compostela**, **26 de diciembre de 2021**.

Sinatura electrónica

AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

Eficacia de la estimulación eléctrica transcraneal en el tratamiento de la fibromialgia: efectos sobre el dolor, la calidad de vida y el funcionamiento cognitivo

Dna. María Teresa Carrillo de la Peña (co-directora)
D. Alberto Jacobo González Villar (co-director)

INFORMAN:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por Dna. Noelia Samartin Veiga, baixo a nosa dirección, e autorizamos a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como directores desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

De acordo co indicado no Regulamento de Estudos de Doutoramento, declaramos tamén que a presente tese de doutoramento é idónea para ser defendida en base á modalidade de Monográfica con reprodución de publicacións, nos que a participación da doutoranda foi decisiva para a súa elaboración e as publicacións se axustan ao Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 26 de decembro de 2021

Asdo. Mª Teresa Carrillo de la Peña

Asdo. Alberto Jacobo González Villar

AUTORIZACIÓN DA TITORA DA TESE

Eficacia de la estimulación eléctrica transcraneal en el tratamiento de la fibromialgia: efectos sobre el dolor, la calidad de vida y el funcionamiento cognitivo.

Dna. María Teresa Carrillo de la Peña

INFORMA:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por Dna. Noelia Samartin Veiga, baixo a miña titorización, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como titora desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

De acordo co indicado no Regulamento de Estudos de Doutoramento, declara tamén que a presente tese de doutoramento é idónea para ser defendida en base á modalidade de Monográfica con reprodución de publicacións, nos que a participación da doutoranda foi decisiva para a súa elaboración e as publicacións se axustan ao Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, 26 de decembro de 2021

Asdo. Mª Teresa Carrillo de la Peña

AGRADECIMIENTOS

Gracias:

A **Maite** por ser directora y amiga. Gracias por guiarme durante todos estos años, por compartir tus conocimientos y por inculcarme la pasión por este trabajo. A **Alberto** por tus enseñanzas desde mis primeros pasos en este mundo. Siempre fuiste el ejemplo a seguir.
Ha sido un verdadero placer aprender con vosotros, ¡gracias!

A **Marina**, por ser mi compañera en este viaje. Las dos nos ilusionamos, lloramos, aprendimos y hemos crecido durante estos años de trabajo. También gracias a los demás miembros del grupo de investigación *Brain and Pain*, **Yolanda**, **Lara** y **Toño**, es un placer trabajar con vosotros.

A **las participantes (mujeres con y sin fibromialgia)** que han apoyado este proyecto y todos los anteriores de mi grupo de investigación. Esta tesis no habría sido posible sin su altruismo.

Además, quiero dar las gracias a todos aquellos que, si bien no colaboraron de manera activa en la investigación, han sido imprescindibles para la realización de este trabajo.

A **Papá** y a **Mamá** por ser mi pilar y estar ahí siempre. Gracias por creer en mi y darme esa confianza que a veces me falta.

A **Uxía**, por estar siempre a mi lado y hacer tan buen equipo juntas. No podría tener mejor hermana. Estoy muy orgullosa de la mujer en la que te estás convirtiendo.

A **Yoru**, por ser mi compañera de viaje. Por todas los días y noches que compartimos delante de la pantalla. Esta tesis es realmente de las dos.

A **mis Marías** y a **Lidia**. Sois el mayor regalo que me ha dado la vida. Gracias por ser como sois y por lo que somos juntas. A M. Faro, por todo. Nunca pensé que esa niña que me robaba los juguetes y veía la sirenita en mi sofá se iba a convertir en una de las personas eternas en mi vida. Eres una persona imán y un ejemplo a seguir de empatía, constancia y generosidad. A M. Leirós por dejarme compartir toda una vida juntas. Desde la guardería siempre anduvimos el camino de la

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

mano. Eres luz y magia, eres de esas personas que brillan solo con ser. A Lidia por ser real, auténtica, buena hasta decir basta y estar siempre ahí cuando más se te necesita. Eres lo más bonito que me ha dado la carrera. En resumen y citando a Leirós, las tres sois mis órganos.

A **Andrea** y a **Mati**. Desde ese café derramado supimos que estábamos predestinados. Porque el *ping* se convirtió en una palabra imprescindible en mi vocabulario. Andrea, gracias por ser familia, por darme tanto y por dejarme ser parte de tu vida. A Mati, gracias por ser tú. Sin planteártelo, tienes el poder de cambiarme el ánimo en pocos minutos. Quiero seguir sumando momentos juntos.

A **Marcos,** por contagiarme tu energía, alegría y locura. Por enseñarme que ser joven es una actitud y que cada uno escoge el camino que lo hace feliz. Gracias por tus consejos y por convertirte en pocos años en una de mis personas favoritas. Ojalá vuelvas a cruzar el charco pronto para tenerte cerca.

A **Samantha,** porque siempre hay una escusa para mejorar el día juntas tomando un buen café (o vino). Gracias por tu amistad, tus consejos y tu cariño.

A **Carina**, por tu amistad y compañerismo. Eres uno de los regalos que me ha dado seguir este camino.

Veci y **Miguel** por el apoyo y las risas compartidas todos estos años.

A todas las demás personas que formaron parte de este camino: a **Iván**, por todo lo compartido; y a **Sergio** y **Tere** por vuestra amistad y cariño desde el primer momento.

A **Lou** por todas las sidras pendientes. De los planes escritos en servilletas pasamos a las lecturas de tesis eternas. Me enseñaste cada día lo que es querer bonito con tu apoyo infinito. Gracias por sobrevivir a LA TESIS. Eres el mejor compañero, te elijo cada día.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FINANCIACIÓN

Este estudio es parte de un proyecto financiado por el Gobierno de España (Ministerio de Economía y Competitividad; referencia PSI2016-75313-R) cuya investigadora principal es María Teresa Carrillo de la Peña. Noelia Samartin Veiga ha sido beneficiaria de una ayuda para la formación de doctores del Ministerio de Economía y Competitividad (referencia BES-2017-082684).

Además, parte algunas partes de esta tesis hemos contado con financiación adicional. En concreto, un proyecto financiado por el Gobierno de España (Ministerio de Economía y Competitividad; referencia PSI2013-45818-R) cuya investigadora principal también es María Teresa Carrillo de la Peña y una ayuda de la Xunta de Galicia (Consellería de Cultura, Educación e Ordenación Universitaria; axudas para a consolidación e Estruturación de unidades de investigación competitivas do Sistema universitario de Galicia; referencia GPC2014/047).

CONFLICTO DE INTERÉS

No hay ningún conflicto de interés por parte de Noelia Samartin Veiga.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ÍNDICE

PRESENTACIÓN *22*

1 INTRODUCCIÓN *25*

1.1 Dolor: definición y mecanismos fisiológicos **26**
1.1.1 Fisiología del dolor: la nocicepción 26
1.1.2 Mecanismos de cronificación del dolor 32

1.2 La fibromialgia **35**
1.2.1 Definición, prevalencia, síntomas principales y criterios diagnósticos 35
1.2.2 Mecanismos explicativos. La sensibilización central 42
1.2.3 Fibromialgia y disfunción cognitiva 48
1.2.4 Tratamiento de la fibromialgia 50

1.3 Técnicas de estimulación cerebral no invasiva **53**
1.3.1 Estimulación Magnética Transcraneal vs Estimulación Eléctrica Transcraneal 54
1.3.2 Estimulación Eléctrica Transcraneal por Corriente Continua (tDCS) 58
1.3.3 La tDCS en el tratamiento del dolor crónico 63

1.4 Necesidades en la investigación y planteamiento de esta tesis ... **66**

2 OBJETIVOS E HIPÓTESIS GENERALES *70*

3 ESTUDIO 1 ..... *74*

3.1 Introducción **75**

3.2 Métodos **80**
3.2.1 Participantes 80
3.2.2 Diseño y procedimiento 81
3.2.3 Métodos de evaluación 83
3.2.4 Tratamiento con tDCS 86
3.2.5 Análisis estadísticos 87

3.3 Resultados **90**
3.3.1 Descripción de la muestra y Línea de base 90
3.3.2 Efectos de la tDCS sobre las variables resultado 94
3.3.3 Evaluación diaria del dolor 98
3.3.4 Efectos secundarios de la tDCS 100

3.4 Discusión **100**

4 ESTUDIO 2 ..... *107*

4.1 Introducción **108**

4.2 Métodos **111**
4.2.1 Participantes 111
4.2.2 Diseño y procedimiento 111
4.2.3 Métodos de evaluación 113
4.2.4 Tratamiento con tDCS 114
4.2.5 Análisis estadísticos 115

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.3 Resultados 116
4.3.1 Descripción de la muestra 116
4.3.2 Caracterización de la calidad de vida e impacto de la FM 118
4.3.3 Efecto de la tDCS sobre la calidad de vida e impacto de la FM 119

4.4 Discusión 129

5 ESTUDIO 3 135

5.1 Introducción 136

5.2 Métodos 140
5.2.1 Participantes 140
5.2.2 Diseño y procedimiento 141
5.2.3 Métodos de evaluación 141
5.2.4 Tarea MSIT 142
5.2.5 Registro y procesamiento del EEG 144
5.2.6 Análisis estadísticos 145

5.3 Resultados 146
5.3.1 Descripción de la muestra 146
5.3.2 Rendimiento y actividad neural durante la MSIT 147
5.3.3 Relación entre los correlatos neurales y las quejas cognitivas 151

5.4 Discusión 151

6 ESTUDIO 4 157

6.1 Introducción 158

6.2 Métodos 161
6.2.1 Participantes 161
6.2.2 Diseño y procedimiento 162
6.2.3 Métodos de evaluación 163
6.2.4 Tarea MSIT 163
6.2.5 Registro y procesamiento del EEG 163
6.2.6 Tratamiento con tDCS 165
6.2.7 Análisis estadísticos 165

6.3 Resultados 166
6.3.1 Descripción de la muestra y Línea base 166
6.3.2 Efecto de la tDCS sobre las variables conductuales e índices EEG 171

6.4 Discusión 175

7 DISCUSIÓN 182

7.1 Discusión general de los resultados 183

7.2 Limitaciones 193

7.3 Implicaciones de esta tesis doctoral 197

7.4 Líneas futuras de investigación 199

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

8 CONCLUSIONES 201

9 ANEXOS 205

ANEXO I. Artículos publicados 206

ANEXO II. Protocolo de evaluación del Estudio 1 211

ANEXO III. Material suplementario del Estudio 1 222

ANEXO IV. Protocolo de evaluación del Estudio 2 228

ANEXO V. Material suplementario del Estudio 2 234

ANEXO VI. Protocolo de evaluación del Estudio 3 237

ANEXO VII. Instrucciones de la tarea MSIT 241

ANEXO VIII. Informes de ética 242

ANEXO IX. Permisos concedidos para el uso de imágenes 246

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 259

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descriptivos de las variables resultado, antes y después del tratamiento y al cabo de seis meses de seguimiento (media y desviación típica entre paréntesis). En la última columna se presentan los resultados de los ANOVA de un factor realizados en cada variable medida antes del tratamiento. 93

Tabla 2. Resultados de los ANOVAs de medidas repetidas en el marco estadístico clásico (con imputación de la media). Se muestra el efecto del Tiempo, del Grupo y su interacción; así como los tamaños de efecto para los efectos significativos. 95

Tabla 3. Resultados de los ANOVAs de medidas repetidas en el marco estadístico bayesiano (con imputación de la media). Se muestra el efecto del Tiempo, del Grupo y su interacción. 97

Tabla 4. ANOVA del modelo LMR de imputación de medias en las Escalas de Calificación Numérica (NRS) diarias del dolor. 99

Tabla 5. Descriptivos (media y desviación típica) de la puntuación total y subescalas de los cuestionarios SF-36 y FIQ-R utilizando todas las participantes incluidas en el ensayo clínico. 119

Tabla 6. Edad, patrones de medicación de las participantes antes de iniciar el tratamiento y gravedad de los síntomas de la fibromialgia. No hubo diferencias entre los grupos antes de iniciar el tratamiento. 120

Tabla 7. Descripctivos de la calidad de vida e impacto de la fibromialgia evaluados antes del tratamiento, inmediatamente después y seis meses de seguimiento (media y desviación típica entre paréntesis). Resultados de los ANOVAs de un factor para explorar diferencias entre grupos. 121

Tabla 8. Resultados de los ANOVAs de medidas repetidas para las variables (SF-36 y FIQ-R) con imputación de los datos perdidos y tamaño de los efectos significativos (ηp^2). 124

Tabla 9. Descriptivos (media y desviación típica entre paréntesis) y resultados del ANOVA de un factor para el porcentaje de mejoría (MCID) de las puntuaciones globales del SF-36 y del FIQ-R (con imputación). 128

Tabla 10. Estadísticos descriptivos de las variables demográficas y de las escalas clínicas utilizadas, para las pacientes con fibromialgia (FM) y las controles sanas (CS). 147

Tabla 11. Medias, desviaciones típicas y pruebas t de los datos conductuales: aciertos (en porcentaje) y Tiempos de reacción (TRs; en milisegundos) para los ensayos control e interferencia de la Multi-Source Interference Task (MSIT) en las pacientes con fibromialgia (FM) y las controles sanas (CS). 148

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 12. Medias y desviaciones típicas (en paréntesis) de las amplitudes medias (en μV) de los componentes N2 y P3 para sendos grupos, pacientes con fibromialgia (FM) y controles sanas (CS). 149

Tabla 13. Resultados de la regresión lineal (coeficiente beta estandarizado; ß) siendo los Tiempos de Reacción (TRs) la variable dependiente y la amplitud de N2 y P3 en ambas condiciones de la tarea (control e interferencia) las variables independientes. 150

Tabla 14. Resultados de los análisis de correlación de Pearson entre la amplitud de los componentes (N2 y P3) durante las condiciones de control e interferencia de la MSIT y las quejas cognitivas (evaluadas a través de Escalas Visual-Analógicas (VAS) y del cuestionario de Fallos de Memoria de la Vida Cotidiana (MFE). 151

Tabla 15. Descriptivos (media y desviación típica) de las variables conductuales antes y después de las sesiones de tDCS. Además, resultados de los ANOVA de un factor de las variables evaluadas antes de iniciar el tratamiento. Los aciertos se presentan en porcentaje y los tiempos de reacción en ms. 169

Tabla 16. Descriptivos (media y desviación típica) de los índices electrofisiológicos registrados en el pre- y postratamiento y resultados de los ANOVA de un factor de estas variables registradas en la línea base. Los valores de amplitud se presentan en μV y las latencias en ms. 170

Tabla 17. Resultados de los análisis ANOVA de medidas repetidas en las variables conductuales y en las variables electrofisiológicas registradas durante la MSIT antes y después del tratamiento con tDCS. 171

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fisiología del dolor, tractos ascendentes/descendentes y áreas corticales de procesamiento nociceptivo. 30

Figura 2. Evolución de los criterios diagnósticos de la fibromialgia. 41

Figura 3. Mecanismos de acción inducidos por la estimulación transcraneal por corriente continua (tDCS). 60

Figura 4. Segmentación del opérculo parietal humano. 78

Figura 5. Esquema del diseño experimental Estudio 1. 82

Figura 6. Diagrama de flujo de la aleatorización de las participantes en el Estudio 1 (modelo CONSORT; 2010). 91

Figura 7. Percepción de la mejora de salud general después de la tDCS..... 98

Figura 8. Gráfico de las Escalas de Calificación Numérica (NRS) de dolor diario durante las sesiones de tDCS. 99

Figura 9. Esquema del diseño experimental Estudio 2. 112

Figura 10. Diagrama de flujo de la aleatorización de las participantes en el Estudio 2 (modelo CONSORT; 2010). 118

Figura 11. Efecto del tratamiento con tDCS sobre las ocho subescalas del SF-36. 125

Figura 12. Efecto de las 15 sesiones de tDCS sobre las subescalas del FIQ-R. 126

Figura 13. Esquema de la tarea *Multi-Source Interference Task* (MSIT). 143

Figura 14. Actividad electrofisiológica durante la MSIT en las pacientes con fibromialgia en comparación con las controles sanas. 149

Figura 15. Esquema del diseño experimental Estudio 4. 162

Figura 16. Diagrama de flujo de las participantes en la aleatorización y en los análisis de datos EEG en el Estudio 4 (modelo CONSORT; 2010). 167

Figura 17. N2 en el electrodo Fz durante la tarea MSIT antes y después de quince sesiones de tDCS (en los grupos CPFDL, M1, COI y Sham). 172

Figura 18. P3 en el electrodo Pz durante la tarea MSIT antes y después del tratamiento con tDCS (en los grupos CPFDL, M1, COI y Sham). 173

Figura 19. Media del *Global Field Power* (GFP) durante la tarea MSIT antes y después del tratamiento con tDCS (en los grupos CPFDL, M1, COI y Sham). 174

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

LISTADO DE ABREVIATURAS

AAPT *ACTTION-APS Pain Taxonomy criteria*
ACR *American College of Rheumatology* (Colegio Americano de Reumatología)
AIC *Akaike Information Criteria* (Criterio de Información de Akaike)
AINES Antiinflamatorios No Esteroideos
BOLD *Blood Oxygen Level Dependent* (Dependiente del Nivel de Oxígeno en Sangre)
CCA Córtex Cingulada Anterior
CMS *Common Mode Sense*
COI Córtex Opérculo Insular
COMT Catecol O-Metiltransferasa
CPF Córtex Prefrontal
CPFDL Córtex Prefrontal Dorsolateral
CPM *Conditioned Pain Modulation* (Modulación Condicionada del Dolor)
CS Controles Sanas
DLP Depresión a Largo Plazo
DLR *Driven Right Leg*
EEG Electroencefalograma
ERPs *Event Related Potentials* (Potenciales Relacionados con Eventos)
EULAR *European Alliance of Associations for Rheumatology* (Liga Europea Reumatológica)
FIQ-R *Fibromyalgia Impact Questionnaire Revised* (Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia Revisado)
fMRI *functional Magnetic Resonance Imaging* (Imagen de Resonancia Magnética funcional)
FSQ *Fibromyalgia Survey Questionnaire* (Cuestionario sobre la Fibromialgia)
GFP *Global Field Power*
HADS *Hospital Anxiety and Depression Scale* (Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión)
HD-tDCS *High Definition tDCS* (tDCS de alta definición)
IASP *International Association for the Study of Pain* (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor)
ICA *Independent Component Analysis* (Análisis de Componentes Independientes)
IMAO Inhibidores de la Monoamino Oxida
IMMPACT *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials*
ISI *Interstimulus Interval* (Intervalo Entre Estímulos)
ITI *Intertrial Interval* (Intervalo Entre Ensayos)
ITT *Intention To Treat* (Intención De Tratar)
LMR *Linear Mixed Model* (Regresión Lineal de efectos Mixtos)
LOCFB *Last Observation Carried Forward and Backward* (Valor de la Última Evaluación Disponible)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

M1 Córtex Motor Primario
MCID *Minimal Clinically Important Difference* (Diferencia Mínima Clínicamente Importante)
MFE *Memory Failures of Everyday* (Cuestionario de Fallos de Memoria de la Vida Cotidiana)
MOR Movimientos Oculares Rápidos
MSIT *Multi-Source Interference Task*
NIBS *Non-Invasive Brain Stimulation Techniques* (Técnicas de Estimulación Cerebral No Invasiva)
NMDA N-Metil-D-Aspartato
NMR Núcleo Magno del Rafe
OMS Organización Mundial de la Salud
PEs Potenciales Evocados
PLP Potenciación a Largo Plazo
PPT *Pain Pressure Threshold* (Umbrales de Dolor por Presión)
PSD *Polysymptomatic Distress Scale* (Escala de Angustia Polisintomática)
PSQI *Pittsburgh Sleep Quality Index* (Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh)
QoL Quality of Life (Calidad De Vida)
QST *Quantitative Sensory Testing (*Evaluación Sensorial Cuantitativa)
RCT *Randomized Controlled Trial* (Ensayo Controlado Aleatorizado)
ROI *Regions Of Interest* (Regiones De Interés)
rTMS repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva)
SC Sensibilización Central
SF-36 *Short Form Health Survey (*Versión corta del Cuestionario de la Salud*)*
SGP Sustancia Gris Periacueductal
SI Córtex Somatosensorial primario
SII Córtex Comatosensorial secundario
SNC Sistema Nervioso Central
SSS *Symptom Severity Scale* (Escala de Gravedad de los Síntomas)
tACS *transcranial Alternating Current Stimulation* (Estimulación Transcraneal por Corriente Alterna)
tDCS *transcranial Direct Current Stimulation* (Estimulación Transcraneal por Corriente Continua)
TDM Trastorno Depresivo Mayor
TENS *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation* (Estimulación Nerviosa Eléctrica Transcutánea)
tES *transcranial Electrical Stimulation* (Estimulación Eléctrica Transcraneal)
tRNS *transcranial Random Noise Stimulation* (Estimulación Transcraneal con Ruido Aleatorio)
TRs Tiempos de Reacción
TS *Temporal Summation* (Sumación Temporal)
VAS *Visual Analogue Scales* (Escalas Visual-Analógicas)
WPI *Widespread Pain Inditex* (Índice del Dolor Generalizado)

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

RESUMEN

La fibromialgia (FM) es un síndrome crónico de dolor musculoesquelético generalizado que cursa con un amplio abanico de síntomas (fatiga, alteraciones del estado de ánimo, trastornos del sueño y problemas cognitivos) y una afectación importante de la calidad de vida (QoL). Su tratamiento sigue siendo un reto debido a la escasa evidencia sobre la eficacia de las alternativas terapéuticas disponibles. Aunque actualmente no se conoce la etiopatología de la FM, una de las hipótesis explicativas más apoyadas es la sensibilización central (i.e., una alteración en el procesamiento nociceptivo a nivel del sistema nervioso central). Teniendo esto en cuenta, en los últimos años ha crecido el interés hacia técnicas de neuromodulación no invasiva para el tratamiento de la FM, en particular la estimulación eléctrica transcraneal por corriente continua (tDCS). Hasta el momento, la tDCS se ha aplicado sobre el córtex motor primario (M1) y el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL), con resultados prometedores en la mejoría del dolor y otros síntomas de la FM. Sin embargo, antes de constatar su efectividad, hay una serie de lagunas en la literatura que deben ser estudiadas: el efecto de la tDCS en los síntomas principales y en el cuadro global de la FM, su importancia clínica y su mantenimiento a largo plazo; el efecto de la tDCS aplicada en diferentes dianas corticales estimulando áreas más específicamente implicadas en el procesamiento nociceptivo (como el córtex opérculo insular -COI-); o el efecto de la tDCS en la sintomatología cognitiva, la menos estudiada.

El objetivo general de este trabajo ha sido aportar evidencias robustas sobre la eficacia de la tDCS en la FM, en respuesta a dichas lagunas. Para ello realizamos un ensayo clínico con control de placebo y diseño doble ciego, consistente en 15 sesiones de estimulación, en 130 mujeres con FM asignadas aleatoriamente a 4 grupos de tratamiento (M1, CPFDL, COI y estimulación simulada). Evaluamos el efecto de la tDCS sobre los síntomas principales de la FM (dolor clínico -variable principal-, fatiga, estado de ánimo, trastornos cognitivos y del sueño, e hiperalgesia medida por el umbral de dolor por presión), y sobre el estado de salud general de las pacientes (QoL e impacto de la enfermedad), determinando la significación clínica del efecto del

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

tratamiento. Estas evaluaciones las realizamos antes del tratamiento, inmediatamente después y a los 6 meses de seguimiento.

Encontramos que después de la tDCS, todos los grupos (incluido el grupo placebo) mejoraron en los síntomas evaluados con instrumentos autoinformados (dolor, fatiga, calidad del sueño y quejas cognitivas), pero no en los umbrales de dolor, y que este alivio se mantuvo 6 meses. En relación con el estado de ánimo, la tDCS activa obtuvo mayores beneficios y más duraderos que la tDCS simulada; sin embargo, la evidencia estadística de este efecto no fue lo suficientemente robusta. También observamos que la intervención tuvo un efecto inespecífico y duradero sobre la calidad de vida.

De manera complementaria, puesto que los problemas cognitivos son el síntoma de la FM menos estudiado, en un estudio independiente evaluamos el rendimiento y actividad cerebral de 19 pacientes con FM en comparación con 22 mujeres sanas durante la ejecución de una tarea de control cognitivo (MSIT). En las pacientes encontramos un peor rendimiento e índices neurales que indicaban una asignación ineficiente de los recursos atencionales. Con el fin de mejorar esta sintomatología cognitiva, evaluamos también el efecto de la tDCS en la ejecución y en la actividad cerebral asociada a esa tarea. De nuevo, observamos que todos los grupos mejoraron tanto en índices conductuales como en la distribución de los recursos atencionales después del tratamiento.

En general, los estudios realizados mostraron un efecto inespecífico de la tDCS. Tanto los grupos de estimulación activa (independiente de la diana de estimulación) como simulada mostraron una mejoría en los síntomas clínicos, en la calidad de vida, en el impacto de la FM, así como en el rendimiento cognitivo y en la actividad neural asociada. Por lo tanto, estos datos arrojan dudas sobre la eficacia de la tDCS como tratamiento de la FM y señalan la importancia de un mayor control del efecto placebo. Se discuten las posibles implicaciones del trabajo y se señalan líneas de investigación futura que permitan dar respuesta a las cuestiones suscitadas en esta tesis.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

RESUMO

A fibromialxia (FM) é un síndrome crónico de dor musculoesquelética xeralizada que cursa cun amplo abanico de síntomas (fatiga, alteracións do estado do ánimo, trastornos do sono e problemas cognitivos) e unha importante afectación da calidade de vida (QoL). O seu tratamento segue sendo un reto debido á escasa evidencia sobre a eficacia das alternativas terapéuticas dispoñibles. Aínda que actualmente non se coñece a etiopatoloxía da FM, unha das hipóteses explicativas con maior apoio é a sensibilización central (i.e., unha alteración no procesamento nociceptivo a nivel do sistema nervioso central). Tendo isto en conta, nos últimos anos medrou o interese polas técnicas de neuromodulación non invasoras para o tratamento da FM, en particular a estimulación eléctrica transcraneal por corrente continua (tDCS). Ata o momento, a tDCS aplicouse sobre o córtex motor primario (M1) e o córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL), con resultados prometedores na mellora da dor e doutros síntomas da FM. Non obstante, antes de constatar a súa efectividade, hai unha serie de lagoas na literatura que deben ser estudadas: o efecto da tDCS nos síntomas principais e no cadro global da FM, a súa importancia clínica e o seu mantemento a longo prazo; o efecto da tDCS en diferentes dianas corticais estimulando áreas máis especificamente implicadas no procesamento nociceptivo (como o córtex opérculo-insular -COI-); ou o efecto da tDCS na sintomatoloxía cognitiva, a menos estudada.

O obxectivo xeral deste traballo foi aportar evidencias robustas sobre a eficacia da tDCS na FM, atendendo ás lagoas comentadas. Para isto realizamos un ensaio clínico con control de placebo e un deseño dobre cego, que consistía en 15 sesións de estimulación, en 130 mulleres con FM asignadas aleatoriamente a 4 grupos de tratamento (M1, CPFDL, COI e estimulación simulada). Avaliamos o efecto da tDCS sobre os síntomas principais da FM (dor clínica- variable principal-, fatiga, estado do ánimo, trastornos cognitivos e do sono, e hiperalxesia medida polo limiar da dor por presión), e sobre o estado de saúde xeral das doentes (QoL e o impacto da enfermidade), determinando a importancia clínica do efecto do tratamento. Estas avaliacións realizámolas antes do tratamento, inmediatamente despois e ós 6 meses de seguimento.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Atopamos que despois da tDCS, tódolos grupos (incluído o grupo placebo) melloraron na sintomatoloxía avaliada con instrumentos autoinformados (dor, fatiga, calidade do sono e queixas cognitivas), pero non nos limiares da dor, e este alivio mantívose 6 meses. En relación co estado do ánimo, a tDCS activa obtivo maiores beneficios e máis duradeiros que a tDCS simulada; con todo, a evidencia estatística deste efecto non foi o suficientemente robusta. Tamén observamos que a intervención tivo un efecto inespecífico e duradeiro sobre a calidade de vida.

De maneira complementaria, posto que os problemas cognitivos son o síntoma da FM menos estudado, nun estudo independente avaliamos o rendemento e a actividade cerebral de 19 doentes con FM en comparación con 22 mulleres sás durante a execución dunha tarefa de control cognitivo (MSIT). Atopamos que as doentes teñen un peor rendemento e índices neurais que indicaban unha asignación ineficiente dos recursos de atención. Co fin de mellorar esta sintomatoloxía cognitiva, avaliamos tamén o efecto a tDCS na execución e na actividade cerebral asociada a esa tarefa. De novo, observamos que tódolos grupos melloraron tanto nos índices conductuais como na distribución dos recursos atencionais despois do tratamento.

En xeral, os estudos realizados mostraron un efecto inespecífico da tDCS. Tanto os grupos de estimulación activa (independentemente da diana de estimulación) como simulada, mostraron unha melloría nos síntomas clínicos, na calidade de vida, no impacto da FM, así como no rendemento cognitivo e na actividade neural asociada. Polo tanto, os nosos achados poñen en dúbida a eficacia da tDCS como tratamento da FM e sinalan a importancia dun maior control do efecto placebo. Discútense as posibles implicacións do traballo e sinálanse liñas de investigación vindeira que permitan dar resposta ás cuestións suscitadas nesta tese.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a chronic syndrome consisting of generalized musculoskeletal pain with a wide range of symptoms (fatigue, mood disturbances, non-restorative sleep, and cognitive problems) and significant impairment of quality of life (QoL). Its treatment remains a challenge due to the limited evidence on the efficacy of available therapeutic alternatives. Although the etiopathology of FM is currently unknown, one of the most supported explanatory hypotheses is central sensibilization (i.e., an alteration in nociceptive processing at the level of the central nervous system). Nevertheless, in recent years there has been growing interest in non-invasive neuromodulation techniques for the treatment of FM. Much of the focus is on transcranial direct current electrical stimulation (tDCS). So far, tDCS has been applied over the primary motor cortex (M1) and the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), with promising results in improving pain and other symptoms of FM. However, before confirming its effectiveness, there are a number of gaps in the literature that need to be studied: the effect of tDCS on the main symptoms and on the overall picture of FM, its clinical significance and its long-term maintenance; the effect of tDCS applied over different cortical targets by stimulating areas more specifically involved in nociceptive processing (such as the operculo-insular cortex -OIC-); or the effect of tDCS on cognitive symptomatology, the least studied.

The general aim of this study has been to provide robust evidence for the efficacy of tDCS in FM, addressing the above-mentioned gaps. For this purpose, we conducted a double-blind, placebo-controlled clinical trial consisting of 15 stimulation sessions in 130 women with FM randomly assigned to 4 treatment groups (M1, DLPFC, OIC and Sham stimulation). We evaluated the effect of tDCS on the main symptoms of FM (clinical pain- main variable -, fatigue, mood, cognitive and sleep disorders, and hyperalgesia measured by pressure pain threshold) and on the general health status of the patients (QoL and impact of the disease), determining the clinical significance of the treatment effect. We performed these assessments before treatment, immediately after treatment and at 6-month follow-up.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

We found that after tDCS, all groups (including the sham stimulation group) improved their symptoms assessed with self-reported instruments (pain, fatigue, sleep quality and cognitive complaints), but not in pain thresholds; and that this relief was sustained for 6 months. In relation to mood, active tDCS had greater and longer-lasting benefits than sham tDCS; however, the statistical evidence for this effect was not robust enough. We also observed that the intervention had a non-specific and long-lasting effect on quality of life.

Complementarily, since cognitive problems are the least studied symptom of FM, in an independent study, we evaluated the performance and brain activity of 19 patients with FM compared to 22 healthy women during the performance of a cognitive control task (MSIT). The patients presented a worse performance, and their neural indices showed an inefficient allocation of attentional resources. In order to improve this cognitive symptomatology, we also assessed the effect of tDCS on the performance of the MSIT and on the brain activity associated. Again, we observed that all groups improved task performance and the distribution of attentional resources after treatment.

In general, the studies conducted showed a non-specific effect of tDCS. Both active (independent of the stimulation target) and sham stimulation groups showed improvement in clinical symptoms, QoL, impact of FM, as well as cognitive performance and associated neural activity. Thus, our findings cast doubt on the efficacy of tDCS as a treatment for FM and highlighted the importance of further control of the placebo effect. We discuss the possible implications of the work and suggest the future research lines to answer the questions raised in this thesis.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PRESENTACIÓN

En Europa, una de cada cinco personas sufre dolor crónico moderado-severo (Breivik et al., 2006) y concretamente en España se estima que su prevalencia ronda el 17% de la población (Langley, 2011). Supone una alta carga económica para el sistema sanitario ya que es una de las causas más frecuentes de atención médica (Johannes et al., 2010; Phillips, 2006). Dada su cronicidad, tiene un alto impacto en la calidad de vida de las personas que lo sufren, afectando a su ámbito laboral, social y familiar. Es además, la principal causa de discapacidad a nivel mundial (Vos et al., 2017).

A pesar de esto, el dolor crónico se gestiona de forma inadecuada, con tasas de éxito del tratamiento de solamente un 30% (Borsook et al., 2011). Estos datos reflejan la necesidad de hacer un esfuerzo colectivo en el abordaje de este problema. Las intervenciones habituales basadas en fármacos, terapias físicas, rehabilitación, tratamiento psicológico u otras terapias, raras veces consiguen por sí mismas eliminar o reducir considerablemente el dolor ni mejorar su impacto físico y emocional. Por lo tanto, en las últimas décadas el manejo del dolor crónico se ha convertido en un objetivo prioritario para la investigación básica y clínica.

Desde la investigación en neurociencia es posible aportar conocimiento sobre la eficacia de nuevas alternativas terapéuticas. Ya que el Sistema Nervioso Central (SNC) tiene un papel principal en la cronificación del dolor. Concretamente, se producen cambios plásticos desadaptativos que provocan alteraciones tanto en el procesamiento nociceptivo (sensibilización central -SC-), como en la modulación endógena del dolor. Las técnicas de neuromodulación pueden modificar estos mecanismos de plasticidad cerebral desadaptativos, siendo una alternativa prometedora para el tratamiento de estos síndromes.

Un caso paradigmático de patología de dolor crónico sin causa conocida, en la que están implicados mecanismos centrales disfuncionales, es la fibromialgia (FM). Se trata de un síndrome de dolor musculoesquelético generalizado muy frecuente, que habitualmente muestra escasa respuesta a distintos abordajes

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

terapéuticos (farmacológicos o no). Por ello, en los últimos años han crecido los estudios que utilizan las técnicas de neuromodulación para mitigar los síntomas de estos pacientes. Sin embargo, los resultados sobre su eficacia no son concluyentes y hay una serie de lagunas en la literatura que es necesario abordar.

Este trabajo forma parte de una línea de investigación más amplia del grupo de investigación Cerebro y Dolor, orientada a la caracterización de la FM y a la búsqueda de los mecanismos neurales subyacentes. Con esta tesis, damos un paso más y tratamos de evaluar la eficacia de la Estimulación Transcraneal por Corriente Continua (tDCS; de sus siglas en inglés *transcranial Direct Current Stimulation*) como tratamiento alternativo de esta enfermedad, realizando un ensayo controlado aleatorizado doble-ciego, con grupo placebo y seguimiento a los 6 y 12 meses (prerregistrado en http://www.encepp.eu/; número de registro: 24294).

En primer lugar, evaluamos la eficacia de la tDCS para aliviar los principales síntomas de la enfermedad: dolor, fatiga, problemas de sueño, alteraciones del estado de ánimo y disfunción cognitiva (Estudio 1). Puesto que a veces, una reducción en las puntuaciones de las escalas de evaluación de síntomas no se traduce en una mejoría clínica significativa, un segundo objetivo es evaluar el efecto global de esta terapia sobre la calidad de vida de las pacientes y sobre el impacto de la FM en la ejecución de las actividades diarias (Estudio 2). Por otra parte, la disfunción de los mecanismos centrales de procesamiento/modulación del dolor se ha asociado con déficits cognitivos, frecuentes en pacientes con FM y con dolor crónico en general. Como tercer objetivo, en esta tesis pretendemos caracterizar la actividad eléctrica cortical de las pacientes con FM durante la realización de una tarea de control cognitivo (Estudio 3). Finalmente, evaluamos el efecto de la tDCS sobre índices conductuales y de actividad cerebral registrados durante la ejecución de dicha tarea (Estudio 4).

Dada la complejidad de la FM, con importantes comorbilidades a nivel afectivo y cognitivo, consideramos necesario analizar el efecto de la estimulación empleando diferentes dianas corticales. La tDCS estándar

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

para el tratamiento del dolor ha empleado estimulación sobre el córtex motor primario (M1), mientras que para la intervención en componentes afectivos y cognitivos se ha empleado más habitualmente el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL). En este trabajo, comparamos esas dos dianas clásicas con la estimulación de un área implicada directamente en el procesamiento nociceptivo, el córtex opérculo-insular (COI).

Para la presentación de esta tesis estructuramos el contenido de la siguiente manera. En el Capítulo 1 se recoge la Introducción dónde el primer apartado revisa el conocimiento actual sobre el dolor, su fisiología y los mecanismos implicados en su cronificación. La descripción de la prevalencia de la FM, síntomas principales, criterios diagnósticos, mecanismos explicativos y déficits cognitivos asociados, así como su abordaje terapéutico, se presentan en el segundo apartado. En el tercero, se exponen las terapias de neuroestimulación y su aplicación como tratamiento del dolor crónico en general y de la FM en particular. Tras exponer las limitaciones y lagunas de la investigación existente, en el Capítulo 2 se presentan los objetivos generales de la investigación. Los Capítulos 3, 4, 5 y 6 recogen, respectivamente, la justificación teórica, métodos, resultados y discusión de cada uno de los cuatro estudios que conforman la tesis doctoral. En el Capítulo 7 discutimos de manera global los hallazgos de los cuatro estudios, relacionando nuestros resultados con la literatura previa. Además, analizamos las implicaciones del presente trabajo para la investigación y la práctica clínica en FM, y sus limitaciones, orientando las investigaciones futuras en el área. Finalmente, en el Capítulo 8 exponemos las conclusiones generales de la tesis.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1 INTRODUCCIÓN

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

INTRODUCCIÓN

1.1 DOLOR: DEFINICIÓN Y MECANISMOS FISIOLÓGICOS

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP; de sus siglas en inglés *International Association for the Study of Pain*) define el dolor como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada, o similar a la asociada, a una lesión tisular real o potencial" (Raja et al., 2020). Por lo tanto, el dolor agudo es un mecanismo adaptativo cuya función es proteger al organismo de posibles daños o amenazas, haciendo consciente al individuo de los estímulos nocivos y promoviendo conductas de protección y cuidado para su preservación.

Dado que el dolor es un fenómeno complejo, para una buena comprensión de este término, es necesario diferenciar entre nocicepción y dolor. La nocicepción es el fenómeno fisiológico de percepción de estímulos nocivos mientras que el dolor es una experiencia subjetiva en la que confluyen factores sensoriales, emocionales y cognitivos. Por lo tanto, aunque son fenómenos relacionados, en ocasiones se puede experimentar dolor sin nocicepción y viceversa.

1.1.1 Fisiología del dolor: la nocicepción

El término nocicepción se introdujo a principios del siglo XX (Sherrington, 1952). Se define como la actividad neuronal aferente que transmite información sensorial sobre los estímulos nociceptivos, i.e., aquellos que pueden amenazar la integridad de un individuo y desencadenan una serie de respuestas reflejas y conductuales que se asocian con la percepción del dolor (IASP, 2011; Plaghki et al., 2018). Concretamente, la nocicepción se inicia de manera periférica cuando una población celular es lesionada (mecánica, térmica, electromagnética o químicamente) (Plaghki et al., 2018). Esa lesión provoca la liberación de mediadores bioquímicos (como la sustancia P, bradiquinina, prostaglandinas, adenosin trifosfato e histamina) que sensibilizan a los nociceptores (receptores de estímulos nociceptivos) (Corado & Eblen-Zajjur, 1999).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Los nociceptores están distribuidos por todo nuestro cuerpo y representan la terminación de las ramas periféricas de neuronas sensoriales primarias. Estas neuronas pseudo-monopolares con somas en el ganglio de la raíz dorsal, tienen además proyecciones centrales que se agrupan en haces de fibras aferentes tipo Aδ (escasamente mielinizadas) y fibras C (amielínicas). Los nociceptores Aδ transmiten la sensación de "primer dolor", con una sensación de pinchazo breve y bien localizado, mediando la primera respuesta adaptativa al dolor (retirada). Por otro lado, los nociceptores C transmiten el "segundo dolor", con una sensación dolorosa prolongada y difusa, orientada a acciones de protección y descanso.

Vías nociceptivas ascendentes

Estas fibras penetran en las astas posteriores de la médula espinal, estableciendo la primera sinapsis con neuronas de segundo orden de las láminas I, II y V de Rexed. En este nivel, se inician las vías ascendentes de la transmisión del dolor. Se conocen principalmente tres vías aferentes que envían la información nociceptiva a áreas subcorticales y corticales (Perena et al., 2000): (1) *el tracto espino-talámico*, es el principal tracto de la vía nociceptiva y consta de haces de axones que cruzan la línea media de la médula espinal y ascienden por la sustancia blanca anterolateral hacia los núcleos talámicos, desde donde salen proyecciones hacia la corteza somatosensorial. Funcionalmente este tracto está orientado al procesamiento de aspectos sensoriales y discriminativos del dolor; (2) el *tracto espino-reticular*, asciende por el cuadrante anterolateral de la médula espinal en dirección a la formación reticular y al tálamo, sin cruzar la línea media. Funcionalmente está relacionado con la respuesta afectiva al dolor y con los sistemas endógenos de control doloroso (implicando mecanismos corticales de atención y vigilia); y (3) el *tracto espino-mesencefálico*, con proyecciones hacia la formación reticular mesencefálica, la sustancia gris periacueductal (SGP) y el núcleo parabraquial (Viera & Guirola, 2017). Desde este último, los haces de fibras se proyectan a la amígdala, núcleo clave del sistema límbico que regula los estados emocionales, y desde ahí hacia estructuras como el córtex insular o el cingulado anterior. Por lo tanto, a nivel funcional este tracto está vinculado con las dimensiones motivacional y afectiva del

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

dolor. Además, hay dos vías ascendentes nociceptivas secundarias, el *tracto cervicotalámico*, con axones de las neuronas del núcleo cervical lateral que cruzan la línea media y ascienden hacia el lemnisco medial del tronco cerebral y terminan en los núcleos del cerebro medio y en el tálamo; y el *tracto espinohipotalámico* que contiene axones que proyectan hacia los núcleos hipotalámicos que sirven como centros de control autónomo implicados en la regulación de las respuestas neuroendocrinas y cardiovasculares que acompañan al dolor (Kandel, 2013) (ver Figura 1a).

Procesamiento nociceptivo cortical

El dolor es una percepción compleja, por lo que en su procesamiento cortical intervienen muchas áreas. En los últimos 30 años, se ha avanzado mucho en el estudio de las bases corticales del procesamiento del dolor gracias al progreso de las técnicas de neuroimagen no invasivas (electroencefalografía -EEG- o imagen de resonancia magnética funcional -fMRI; de sus siglas en inglés *functional Magnetic Resonance Imaging*-), que proporcionan información *in vivo* sobre la función cerebral (Jackson & Bolger, 2014; Kwong et al., 1992). El dolor da lugar a la activación de una amplia gama de estructuras corticales entre las que se incluyen áreas implicadas en los aspectos sensoriales y discriminativos (i.e., las cortezas somatosensoriales primaria y secundaria (SI y SII) y las áreas motoras), así como áreas implicadas en los aspectos cognitivo-emocionales (i.e., el córtex prefrontal -CPF- y estructuras límbicas como la amígdala, la ínsula y el córtex cingulado anterior -CCA-) (Bushnell et al., 2013; Schweinhardt & Bushnell, 2010). A menudo se hace referencia a estas áreas con el término "matriz del dolor" (*pain matrix)* (Iannetti & Mouraux, 2010; Rainville, 1997; Treede et al., 1999; Villemure & Bushnell, 2002), pero actualmente se cuestiona esta denominación puesto que ninguna región del cerebro, tronco cerebral o médula espinal es particularmente responsable ni exclusiva del procesamiento nociceptivo (ver Figura 1b).

Vías descendentes modulatorias

Una vez la información nociceptiva es procesada, se activan vías descendentes de modulación del dolor que actúan como un

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

mecanismo de control sobre la transmisión nociceptiva a nivel espinal. Se han propuesto dos vías de inhibición descendente (Schweinhardt & Bushnell, 2010). La primera, tiene su origen en el CCA con proyecciones al CPF y desde ésta a la SGP. La segunda desde la ínsula, con proyecciones a la amígdala y de ésta a la SGP. Así pues, la SGP es una estructura clave en este proceso, dado que mediante la liberación de endorfinas (opioides endógenos) envía proyecciones descendentes hacia una región del tronco cerebral (bulbo rostral ventromedial), donde se encuentra el núcleo magno del rafe (NMR) (Fields et al., 1976; Ossipov et al., 2010). Las neuronas serotoninérgicas del NMR proyectan directamente hacia el asta dorsal de la médula espinal inhibiendo la señal nociceptiva e induciendo la analgesia (Fields et al., 1976; Ossipov et al., 2010). Además, otros núcleos del bulbo ventromedial rostral contribuyen indirectamente a esta inhibición nociceptiva, modulando la excitabilidad de las neuronas del tronco-encéfalo con conexiones hacia el asta dorsal de la médula (Basbaum & Fields, 1984) (ver Figura 1a).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

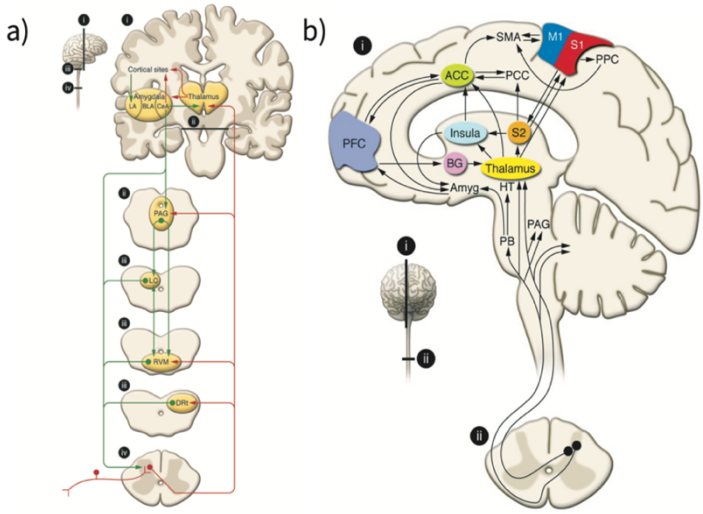


Figura 1. Fisiología del dolor, tractos ascendentes/descendentes y áreas corticales de procesamiento nociceptivo.
a) Tractos ascendentes (rojo) y descendentes (verde) de modulación nociceptiva. Las vías ascendentes constan de fibras aferentes primarias que entran por el asta posterior de la médula espinal y sinaptan con neuronas de segundo orden cuyos axones constituyen los tractos espino-talámico, espino-reticular y espino-mesencefálico. Las proyecciones ascendentes contralaterales se dirigen al tálamo, y las colaterales se dirigen al tálamo, a la formación reticular y al mesencéfalo (concretamente, al núcleo reticular dorsal (DRt), bulbo ventromedial rostral (RVM) y sustancia gris periacueductal (PAG). La modulación descendente del dolor está mediada por proyecciones al PAG que se comunica con el RVM, a través del locus coeruleus noradrenérgico (LC), y de éste salen proyecciones noradrenérgicas inhibidoras descendentes al asta dorsal espinal. De esta manera se puede modular positiva y negativamente las entradas nociceptivas y se constituye un sistema endógeno de regulación del dolor. (Tomado de: Ossipov, Dussor, & Porreca, 2010; doi: 10.1172/JCI43766; Copyright © 2010 American Society for Clinical Investigation. Con permiso de The Journal of clinical investigation.)
b) Representación esquemática de las regiones cerebrales implicadas en el procesamiento del dolor. S1: área somatosensorial primaria (rojo); S2: área somatosensorial secundaria (naranja); ACC: córtex cingulada anterior (verde); ínsula (azul claro); tálamo (amarillo); CPF: córtex prefrontal (púrpura); M1: córtex motora primaria (azul oscuro); BG: ganglios basales (rosa). SMA: área motora suplementaria; PCC: córtex cingulada posterior; HT: hipotálamo; Amyg: amígdala; PB: núcleos parabraquiales. (Tomado de: Schweinhardt & Bushnell, 2010; doi: 10.1172/JCI43498; Copyright © 2010 American Society for Clinical Investigation. Con permiso de The Journal of clinical investigation.)

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Esta modulación del procesamiento nociceptivo también puede ocurrir en las astas dorsales de la médula. En 1965, Melzack y Wall propusieron la teoría del control de entrada. Esta teoría defiende que la transmisión de los impulsos nerviosos desde las fibras aferentes hasta las segundas neuronas de la médula espinal está modulada por un mecanismo de compuerta en el asta dorsal de la médula (Melzack & Wall, 1965). Este mecanismo de control, aunque está influido por los impulsos descendentes corticales, está mediado principalmente por la cantidad relativa de actividad en fibras gruesas y finas[1], de modo que las primeras tienden a inhibir la transmisión (cierran la puerta), y las segundas tienden a facilitarla (abren la puerta). Cuando la proporción de respuesta de las neuronas secundarias espinales supera un nivel crítico, se activa la respuesta cortical que subyace a los complejos patrones comportamentales y a la experiencia del dolor (Melzack & Katz, 2004; Melzack & Wall, 1965).

El conocimiento de estos mecanismos de modulación nociceptiva y la teoría del control de entrada han proporcionado una base para el diseño de nuevas terapias para el manejo del dolor. En modelos animales, se ha encontrado que la estimulación de la SGP o del NMR puede inhibir la respuesta de las neuronas del asta dorsal (Le Bars et al., 1979); y en humanos, la estimulación de la médula espinal y la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS; de sus siglas en inglés *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation)* son alternativas muy utilizadas para el tratamiento del dolor (Coutaux, 2017; Jeon, 2012). Aplicando la teoría del control de entrada, la TENS modula la percepción del dolor estimulando fibras aferentes gruesas no nociceptivas a través de electrodos colocados en la piel, potenciando el control del dolor mediado por opiáceos (con la liberación de endorfinas y sus precursores en el líquido cefalorraquídeo) (Sluka & Walsh, 2003).

[1] Las fibras gruesas son mielínicas de diámetro mediano/grande y conducen el procesamiento del tacto, la presión y la propiocepción. Por su parte, las fibras finas son mielínicas de diámetro pequeño o amielínicas y conducen la información térmica y dolorosa.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.1.2 Mecanismos de cronificación del dolor

A menudo, la experiencia dolorosa es desproporcionada al estímulo aplicado o se mantiene más allá del tiempo necesario para que se pongan en marcha los mecanismos de respuesta orientados a la defensa del individuo. Esta respuesta anómala, en la que el dolor pierde su función adaptativa, subyace a los problemas de dolor crónico. Se ha establecido que el dolor crónico es aquel que persiste al menos tres meses a pesar de la curación de la lesión o causa inicial; incluso, puede no tener un origen establecido (Treede et al., 2019). Sin embargo, este límite temporal sigue siendo orientativo y depende de las condiciones clínicas específicas (Barroso et al., 2021).

Dentro del dolor crónico, podemos diferenciar diferentes tipos de dolor en función de su mecanismo neurofisiológico. El dolor *nociceptivo* nace de un daño real o potencial a un tejido no neural y se desencadena por la activación de los nociceptores. El dolor *neuropático* es consecuencia de una actividad neuronal anormal causada por una lesión en el sistema nervioso somatosensorial (Baron, 2000), produciéndose una sensación dolorosa sin una activación de los nociceptores (Iannetti & Mouraux, 2010). Además, en 2017, la IASP aceptó el término de dolor *nociplástico* para hacer referencia a aquel dolor que surge de una alteración en la nocicepción a pesar de que no hay pruebas claras de un daño tisular que provoque la activación de los nociceptores periféricos ni pruebas de una enfermedad/lesión del sistema somatosensorial causante del dolor (como en el caso de la fibromialgia) (IASP, 2021; Nicholas et al., 2019). El cuarto tipo de dolor, denominado dolor *de origen desconocido,* hace referencia a aquel que no puede ser clasificado en ninguno de los tipos de dolor citados previamente.

A nivel fisiológico, la cronificación del dolor, i.e., el paso del dolor agudo al dolor crónico, está mediada por alteraciones neuroplásticas a nivel del sistema nervioso (central y periférico) (Apkarian & Reckziegel, 2019; Barroso et al., 2021). La sensibilización central (SC), descubierta hace casi 40 años (Woolf, 1983), es una de las funciones protectoras del sistema nervioso, que juega un papel clave en el desarrollo de la cronificación del dolor. La SC se define como "el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

aumento de la capacidad de respuesta aferente normal de los nociceptores y la disminución del umbral de las neuronas nociceptivas del SNC " (IASP, 2021). Así pues, la presentación de estímulos nocivos repetidos o especialmente intensos induce SC, entendida como un estado de hiperalerta para la protección del individuo donde el umbral de activación de sus nociceptores disminuye y las respuestas a los inputs subsiguientes se amplifican (Latremoliere & Woolf, 2009). En ausencia de una lesión tisular continua o inflamación, este estado de sensibilidad aumentada vuelve a la línea de base normal. Sin embargo, si la SC se mantiene en el tiempo más allá de la presencia de una amenaza, puede inducir plasticidad funcional, química y estructural que sensibiliza el sistema nociceptivo central de manera persistente. En este caso, estaríamos hablando de mecanismos anómalos de plasticidad y la SC se consideraría un proceso fisiopatológico que explica el mantenimiento de los síntomas dolorosos en muchas enfermedades (Nijs et al., 2019; Woolf, 2011). Concretamente en la fibromialgia, se ha encontrado que está presente en el 94% de las pacientes (Guler et al., 2020).

El mecanismo de acción que subyace a la SC maladaptativa es la potenciación a largo plazo (PLP), un mecanismo fisiológico fundamental para el aprendizaje y el establecimiento de nuevas conexiones sinápticas. Esta plasticidad funcional es dependiente de la activación de diferentes cascadas de quinasas intracelulares, lo que conduce a la fosforilación de receptores y canales de membrana, aumentando la eficacia sináptica (Gatchel et al., 2007). En el dolor crónico se produce PLP tanto en la médula espinal como en áreas corticales, lo que favorece el mantenimiento de la sensación dolorosa más allá de la lesión (Zhuo, 2020). Además, esta plasticidad podría verse influida por procesos de "reclutamiento" de canales de sodio dependientes de voltaje en áreas próximas a la lesión, que incrementan la probabilidad de potenciales de acción en los nociceptores; por la presencia de excitotoxicidad debido a la activación de receptores de glutamato en el SNC, que conducen a la muerte celular; o por cambios en la expresión de genes relacionados con la nocicepción (Gatchel et al., 2007).

Considerando todo lo comentado anteriormente, en el dolor crónico se produce una reorganización del sistema nervioso a nivel

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

estructural y funcional, con cambios en los nociceptores aferentes periféricos, en los ganglios de la raíz dorsal, en los circuitos de la médula espinal (Basbaum et al., 2009; Woolf, 2000, 2011) y en la vía descendente de control del dolor (Chen & Heinricher, 2019; Porreca, 2002). A nivel de la corteza cerebral también se producen alteraciones estructurales y funcionales. Varios estudios de imagen cerebral encontraron que los pacientes con dolor crónico presentan modificaciones no solo en las áreas de la corteza somatosensorial-nociceptiva sino también una reorganización funcional y morfológica a gran escala y de manera generalizada (Cauda et al., 2014; Farmer et al., 2012). Aunque cada trastorno de dolor crónico presenta alteraciones especificas (Mansour et al., 2016), las áreas comúnmente afectadas son EL CPF y el córtex cingulado e insular (May, 2008; Tatu et al., 2018), estando especialmente alteradas sus conexiones corticales y límbicas (Apkarian et al., 2011).

Así pues, podemos entender que la percepción del dolor crónico no es consecuencia directa de la codificación de una entrada nociceptiva periférica, sino que es resultado de una interacción mucho más compleja influida por los cambios neuroplásticos. La SC se traduce sintomatológicamente en la presencia de dolor espontáneo o persistente y alteraciones perceptivas como la hiperalgesia -sensación de dolor desproporcionado ante estímulos nocivos-, y la alodinia -sensación de dolor ante estímulos inocuos-. Además, se produce una ampliación de los campos receptivos de las neuronas nociceptivas medulares que irradia el dolor a dermatomas adyacentes e incluso al hemicuerpo contralateral (Burstein, 2000; Jatsu Azkue et al., 2007). Este hecho convierte al dolor crónico en una sensación fruto de la activación alterada del SNC. Sin embargo, esto no la hace menos real, ya que la percepción de dolor se experimenta exactamente igual que si hubiera un estímulo nociceptivo (Latremoliere & Woolf, 2009; Woolf, 2011).

Cabe decir, que estas alteraciones en el SNC no solo afectan al procesamiento nociceptivo. Actualmente hay evidencia sobre el solapamiento de la red neuronal de procesamiento doloroso y las redes subyacentes a otras funciones cerebrales de alto orden (como la atención, memoria, concentración y control inhibitorio) (Eccleston, 1994; Moore, Keogh, et al., 2012). Por lo tanto, se ha planteado que

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

cuando el procesamiento nociceptivo es crónico, consume de manera continuada los recursos neurales necesarios para ejecutar esas otras funciones, provocando déficits cognitivos. Además, de manera inversa, se ha comprobado que la percepción del dolor puede modularse a través de mecanismos atencionales (Bushnell et al., 2013). El estudio de la actividad cerebral asociada a la cognición en pacientes con dolor crónico constituye un abordaje complementario para comprender los mecanismos de plasticidad cerebral desadaptativos asociados a la experiencia continuada del dolor.

En el siguiente apartado vamos a detenernos en presentar la fibromialgia, un ejemplo de patología en la que están implicados mecanismos disfuncionales a nivel de sistema nervioso central, con amplia evidencia de SC y objeto de la presente tesis.

1.2 LA FIBROMIALGIA

1.2.1 Definición, prevalencia, síntomas principales y criterios diagnósticos

Definición y prevalencia

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico que se caracteriza por la presencia de dolor generalizado, problemas de sueño o sueño no reparador, agotamiento físico, alteraciones en el estado de ánimo y dificultades cognitivas. En los últimos años, se ha avanzado mucho en el entendimiento de esta patología; sin embargo, su etiología sigue siendo poco conocida.

La prevalencia de la FM varía en función de los estudios y se establece en un rango entre el 0,4-11% de la población (Wolfe et al., 2018). En los últimos años esta incidencia está aumentando a nivel mundial (Marques et al., 2017); concretamente en España, se ha indicado que el incremento puede deberse a los cambios sociodemográficos y de estilo de vida, como el aumento del porcentaje de personas mayores de 64 años y el aumento de la incidencia de la obesidad y el sobrepeso (https://www.ine.es/) (McBeth & Jones, 2007). Asimismo, los factores socioeconómicos y culturales parecen influir en

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

la prevalencia de este síndrome, afectando más a las personas con menos recursos (Macfarlane et al., 2009; Marques et al., 2017; Mas et al., 2008). Además, hay una mayor tendencia a padecer FM en áreas rurales (Mas et al., 2008).

La FM afecta en su mayor parte a mujeres, que conforman el 80-90% de los diagnósticos (Bartels et al., 2009; Ben-Ami Shor et al., 2017)[2]. En las mujeres la prevalencia alcanza su máximo en el grupo de edad de 55 a 64 años (7,9% de prevalencia) y disminuye a partir de entonces; en los hombres, alcanza su máximo en el grupo de edad de 45 a 54 años (2,5% de prevalencia) (Lawrence et al., 2008). Aunque no hay evidencia concluyente sobre estas diferencias en la prevalencia entre sexos (Häuser, Kühn-Becker, et al., 2011), se ha sugerido la presencia de un cuadro clínico diferente en ambos como consecuencia de factores biológicos, psicológicos y socioculturales (Yunus, 2002). Se ha encontrado que los síntomas en la población femenina son más graves y ligeramente más numerosos que en los hombres, incluyendo dolor generalizado (36,8% vs 32,4%), recuento de síntomas (4,7% frente a 3,7%) y puntuaciones medias de malestar polisintomático (10,2% vs 8,2%) (Wolfe et al., 2018).

Actualmente, la identificación de los factores que predisponen, desencadenan y perpetúan los síntomas de la FM se aborda desde una perspectiva biopsicosocial (Turk & Adams, 2016). Los posibles factores de riesgo son determinados perfiles genéticos (Ablin et al., 2013; Gerra et al., 2021), el estilo de vida (e. g., la obesidad y la inactividad física) (Mork et al., 2010), el bajo nivel socioeconómico (Wolfe, Häuser, et al., 2011), el estrés psicológico y físico (Van Houdenhove et al., 2005), y los trastornos del sueño (Mork & Nilsen, 2012). Además, aunque hoy en día no se conoce con exactitud su influencia, los abusos físicos y sexuales en la infancia y la adolescencia (Häuser, Kosseva, et al., 2011) y las enfermedades somáticas (como la

[2] Teniendo en cuenta esta mayor prevalencia en mujeres, en este manuscrito utilizaremos la expresión "las pacientes con FM" para referirnos al conjunto de personas con diagnóstico de esta patología (tanto mujeres como hombres).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

artritis reumatoide) (Fan et al., 2017; Wolfe, Häuser, et al., 2011), suelen preceder al desarrollo de los síntomas en algunos casos.

Principales síntomas

El principal síntoma de la FM es el *dolor crónico generalizado*. Este síntoma, que en algunos casos puede ser incapacitante, cursa con alteraciones en la percepción nociceptiva como la hiperalgesia y la alodinia (Sluka & Clauw, 2016).

En relación con la presencia de dolor crónico, las pacientes con FM presentan otros síntomas comunes como la fatiga, los trastornos del sueño, la depresión y los problemas cognitivos (fallos mnémicos y dificultades de concentración) (Bennett et al., 2007; Häuser et al., 2015; Hirsch & Sirois, 2016).

La *fatiga* se manifiesta como un cansancio abrumador, sensación de agotamiento y falta de energía, y suele ser descrita por las pacientes como uno de sus síntomas más preocupantes e incapacitantes (Arnold et al., 2008). Es especialmente relevante en el estudio de las personas con FM, dada su gravedad y prevalencia (está presente entre el 75%-100% de las personas) (Humphrey et al., 2010; McNallen et al., 2013; Mease et al., 2009).

Junto con el dolor generalizado, los problemas de sueño son uno de los síntomas más comunes (es reportado por más del 90% de las pacientes) e incapacitantes de la FM (Andrade et al., 2017, 2020; Bigatti et al., 2008; Rutledge et al., 2007; Theadom et al., 2007). Estudios que analizan la actividad eléctrica cerebral de pacientes con FM han encontrado actividad característica del estado de alerta (ondas alfa) en fases del sueño no MOR (Movimientos Oculares Rápidos) y una reducción en el sueño de ondas lentas (Choy, 2015; López Espino & Mingote Adán, 2008). Además, aunque la relación causal entre el sueño y el dolor sigue siendo incierta (Olsen et al., 2013), se ha demostrado que el dolor reduce la calidad del sueño y la privación del mismo aumenta el dolor (Smith & Haythornthwaite, 2004). Esto conduce a un círculo vicioso que puede influir en la aparición y agravamiento de otros síntomas (Hamilton et al., 2008; Nicassio et al., 2002).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La FM también se presenta con alteraciones en la esfera *emocional.* El 90% de las pacientes con FM presentan síntomas depresivos y entre el 62-86% son diagnosticadas de Trastorno de Depresivo Mayor (TDM) (Wolfe et al., 1990, 2010; Wolfe & Walitt, 2013). Esta alta comorbilidad con la depresión ha llevado a considerar la existencia de mecanismos fisiopatológicos comunes en ambas enfermedades. Así mismo, se ha planteado la inclusión de la FM como una de las familias de los trastornos del espectro afectivo, donde se incluyen otros trastornos (como el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de estrés postraumático, el síndrome del intestino irritable y la migraña) (Arnold et al., 2008; Gracely et al., 2012; Hudson et al., 2004).

Las *dificultades cognitivas*, son el síntoma menos estudiado de la FM. Las pacientes tienden a informar de dificultades en memoria, atención y concentración (Ambrose et al., 2012; Park et al., 2001). En un inicio se sugirió que esta afectación podría ser consecuencia de otros de los síntomas (como la fatiga, la depresión, o los problemas de sueño) pero actualmente se reconoce que estos síntomas pueden influir, pero no son suficientes para explicar el estado cognitivo de las pacientes (Gelonch et al., 2016; Glass, 2009). A los problemas cognitivos se les denomina comúnmente como *fibrofog* (traducido literalmente como fibro-niebla) (Perrot & Russell, 2014) y afectan al 50-80% de las pacientes (Bertolucci & Oliveira, 2013; Gelonch et al., 2017). En el apartado *1.2.3. Fibromialgia y disfunción cognitiva* de esta tesis nos detenemos a presentar los estudios sobre disfunción cognitiva en FM.

En relación a las comorbilidades, la FM se presenta habitualmente con otras enfermedades como los síndromes somáticos funcionales (e. g., el síndrome del intestino irritable) (Henningsen et al., 2007), los trastornos de ansiedad y depresión (Fietta et al., 2007) y las enfermedades reumáticas (Atzeni et al., 2012).

El cuadro sintomatológico de la FM tiene una evolución variable en cada paciente, donde se combinan períodos de gravedad (crisis) con períodos de alivio. No está claro cómo afecta la edad a esta evolución de los síntomas: hay estudios que no encontraron diferencias entre pacientes jóvenes y mayores de 60 años en las características

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

comunes de la FM (excepto por la mayor frecuencia de ansiedad y cefaleas crónicas en las pacientes más jóvenes) (Yunus et al., 1988); otros informaron de un mayor número de síntomas en las pacientes mayores (Ubago Linares et al., 2008); y de manera contraria, otros encontraron una disminución de los síntomas con el aumento de la edad (Arnold et al., 2008; Cronan et al., 2002).

El conjunto de síntomas de la FM, junto con su curso crónico, condicionan el bienestar físico, psicológico y social, por lo que muchos estudios evalúan la FM desde una perspectiva biopsicosocial, captando los efectos que produce la enfermedad en la vida cotidiana de las pacientes. Actualmente, sabemos que la FM tiene un gran impacto sobre la calidad de vida de quien la sufre, provocando aislamiento social, reducción de las actividades de la vida diaria y del ocio, evitación de la actividad física, o pérdida en la consecución de los estudios, formación y trabajo (Arnold et al., 2008). Concretamente, los aspectos que más condicionan la calidad de vida son los problemas físicos (como el dolor o la ausencia de actividad física), la escasez de relaciones sociales o interacciones comunitarias, el nivel educativo y la edad (Cardona-Arias et al., 2014; Del Olmo Climent et al., 2019; Sañudo et al., 2013). Finalmente, es importante destacar que la evaluación de la calidad de vida debe ser un aspecto crucial para valorar cualquier abordaje clínico, puesto que las pacientes aceptarán un tratamiento siempre que consideren que mejora su bienestar general.

Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la FM sigue siendo un reto, ya que de media, cada paciente tarda 2,3 años en obtenerlo (Salaffi et al., 2005). A lo largo de los años se han desarrollado varios criterios diagnósticos, cada uno de ellos con sus limitaciones y fortalezas.

La FM fue aceptada como enfermedad por la comunidad médica en 1981; sin embargo, no fue hasta 1990 cuando el Colegio Americano de Reumatología (ACR; de sus siglas en inglés *American College of Rheumatology*) creó un comité para establecer sus criterios diagnósticos (Wolfe et al., 1990). Éstos incluían la existencia de dolor crónico generalizado (definido como dolor en cuatro cuadrantes corporales y dolor axial) durante más de tres meses y sensibilidad a la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

palpación digital en al menos 11 de los 18 puntos sensibles especificados (ver Figura 2a) (Wolfe et al., 1990).

Aunque estos criterios fueron ampliamente aceptados por la comunidad científica, en la práctica clínica la dificultad de la evaluación de los puntos sensibles disminuyó su uso. Con el fin de facilitar el diagnóstico, en 2010, el ACR publicó una propuesta en la que se eliminaba el criterio del examen de los puntos sensibles y se reconocía la importancia de otros síntomas además del dolor. Para el diagnóstico, se recomendó el uso del índice de dolor generalizado (WPI de sus siglas en inglés *Widespread Pain Index*), o recuento de áreas con dolor, y la escala de gravedad de síntomas (SSS de sus siglas en inglés *Symptom Severity Scale*) que evalúa diferentes síntomas de la FM y su gravedad (fatiga, problemas cognitivos, sueño no reparador, dolor abdominal y de cabeza, y depresión) (Wolfe et al., 2010). Posteriormente, en 2011 se propuso una escala autoinformada para facilitar los estudios de prevalencia y la investigación (Wolfe, Clauw, et al., 2011). Se consideró que un paciente cumplía los criterios diagnósticos de la FM si presentaba una puntuación de al menos 7 en el WPI y de 5 en el SSS, o bien, una puntuación entre 3-6 en el WPI y de al menos 9 en el SSS (Wolfe et al., 2010). Además, se introdujo una escala de gravedad de síntomas de la FM (*Fibromyalgia Severity Score*) como suma del WPI y SSS, posteriormente denominada *Polysymptomatic Distress Scale* (PSD) (Wolfe et al., 2013). La PSD tiene una especificidad del 91,8% y una sensibilidad del 96,6% para el diagnóstico de FM.

En 2016, el ACR revisó de nuevo los criterios diagnósticos de la FM añadiendo el criterio de dolor generalizado (dolor en al menos cuatro de las cinco regiones -excluyendo el dolor mandibular, torácico y abdominal-) (Wolfe et al., 2016). Además, en esta última revisión, se especifican los síntomas somáticos (como dolor de cabeza, dolor o calambres en la parte inferior del abdomen y depresión) y se establece específicamente que "el diagnóstico de FM es válido independientemente de otros diagnósticos", es decir, que este diagnóstico no excluye la presencia de otras enfermedades clínicamente importantes (ver Figura 2b).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Recientemente, el *ACTTION-APS Pain Taxonomy criteria* (AAPT) ha propuesto nuevos criterios donde el dolor crónico es el síntoma principal (Arnold et al., 2019). Concretamente, estos criterios establecen que es necesaria la presencia de dolor en al menos seis de los nueve focos propuestos (cabeza, brazo izquierdo, brazo derecho, miembro inferior derecho, miembro inferior izquierdo, tórax, abdomen, espalda alta –raquis cérvico-dorsal–, espalda baja –raquis lumbar y nalgas–) y evalúa la presencia de problemas de sueño o fatiga con una gravedad moderada/grave. Por último, estos síntomas deben estar presentes durante al menos 3 meses (ver Figura 2c).

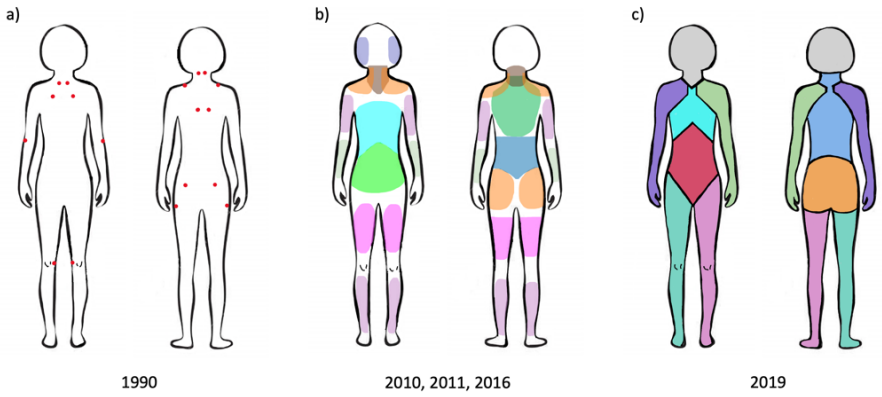


Figura 2. Evolución de los criterios diagnósticos de la fibromialgia.
a) Localización de los puntos sensibles establecidos en los criterios diagnósticos de la FM del ACR de 1990. **b)** Representación de las regiones corporales propuestas en los criterios del ACR de 2010, 2011 y 2016. **c)** Esquema de los nueve focos sugeridos en los criterios diagnósticos de la FM del AAPT en 2019. Autoría propia.

Para el correcto diagnóstico de la FM, a parte de los criterios indicados, el diagnóstico diferencial es clave. Los síntomas similares a la FM se asocian comúnmente a las enfermedades reumáticas; incluso se ha encontrado que el 14% de los pacientes con estas enfermedades cumplen criterios para el diagnóstico de la FM (Fan et al., 2017). Además, la FM comparte síntomas con enfermedades neurológicas (e.g. enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple), endocrinas/ metabólicas (e.g. enfermedad de Hashimoto), con algunos trastornos mentales (e.g. TDM, trastorno de ansiedad generalizado) (Häuser et al., 2019) y con enfermedades que cursan con altos niveles de fatiga (e.g.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

COVID persistente, síndrome de fatiga crónica) (Cortes Rivera et al., 2019; Komaroff & Bateman, 2021; Sudre et al., 2021).

1.2.2 Mecanismos explicativos. La sensibilización central

Dado que la etiología de la FM es desconocida, aclarar cuáles de las muchas alteraciones descritas son patogénicas y cuáles son consecuencia de éstas, supone un gran reto. Además, los múltiples factores desencadenantes de la FM y sus comorbilidades complican este estudio. Actualmente, sabemos que la FM es un síndrome complejo, con un amplio abanico de síntomas y alteraciones funcionales en muchos sistemas, en el que la implicación del SNC es clave (Häuser et al., 2015). Hoy en día, la sensibilización central (SC) representa la hipótesis fisiopatológica con más apoyo, por lo que en esta tesis nos centraremos en ella. Sin embargo, antes expondremos de manera breve otras hipótesis explicativas entre las que destacan la predisposición genética, la presencia de desencadenantes ambientales, las alteraciones en el sueño y las anomalías periféricas.

En relación con la *predisposición genética*, no cabe duda de que existe un componente hereditario y familiar en el desarrollo de la FM. En general, se ha comprobado la existencia de una agregación familiar, es decir, los miembros de la familia de una persona con FM presentan mayor riesgo de desarrollar otros síndromes de SC que la población general (Arnold et al., 2004). Concretamente, el 28% de los hijos de personas con FM son diagnosticados con el síndrome (Buskila et al., 1996) y la ratio de riesgo entre hermanos es de 13,6 (Arnold et al., 2013). Entre los genes específicos que confieren un mayor riesgo de padecer FM se incluyen los polimorfismos vinculados a la ruta serotoninérgica (e.g., la región del receptor de serotonina 2A del cromosoma 13 o la región reguladora del gen del transportador de serotonina) (Arnold et al., 2013). Además, los polimorfismos del gen de la catecol O-metiltransferasa (COMT) están relacionados con la disminución del umbral del dolor que se observa tanto en la depresión como en la FM. También hay evidencia de que los polimorfismos en los genes de los receptores de dopamina D-3 y de los receptores

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

adrenérgicos están relacionados con la FM (Vargas-Alarcón et al., 2009). Hoy en día, la FM se define como una enfermedad de evolución continua con muchos fenotipos; por lo tanto, el papel del análisis genético ya no se centra en encontrar genes específicos e identificar sus polimorfismos, sino que su objetivo es incorporar datos genéticos relevantes relacionados con el procesamiento nociceptivo y la sensibilización central (Ablin & Buskila, 2015).

Además de los factores genéticos, hay estudios que establecen que la mitad del riesgo de padecer FM se debe a *factores ambientales* (Kato et al., 2006). Por una parte, la presencia de FM se ha relacionado con el estrés psicológico consecuencia de traumas y abusos en la infancia (Häuser, Kosseva, et al., 2011), problemas de la vida cotidiana (Kivimaki et al., 2004), exposición a la guerra, acontecimientos catastróficos y persecución (Ablin et al., 2010). Esto ha dado lugar a una amplia investigación sobre el sistema de estrés humano, que ha encontrado alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y en el sistema nervioso simpático en pacientes con FM y afecciones relacionadas (Cohen et al., 2000). En esta línea, algunas pacientes presentan disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, hiperactividad simpática y una respuesta autonómica alterada ante los factores estresantes; sin embargo, se desconoce la naturaleza de la relación entre la FM y la disfunción autonómica (Meeus et al., 2013). Por otra parte, sigue en debate el papel de determinadas infecciones víricas y traumas físicos en la etiología de este síndrome (Sommer, Häuser, Gerhold, et al., 2008; Wolfe et al., 2014).

En relación a los *trastornos del sueño*, podemos entenderlos como un síntoma o como una de las causas de la enfermedad. En un principio se creía que el dolor precedía a las alteraciones del sueño y que mostraba una relación causal en la mayoría de las pacientes con FM. Actualmente, se cree que el dolor y el sueño alterado están relacionados recíprocamente; es decir, las alteraciones del sueño pueden causar el dolor y viceversa (Chinn et al., 2016). La privación del sueño aumenta la sensibilidad al dolor y existe un efecto acumulativo entre la mala calidad del sueño, el dolor y la fatiga (Diaz-Piedra, Di Stasi, et al., 2015). Además, varios autores han contemplado el sueño como una teoría explicativa de la FM (Latremoliere & Woolf, 2009; Moldofsky,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1993). En esta línea, en el modelo cronobiológico de Moldofsky, el cuadro de dolor difuso, sueño no reparador, fatiga y depresión son consecuencia de los ritmos circadianos alterados que, a su vez, afectan a funciones fisiológicas diurnas (Moldofsky, 1993). Sin embargo, actualmente no se ha probado esta hipótesis (Diaz-Piedra, Catena, et al., 2015; Diaz-Piedra, Di Stasi, et al., 2015).

Otros estudios han descrito problemas neurogénicos en el *sistema nervioso periférico*. En este sentido, las pacientes con FM muestran niveles elevados de la sustancia P (neuropéptido inflamatorio segregado durante la activación de las fibras C) (De Stefano et al., 2000) y de citoquinas inflamatorias (Rodriguez-Pintó et al., 2014; Sluka & Clauw, 2016); además, presentan alteraciones en la estructura, funcionamiento y cantidad de sus fibras finas (Evdokimov et al., 2019; Giannoccaro et al., 2014; Kosmidis et al., 2014; Serra et al., 2014).

A pesar de la existencia de estas teorías explicativas alternativas, la *SC* es una hipótesis destacada de la patogénesis de la FM. Este término hace referencia a que el SNC tiene un papel principal en el aumento del dolor y en el desarrollo de los otros síntomas comórbidos (como la alteración del sueño, la fatiga, la memoria y el estado de ánimo deprimido). En el siguiente apartado explicaremos con más detalle la evidencia sobre esta hipótesis explicativa.

Sensibilización central

En los últimos años, ha crecido la evidencia que apoya la presencia de SC en pacientes con FM (Baek et al., 2016; Boomershine, 2015). Como hemos comentado anteriormente, este fenómeno implica un aumento en la excitabilidad y eficacia de las neuronas de las vías nociceptivas a nivel central, que se traduce en la presencia de alodinia e hiperalgesia. Aunque hay algunas discrepancias en la literatura, varios autores sugieren que este procesamiento perceptual aumentado no se limita a la nocicepción, ya que las pacientes con FM presentan quejas de sensibilidad hacia estímulos de otras sub-modalidades somatosensoriales (Bendtsen et al., 1997; Desmeules et al., 2003; Geisser et al., 2003; Julien et al., 2005; Morris et al., 1998) y también en las modalidades auditiva (Carrillo-de-la-Peña et al., 2006; Geisser et al., 2008; Wilbarger & Cook, 2011), visual (Martenson et al., 2016) y

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

olfativa (Schweinhardt et al., 2008). Además, en estos pacientes la hipersensibilidad auditiva y visual suele estar correlacionada con la sensibilidad al dolor (Geisser et al., 2008; Harte et al., 2016; Schrepf et al., 2018). Estos hallazgos, junto con las alteraciones de los mecanismos endógenos de modulación del dolor apoyan la etiología central de la FM.

A nivel sensitivo, el procesamiento central alterado se puede evaluar con métodos de Evaluación Sensorial Cuantitativa (QST; de sus siglas en inglés *Quantitative Sensory Testing*) (Arendt-Nielsen, 2015; Arendt-Nielsen & Yarnitsky, 2009; Backonja et al., 2013; Cruz-Almeida & Fillingim, 2014). Estos métodos consisten en analizar la reacción de un individuo ante estímulos cuantificables de manera sistemática en términos de ganancia o pérdida sensorial. Por lo tanto, son útiles para evaluar mecanismos de modulación del dolor. Entre estos mecanismos destaca la sumación temporal (TS; de sus siglas en inglés *Temporal Summation*) y la modulación condicionada al dolor (CPM; de sus siglas en inglés *Conditioned Pain Modulation*). Estos paradigmas pueden utilizarse combinadamente para caracterizar mejor el equilibrio entre el procesamiento pro- y antinociceptivo (Petersen et al., 2016; Vaegter & Graven-Nielsen, 2016; Yarnitsky et al., 2014).

Por una parte, la TS se define como el aumento de la respuesta neuronal y de la percepción dolorosa ante estímulos nociceptivos idénticos y repetitivos (Vergne-Salle & Bertin, 2021; Woolf, 2011). Refleja el aumento progresivo del disparo de las neuronas del asta dorsal en respuesta a la estimulación de las fibras C (Graven-Nielsen et al., 2000; Price et al., 2002), y por lo tanto puede ser un paradigma útil para analizar los mecanismos pronociceptivos en el dolor. Aunque la TS es una respuesta adaptativa, en los pacientes con SC está intensificada. De hecho, las pacientes con FM muestran una respuesta TS aumentada, lo que sugiere que la SC puede subyacer a procesos como la hiperalgesia o los estados de dolor persistente (O'Brien et al., 2018; Price et al., 2002; Staud et al., 2001).

Por otra parte, la CPM evalúa la activación de las redes endógenas de inhibición del dolor (i.e., procesos antinociceptivos). Durante la aplicación de un segundo estímulo nocivo "condicionante",

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

se comprueba la atenuación al dolor hacia un estímulo "de prueba" aplicado contralateralmente. Los pacientes con dolor crónico presentan una CPM deficiente, es decir, una inhibición reducida del dolor evocado por el estímulo de prueba o incluso una facilitación de este dolor (Harte et al., 2018; Julien et al., 2005; O'Brien et al., 2018). Dado que las alteraciones en la CPM están presentes en el 41,7% de las pacientes con FM, algunos autores sugieren la necesidad de considerar subgrupos de pacientes (Potvin & Marchand, 2016) y estandarizar los protocolos de estimulación para utilizar la CPM como biomarcador de la SC (Fernandes et al., 2019).

Aunque los mecanismos neurales subyacentes a la SC y al procesamiento alterado del dolor no se conocen con exactitud, las técnicas de registro de la actividad eléctrica cerebral y las de neuroimagen nos permiten estudiar estos correlatos neurales. Varios estudios con EEG han encontrado una actividad neural ampliada ante la estimulación somatosensorial nociceptiva, así como una disminución en los procesos de habituación (de Tommaso et al., 2011, 2014; Gibson et al., 1994; Lorenz et al., 1996). Sin embargo, cabe destacar que la generalización de este patrón de amplificación neural a otras modalidades sensitivas no es concluyente, con estudios a favor (Carrillo-de-la-Peña et al., 2006; Geisser et al., 2008; Hollins et al., 2009) y en contra (Lorenz, 1998; Samartin-Veiga et al., 2020).

Asimismo, las técnicas de neuroimagen cerebral establecieron que hay una evidencia moderada en FM de cambios específicos en el SNC, tanto a nivel estructural como durante el procesamiento nociceptivo (Cagnie et al., 2014). A nivel estructural se ha encontrado una disminución del volumen o grosor de la sustancia gris en las regiones relacionadas con el procesamiento del dolor (el córtex cingulado, insular y prefrontal) y del estrés (giro parahipocámpico y amígdala) (Burgmer, Gaubitz, et al., 2009; Cagnie et al., 2014; Sawaddiruk et al., 2017); un aumento de la sustancia gris en los córtex orbitofrontal, cingulado y estriado, en el cerebelo, o en áreas somatosensoriales secundarias (Diaz-Piedra et al., 2016; Sawaddiruk et al., 2017; Schmidt-Wilcke et al., 2007); y una disminución de la sustancia blanca en el CCA y en el córtex orbitofrontal (Jensen et al., 2009). A nivel funcional se ha encontrado una disminución de la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

conectividad en el sistema de modulación del dolor descendente durante la SC (Cagnie et al., 2014) y alteraciones en la actividad neural en áreas relacionadas con el dolor (ínsula, amígdala, córtex cingulado anterior/medio, circunvolución temporal superior y lingual, y en las cortezas somatosensoriales primaria y secundaria) (Dehghan et al., 2016).

En relación al paradigma TS, estudios de neuroimagen han encontrado que las pacientes con FM activan las mismas áreas corticales que los controles sanos (Staud et al., 2008), pero la intensidad estimular necesaria para alcanzar niveles de activación similar es mucho menor en FM (Mawla et al., 2021; Staud et al., 2008). Un estudio reciente encontró una mayor conectividad cortical entre la corteza somatosensorial y la ínsula durante la estimulación nociceptiva que se asoció con una intensificación de la TS (Mawla et al., 2021), aunque no todos los estudios encuentran dichas alteraciones en FM (Cheng et al., 2021; Craggs et al., 2012).

Durante el paradigma CPM, se ha identificado también un patrón de conectividad alterado entre el giro preangular y el tallo cerebral en FM, que puede estar relacionado con las alteraciones de los mecanismos endógenos de inhibición (Harper et al., 2018). En esta línea, varios estudios han encontrado déficits en los circuitos analgésicos endógenos implicados en la CPM. Así, durante el procesamiento de estímulos nocivos las pacientes presentan una actividad significativamente menor en el CCA rostral (Jensen et al., 2009) y una disfunción regional del sistema μ-opioide (que se asocia con una menor actividad en regiones cerebrales antinociceptivas) (Schrepf et al., 2016).

En su conjunto, los resultados observados en las pruebas experimentales de dolor y en los estudios de EEG y de neuroimagen funcional sugieren que hay evidencia suficiente para establecer que la SC en FM puede ser consecuencia de cambios neuroplásticos. Sin embargo, hay poca consistencia en cuanto a los mecanismos neurales subyacentes a estas alteraciones perceptivas y algunos autores advierten de la controversia del término SC y su papel en la fisiopatogénesis del

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

dolor crónico[3], por lo que debemos ser cautelosos con estos resultados y orientar los esfuerzos de la investigación a aclarar estas cuestiones (Richard et al., 2019).

Por todo lo citado anteriormente, esta tesis doctoral contempla la SC como una hipótesis útil no sólo para comprender los mecanismos nociceptivos disfuncionales en FM, sino también para explicar la presencia de déficits cognitivos y para comprender la eficacia de los abordajes terapéuticos. En este sentido, en el apartado *1.2.3.* vamos a detenernos en revisar la evidencia disponible sobre cómo la disfunción de los mecanismos centrales de procesamiento/modulación del dolor se han asociado con la disfunción cognitiva; en el apartado *1.2.4.*, expondremos el abordaje terapéutico de la FM, donde veremos los tratamientos actuales que actúan a nivel del SNC (tanto los farmacológicos -con mecanismos de acción orientados a la modulación de los mecanismos centrales del dolor-, como los no farmacológicos -que alteran la función del SNC al potenciar las vías de inhibición central-) (Sluka & Clauw, 2016).

1.2.3 Fibromialgia y disfunción cognitiva

Como se ha indicado anteriormente, la presencia de quejas cognitivas es muy prevalente entre pacientes con FM. Sin embargo, los estudios que han evaluado las quejas cognitivas como indicador de la función cognitiva son escasos y sus resultados discrepantes. Por un lado, algunos estudios han observado una relación entre las quejas de

[3] Actualmente la SC tiene varias definiciones en la literatura y, en consecuencia, se operativiza de maneras diferentes: hiperexcitabilidad del sistema nociceptivo, amplificación central y/o mecanismos inhibitorios reducidos. Si nos basamos en la definición de la IASP, la SC solamente hace referencia a un "aumento de la respuesta de las neuronas nociceptivas del sistema nervioso central tras un *input* aferente normal o subumbral" (IASP, 2021). Por lo tanto, hay autores que establecen que fundamentar el amplio abanico de síntomas del dolor crónico, o de la FM, en base a este único mecanismo es controvertido, así como lo puede ser la generalización de la SC para explicar las alteraciones en otras modalidades sensoriales observadas en estos pacientes (van den Broeke et al., 2018; van den Broeke & Van den Bergh, 2019). Sin embargo, esto no implica que la SC, junto con otros procesos, pueda tener un papel protagonista en la fisiopatología de la enfermedad.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

las pacientes con FM y el rendimiento de las pruebas neuropsicológicas en varios dominios, incluyendo la velocidad de procesamiento (Reyes del Paso et al., 2015), la memoria a corto plazo (Park et al., 2001), la memoria a largo plazo (Canovas et al., 2009; Tesio et al., 2015), el control inhibitorio (Walitt et al., 2008) y la memoria de trabajo (Coppieters et al., 2015; Tesio et al., 2015). Además, en un reciente meta-análisis de 37 estudios se reportó que el deterioro cognitivo está presente especialmente en el control inhibitorio y en la memoria (Bell et al., 2018); apoyando el uso de las quejas como un indicador válido de problemas cognitivos. Por el contrario, otros autores no han encontrado una relación entre la experiencia subjetiva de los problemas cognitivos y la realidad objetiva del rendimiento (Di Tella et al., 2015; Gelonch et al., 2016; Pidal-Miranda et al., 2018; Walitt et al., 2016; Walteros et al., 2011).

Una alternativa para salvar estas discrepancias son los estudios que emplean técnicas de neuroimagen y EEG. Aunque a día de hoy la literatura es escasa, varios autores han encontrado anomalías en la actividad cerebral asociada al funcionamiento cognitivo (Berryman et al., 2013). Durante la ejecución de una tarea *go/no-go,* las pacientes con FM presentaron menor activación en el área motora suplementaria, en el córtex premotor primario y en el córtex cingulado medio (Glass et al., 2011); y una correlación negativa entre el nivel de dolor y la señal dependiente del nivel de oxígeno en la sangre (BOLD; de sus siglas en inglés *Blood-oxygen-level dependent*) en el CCA y en el área motora suplementaria (Schmidt-Wilcke et al., 2014). También, se ha encontrado que las pacientes muestran una menor modulación de la actividad EEG durante la ejecución de una tarea de señal de *stop* (González-Villar et al., 2019) y mayores niveles de ruido neural durante una tarea de interferencia cognitiva (González-Villar et al., 2017). Estos resultados aportan evidencia sobre el solapamiento de la red neuronal de procesamiento doloroso y las redes subyacentes a otras funciones cerebrales de alto orden (Eccleston, 1994; Moore, Keogh, et al., 2012). Sin embargo, la literatura en este campo es escasa y se necesitan más estudios para determinar biomarcadores objetivos y eficaces de la actividad neural asociada a la *fibrofog*.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Como respuesta a esta laguna de la investigación, en esta tesis doctoral nos hemos propuesto caracterizar la actividad cerebral de pacientes con FM durante la realización de una tarea cognitiva. Dado que se ha encontrado que la asociación entre el dolor y el rendimiento cognitivo está determinada por la dificultad de la tarea (i.e., se presenta ante la realización de tareas complejas como las que implican control ejecutivo) (Moore, Keogh, et al., 2012), en el Estudio 3 analizaremos la actividad eléctrica cerebral asociada a una tarea de interferencia cognitiva altamente demandante en pacientes con FM en comparación con controles sanas.

1.2.4 Tratamiento de la fibromialgia

Los diversos síntomas de la FM, así como su etiopatogenia desconocida, dificultan un abordaje terapéutico totalmente eficaz. En 2017, la Liga Europea Reumatológica (EULAR; de sus siglas en inglés *European Alliance of Associations for Rheumatology*) revisó y propuso recomendaciones para el manejo de la FM. Un grupo multidisciplinar de 12 países evaluó las revisiones sistemáticas y los meta-análisis anteriores relativos al tratamiento farmacológico y no farmacológico de esta enfermedad (Macfarlane et al., 2017). Concluyeron que aunque la mayoría de las terapias disponibles para LA fm tienen una evidencia escasa, el abordaje multidisciplinar es la mejor opción, dando prioridad a los tratamientos no farmacológicos (ejercicio físico, terapias psicológicas, terapia física) y utilizando el tratamiento farmacológico como segunda opción terapéutica (Macfarlane et al., 2017).

Abordaje farmacológico

A pesar de la eficacia limitada del tratamiento farmacológico, éste sigue siendo en muchos casos la primera opción terapéutica. Este tratamiento es sintomático y se orienta principalmente al alivio de los síntomas predominantes de la FM: dolor, trastornos del sueño y malestar psicológico (Kwiatek, 2017).

Con respecto al dolor, cabe decir que, contrariamente a lo esperado, los agonistas puros de los receptores μ-opioides como la codeína, el fentanilo o la oxicodona están fuertemente contraindicados

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

en FM debido al riesgo de hiperalgesia inducida por opioides (Littlejohn et al., 2016). Además, hay poca evidencia sobre la eficacia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y del paracetamol (Macfarlane et al., 2017). Como alternativa, se utilizan de manera frecuente otros fármacos con evidencias de su eficacia en FM, como el tramadol (Littlejohn et al., 2016), el pramipexol (Holman & Myers, 2005) y la memantina (Olivan-Blázquez et al., 2014).

Dentro de los fármacos antidepresivos, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina se usan frecuentemente. En concreto, el milnacipran y la duloxetina muestran una eficacia modesta en el alivio del dolor (Cording et al., 2015; Häuser et al., 2009; Lunn et al., 2014). Por otra parte, la amitriptilina, un antidepresivo tricíclico, en dosis bajas mejora el dolor y las alteraciones del sueño (Sommer, Häuser, Berliner, et al., 2008), aunque la evidencia que apoya este tratamiento es escasa (Macfarlane et al., 2017; Moore, Derry, et al., 2012). Los fármacos antidepresivos también están indicados para el tratamiento de las alteraciones anímicas en FM (en dosis diferentes a las usadas para el tratamiento del dolor). La depresión asociada a la FM suele tratarse con antidepresivos no selectivos de la recaptación de monoaminas, dado que tienen menos reacciones adversas que los antidepresivos tricíclicos y son mucho más eficaces en el control de estos síntomas. La duloxetina es el fármaco más eficaz (de Farias et al., 2020). Recientemente se ha destacado la importancia de la valoración psicológica y el tratamiento de estos síntomas dado que, si son graves, interactúan con el dolor y la fatiga pudiendo entrar en un ciclo de autoperpetuación (Mercieca & Borg, 2017). Además, merman la probabilidad de adherencia a la terapia.

Por otra parte, los fármacos antiepilépticos han ganado terreno en el tratamiento de este síndrome. Especialmente la pregabalina, que alivia ligeramente los niveles de dolor y las alteraciones del sueño (Üçeyler et al., 2013, 2017). Este fármaco actúa regulando las concentraciones del glutamato (neurotransmisor facilitador del dolor) y de la sustancia P, especialmente elevadas en FM. También la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

gabapentina parece aliviar el dolor y los problemas de sueño (Moore et al., 2014).

Los relajantes musculares como la ciclobenzaprina, aunque dan lugar a mejoras en el sueño, tienen muchos efectos no deseados en las pacientes con FM, por lo que se desaconseja su uso (Tofferi et al., 2004). Tampoco son recomendables la hormona del crecimiento (Perrot & Russell, 2014) y los antidepresivos IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa) (Macfarlane et al., 2017).

Aunque estos fármacos pueden tener un efecto positivo en los síntomas de la FM, van ligados a una gran cantidad de efectos secundarios y contraindicaciones de alto riesgo que hacen que las mejoras clínicas de las pacientes no sean sustanciales (dado que no actúan en todos los síntomas por igual). Además, muy frecuentemente las pacientes con FM están polimedicadas, dando lugar a un complejo patrón de interacciones entre diferentes fármacos y efectos no deseados. Por todo ello, este tipo de terapias generan poca adherencia en las pacientes, que acaban por abandonarlas (Ben-Ami Shor et al., 2017; Oliveira Júnior & Ramos, 2019).

Abordaje no farmacológico

Actualmente, las terapias no farmacológicas son más eficaces en el tratamiento de la FM que el enfoque farmacológico (Coghill, 2020; Macfarlane et al., 2017; Perrot & Russell, 2014). Podemos encontrar una gran variedad de intervenciones que han conseguido una mejora sintomatológica en FM.

Hasta la fecha, la terapia más efectiva es el ejercicio físico (Macfarlane et al., 2017). Concretamente, el ejercicio aeróbico se ha asociado con un alivio del dolor y con un incremento de la función física (Busch et al., 2007), y el entrenamiento de resistencia moderado y moderado/alto con una mejoría en la función multidimensional, en el dolor, en la sensibilidad y en la fuerza muscular en mujeres con FM (Busch et al., 2013). Otras terapias no farmacológicas que también presentan evidencia en la reducción de los síntomas de la FM son la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

terapia cognitivo-conductual (mejora del nivel de dolor, el impacto de la enfermedad y el estado de ánimo) (Bernardy et al., 2013), los programas psicoeducativos (que mejoran el estado funcional general) (Luciano et al., 2011) y la nutrición o la suplementación vitamínica (que mejoran la calidad de vida, la función física, el dolor y la calidad del sueño) (Bjørklund et al., 2018; de Oliveira et al., 2017; Pazzi et al., 2020). Por otra parte, existen evidencias a favor del uso de la acupuntura (que alivia el dolor y la rigidez) (Deare et al., 2013) y del masaje terapéutico (Li et al., 2014). Sin embargo, se necesitan más estudios para determinar la eficacia de estas terapias (Bai et al., 2014; Li et al., 2014).

Aunque estos tratamientos mejoran clínicamente el estado de las pacientes con FM, ninguno de ellos alcanza la completa remisión de los síntomas (Schmidt-Wilcke & Diers, 2017). Por lo tanto, hoy en día el tratamiento de la FM es un reto para la investigación y para la práctica clínica. En esta línea, el interés en las técnicas de estimulación cerebral no invasiva como tratamiento de la FM ha ido aumentando en los últimos años. En el siguiente apartado presentamos las terapias de neuromodulación, sus mecanismos de acción y la evidencia sobre su eficacia en el tratamiento del dolor crónico y específicamente de la FM.

1.3 TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN CEREBRAL NO INVASIVA

En la intervención para el manejo del dolor crónico en la FM, las técnicas de estimulación cerebral no invasiva (NIBS; de sus siglas en inglés *Non-Invasive Brain Stimulation Techniques*) son un enfoque prometedor, eficaz y novedoso. La plasticidad "maladaptativa" provocada por el mantenimiento del dolor (SC) puede ser interrumpida o incluso revertida a través de la modificación del potencial de membrana en los circuitos neuronales del procesamiento del dolor (mediante la inhibición o la interrupción de estas señales nociceptivas) (Flor, 2014; Zaghi et al., 2010).

Las técnicas NIBS son un grupo heterogéneo de herramientas que utilizan principalmente campos magnéticos y/o corrientes eléctricas para modular la actividad cerebral. Sin embargo, el principal obstáculo de estas técnicas es alcanzar las capas corticales, ya que, al no ser

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

invasivas, necesitan atravesar varias "barreras" anatómicas, como el cuero cabelludo, el cráneo, las meninges y el líquido cefalorraquídeo. Aunque el mecanismo de acción de las técnicas NIBS más utilizadas se basa en la modificación de las propiedades eléctricas de las neuronas, podemos distinguir dos grandes grupos en función del medio por el que llegan a las capas corticales: las técnicas que utilizan campos magnéticos, como la Estimulación Magnética Transcraneal (TMS; de sus siglas en inglés *Transcranial Magnetic Stimulation*); y las técnicas que utilizan campos eléctricos, como las técnicas de Estimulación Eléctrica Transcraneal (tES; de sus siglas en inglés *transcranial Electrical Stimulation*). En las siguientes secciones, se detallan las técnicas NIBS más utilizadas en el manejo del dolor crónico.

1.3.1 Estimulación Magnética Transcraneal vs Estimulación Eléctrica Transcraneal

La TMS se basa en los principios de la inducción electromagnética propuestos por Faraday en 1831: una corriente variable en el tiempo crea un campo magnético que, a su vez, puede inducir un campo eléctrico y, por lo tanto, una corriente secundaria dentro de un medio conductor cercano. Ciento cincuenta años después, Barker et al. (1985) propusieron el primer estimulador magnético diseñado para estimular el cerebro humano por vía transcraneal (Barker, 1999; Barker et al., 1985). Estos avances fueron los primeros pasos para el actual uso clínico de la TMS.

El equipo de la TMS consiste en un generador capaz de producir un breve impulso magnético con intensidades de campo de entre 1,5-2 Teslas que fluye a través de una bobina de estimulación y genera una corriente de descarga de varios miles de amperios. Cuando la bobina se coloca en la cabeza de un sujeto, el campo magnético generado es capaz de atravesar los tejidos extracorticales, inducir un campo eléctrico suficiente para despolarizar los axones superficiales y activar las redes neuronales de la corteza. Según del propósito de la TMS hay diferentes protocolos de estimulación que varían en función del tipo de bobina y su posición, de la frecuencia del pulso de estimulación, de la intensidad, de la distancia con la zona estimulada, etc. (Klomjai et al., 2015).En el campo del dolor los protocolos de TMS se suelen utilizar para evaluar

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

la integridad de las vías de modulación nociceptiva y de la conectividad entre las áreas implicadas en el procesamiento nociceptivo. Los paradigmas más usados para esta evaluación son los umbrales motores, los potenciales evocados motores, la inhibición intracortical corta y larga, y la facilitación intracortical[4].

Para el tratamiento del dolor crónico, se utiliza la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (rTMS; de sus siglas en inglés *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation).* La rTMS es un enfoque donde se aplica el campo magnético en el cuero cabelludo con pulsos repetidos de estimulación generalmente utilizando una bobina con forma de ocho (Lefaucheur, 2006; Rosen et al., 2009). Esto permite que el campo eléctrico inducido por el campo magnético de la bobina sea lo suficientemente extenso para alcanzar diversas áreas corticales implicadas en el procesamiento del dolor. Se ha demostrado que una estimulación de rTMS de alta frecuencia (5-20 Hz) en estas áreas produce un efecto analgésico (Galhardoni et al., 2015; Migita et al., 1995). La evidencia disponible muestra que la estimulación del córtex motor primario (M1) contralateral a la zona del cuerpo con dolor da lugar a una reducción del dolor con un nivel A de eficacia (probada) en el dolor neuropático y una con un nivel de eficacia C (posible eficacia) en condiciones de dolor no neuropático como la FM (Lefaucheur et al., 2014). Esta analgesia inducida podría durar semanas desde la sesión de estimulación, lo que podría atribuirse a la plasticidad sináptica a largo plazo y a la capacidad de la técnica para estimular diferentes áreas de la

[4] Los cambios en la excitabilidad cortical fruto de la estimulación con los protocolos de TMS se pueden evaluar con fenómenos como la facilitación o inhibición cortical. Para ambos paradigmas se aplica un doble pulso de TMS en el córtex motor primario, siendo el primer pulso (estímulo condicionante) un estímulo subumbral y el segundo pulso (estimulo condicionado) un estímulo supraumbral. Cuando el estimulo condicionado se aplica entre 1-5 ms después del estimulo condicionante se produce lo que conocemos como inhibición intracortical, resultado de la activación de neuronas extracorticales GABAérgicas inhibitorias que impiden alcanzar el potencial evocado motor. Cuando el intervalo intraestímulos es mayor (entre 6-20ms) se induce facilitación intracortical, es decir, se provoca un aumento de las amplitudes de los potenciales evocados motores por la activación de la red interneuronal excitada por el pulso condicionante que actúa sobre la descarga de la neurona piramidal en el momento del estímulo condicionado (Amandusson et al., 2017).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

corteza (Khedr, 2005; Moisset & Lefaucheur, 2019). Sin embargo, dado que los protocolos de estimulación y el periodo de seguimiento difiere entre estudios, es difícil establecer la durabilidad exacta de los efectos analgésicos de la rTMS (Hamid et al., 2019). En cuanto a su mecanismo de acción, todavía no está claro. Se ha encontrado un aumento en la facilitación intracortical en los respondedores a la rTMS (aquellos que presentan una reducción del dolor superior al 30%). Esto sugiere que la modulación del dolor podría estar asociada a la restauración de la excitabilidad cortical alterada que presentan los pacientes con dolor crónico (Kobayashi et al., 2015).

En el tratamiento de la FM, varios estudios han comprobado la eficacia de la rTMS de alta frecuencia sobre M1 concluyendo que es una intervención segura y viable (Hou et al., 2016). Concretamente, se ha encontrado una mejora en el dolor y en la calidad de vida que se mantienen en el tiempo hasta un mes después del tratamiento (Altas et al., 2019; Boyer et al., 2014; Mhalla et al., 2011; Passard et al., 2007). Por otra parte, se ha propuesto el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) como diana alternativa de estimulación en el tratamiento de la FM, aunque aquí la evidencia no es concluyente. Mientras que hay algunos estudios que encuentran un efecto analgésico tanto de la rTMS de alta frecuencia (Altas et al., 2019; Cheng et al., 2019; Forogh et al., 2021) como de baja frecuencia (≤1Hz) (Lee et al., 2012; Sampson et al., 2006; Tanwar et al., 2020), otros no encontraron este efecto (Carretero et al., 2009; Fitzgibbon et al., 2018; Short et al., 2011).

Aunque la rTMS es un tratamiento relativamente seguro y bien tolerado, no está exento de efectos secundarios potenciales, como calor localizado y eritema en el lugar de la estimulación, dolor de cabeza y contracciones faciales (Janicak & Dokucu, 2015). También hay riesgo de convulsiones; aunque su incidencia es baja (aproximadamente el 0,1%), hay que tener especial precaución cuando se trata de pacientes con traumatismos/lesiones craneales previos, historia de epilepsia, dispositivos metálicos intracraneales y cuando se utiliza la estimulación con una frecuencia superior a 25 Hz (Johnson et al., 2006; Keel et al., 2001; Pascual-Leone et al., 1998). Por todo esto, junto con los altos costes que supone el equipo de TMS, han surgido técnicas alternativas de neuroestimulación como las técnicas de tES para el tratamiento de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

los pacientes con dolor crónico, más sencillas de utilizar, de menor coste y más seguras.

La estimulación eléctrica transcraneal para tratar enfermedades no es una terapia actual, sino que se ha utilizado durante siglos. Ya en la antigua Grecia, Platón y Aristóteles describieron la capacidad curativa del pez torpedo mediante sus descargas eléctricas (Althaus, 1873; Harris, 1908; Rockwell, 1896; Sarmiento et al., 2016). La primera evidencia de la estimulación transcraneal en la historia se remonta a la época del Imperio Romano, cuando el médico Scribonius Largus describió cómo la colocación de un pez torpedo vivo sobre el cuero cabelludo podía aliviar el dolor de cabeza de un paciente (Sarmiento et al., 2016; Scribonius, 1529). Sin embargo, no fue hasta el s. XVIII, con la invención de la pila voltaica o galvánica, cuando se empezó a estudiar la aplicación de la corriente continua en el uso clínico. Uno de los pioneros en este campo fue Giovanni Aldini, que encontró una remisión de los síntomas depresivos tras la aplicación de corriente continua durante varias semanas (Parent, 2004). Este trabajo fue el hito que inició la era de la estimulación eléctrica para numerosas afecciones neurológicas y psiquiátricas. Posteriormente, en 1930 surgió la terapia electroconvulsiva (Abrams, 2002; Gilula & Kirsch, 2005). Sin embargo, esta técnica utiliza altos voltajes para alcanzar la estimulación cerebral por lo que es muy invasiva. Esta limitación, junto con la falta de rigurosidad en los estudios de la época, hizo que el uso de la tES disminuyera durante las siguientes décadas (Steinberg, 2013).

En los últimos años, con el avance de la tecnología, han ido surgiendo otros procedimientos de tES que, utilizando intensidades de estimulación más bajas, evitan los efectos indeseados. Entre estas técnicas destacan la Estimulación Transcraneal por Corriente Continua (tDCS; de sus siglas en inglés *transcranial Direct Current Stimulation)*, la estimulación transcraneal de corriente alterna (tACS; de sus siglas en inglés *transcranial Alternating Current Stimulation*) o la estimulación transcraneal con ruido aleatorio (tRNS; de sus siglas en inglés *transcranial Random Noise Stimulation*). Dado que esta tesis doctoral se centra en la aplicación de la tDCS para el tratamiento de la FM, pasaremos a explicar esta técnica en el siguiente apartado con más detalle.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.3.2 Estimulación Eléctrica Transcraneal por Corriente Continua (tDCS)

La tDCS actual nació en 1998, cuando Priori et al. investigaron los efectos de la corriente continua en la excitabilidad del córtex (Brunoni et al., 2012; Priori et al., 1998). La tDCS consiste en el suministro de una corriente de baja intensidad (~1-2 mA) mediante dos electrodos (ánodo y cátodo) que se colocan en el cuero cabelludo (Zaghi et al., 2010). Los electrodos suelen ser grandes láminas de goma conductora insertadas en esponjas empapadas de solución salina de entre 20 y 35 cm^2. La corriente suministrada es continua y monopolar. Al principio y al final de la estimulación, la corriente se incrementa/disminuye gradualmente hasta alcanzar el nivel de intensidad deseado. Para mantener una corriente constante, las impedancias se verifican regularmente mediante un comprobador que establece si es necesario variar el voltaje suministrado. La corriente pasa a través del cuero cabelludo y atraviesa las capas extracorticales para llegar al córtex (Nitsche & Paulus, 2000).

Mecanismo de acción de la tDCS

Aunque la corriente aplicada con la tDCS sufre un cierto desvío al atravesar el cuero cabelludo y el líquido cefalorraquídeo (LCR), parte de ella penetra en el cerebro, produciendo un campo eléctrico máximo de aproximadamente 0,3 V/m por cada mA aplicado. A pesar de que estos campos eléctricos resultantes son de baja intensidad (en comparación, la TMS produce un campo eléctrico de casi 100 V/m) y no alcanzan el umbral suficiente para inducir potenciales de acción (Bikson et al., 2004), al estar sostenidos en el tiempo pueden modular la actividad neuronal espontánea. Concretamente la tDCS parece modificar el potencial transmembrana, influir en el nivel de excitabilidad neuronal y en la respuesta a la entrada sináptica (Bikson et al., 2013), modulando así la tasa de disparo de las neuronas individuales (Miranda et al., 2006; Wagner et al., 2007). Se ha encontrado que los efectos de la tDCS inducen plasticidad neuronal ya que pueden observarse de 30 a 120 minutos después de la estimulación (Kuo et al., 2013). Estos efectos se han atribuido a mecanismos análogos a la PLP o depresión a largo plazo (DLP), y podrían estar

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

asociados con la modulación de los canales iónicos neuronales, como el canal de calcio de tipo L dependiente de voltaje (L-VGCC) y los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) (Paulus, 2011).

Es importante destacar que la polaridad de estimulación influye en la modulación cortical: la estimulación anódica de superficie produce un flujo de corriente hacia el interior de la corteza, dando lugar a la despolarización somática de las neuronas corticales piramidales y a la hiperpolarización de las dendritas apicales; mientras que la estimulación catódica de superficie producirá un flujo de corriente hacia el exterior en la corteza, resultando en la hiperpolarización somática de las neuronas corticales piramidales y en la despolarización de las dendritas apicales (Radman et al., 2009; Zaghi et al., 2010). Se ha sugerido que los cambios en la excitabilidad cerebral están asociados a la polarización somática (al menos en intensidades y duraciones de estimulación moderadas). Es decir, la tDCS anódica de 1 mA aplicada sobre M1 durante 20 minutos, aumenta la excitabilidad de dicha región; mientras que, la tDCS catódica a la misma intensidad y duración, la disminuye (Nitsche & Paulus, 2000; Wassermann & Grafman, 2005) (ver Figura 3).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

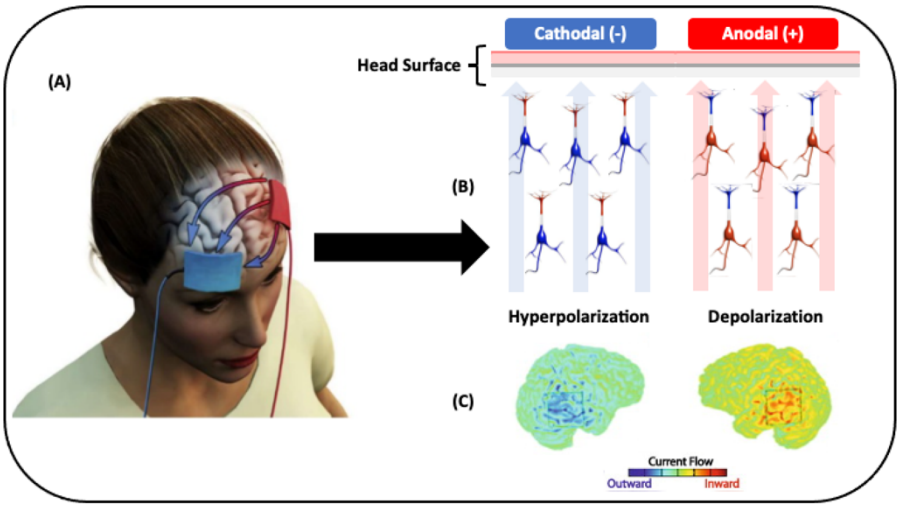


Figura 3. Mecanismos de acción inducidos por la estimulación transcraneal por corriente continua (tDCS).
(A) La corriente suministrada por el dispositivo de tDCS entra en el cerebro a través del ánodo (rojo), pasa por las regiones corticales y subcorticales y luego sale por el cátodo (azul). **(B)** En la tDCS, la polaridad de los electrodos determina la dirección del flujo de corriente en el cerebro e influye en las regiones corticales y subcorticales que son activadas por la estimulación. **Izquierda:** Dirección del flujo de corriente a través del cátodo (-). Las regiones dendríticas apicales de las neuronas corticales piramidales bajo el cátodo se despolarizan (rojo) mientras que las regiones somáticas se hiperpolarizan (azul). **Derecha:** Dirección del flujo de corriente a través del ánodo (+). Las regiones dendríticas apicales de las neuronas corticales piramidales bajo el ánodo se hiperpolarizan (azul) mientras que las regiones somáticas se despolarizan (rojo). **(C)** Modelo computacional que muestra a la izquierda un cerebro con actividad reducida y, a la derecha, un cerebro con actividad aumentada. (Tomado de Machado et al., 2021; doi: 10.3390/ijerph18073678; Copyright © 2021 los autores, publicado por MDPI. Con permiso de International Journal of Environmental Research and Public Health (MDPI))

Sin embargo, en los últimos años, varios estudios han revelado que los efectos de la tDCS son complejos y no siempre lineales (Batsikadze et al., 2013; Fricke et al., 2011; Jacobson et al., 2012; Moliadze et al., 2012; Pirulli et al., 2013, 2014). Se han descrito varios factores que influyen en la difusión de las corrientes en el cerebro, como las diferentes poblaciones neuronales estimuladas y su orientación. También se ha reportado que la cantidad de afluencia de Ca^{2+} neuronal

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

causada por el protocolo de estimulación puede ser un factor crucial (Batsikadze et al., 2013; Mosayebi-Samani et al., 2020; Nitsche et al., 2003). De esta manera, un incremento postsináptico modesto y prolongado de los niveles de Ca^{2+} conduce a la DLP; un incremento moderado de corta duración no induce ninguna modulación sináptica (la llamada "*tierra de nadie"*); mientras que, un incremento breve pero grande de Ca^{2+} desencadena efectos similares a la PLP (Lisman, 2001). La explicación de la "*tierra de nadie"* sugiere que tanto la intensidad como la duración de la tDCS son fisiológicamente significativas para su eficacia, resaltando la importancia de controlar estos parámetros en el diseño experimental. Además, varios autores han indicado que los efectos de la tDCS podrían verse influidos por otros factores como el compromiso con la tarea, el nivel de rendimiento (Bortoletto et al., 2015; Dockery et al., 2009; Hsu et al., 2016) o la variabilidad inter-sujeto (Krause & Cohen Kadosh, 2014; Li et al., 2015; Wiethoff et al., 2014).

Seguridad de la tDCS

Con los protocolos de estimulación actuales, los efectos secundarios de la tDCS son leves, inocuos y de corta duración (Berryhill, 2014). En una revisión sistemática con datos de 172 estudios de tDCS realizados hasta 2010, se encontró que el 63% informaba de al menos un efecto adverso (Brunoni et al., 2011). A pesar de esta alta incidencia, no se han encontrado diferencias significativas entre los grupos que recibían tDCS activa y los que recibían placebo en la presencia de los efectos secundarios comunes como picor (presente en el 39,3% del grupo activo frente al 32,9% del placebo), hormigueo (22,2% frente al 18,3%), dolor de cabeza (14,8% frente al 16,2%), sensación de quemazón (8,7% frente al 10%) y malestar (10,4% frente al 13,4%). Sin embargo, estos hallazgos son preliminares, dado que solamente el 56% de los artículos clínicos mencionan los efectos no deseados y no suelen evaluarlos de manera sistemática. Más recientemente, Antal et al. realizaron una revisión de estudios que en conjunto incluían más de 18.000 sesiones de estimulación (~8,000 pacientes) donde se concluye que la tDCS es segura, presentando solamente efectos adversos leves como dolor de cabeza y fatiga tras la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

estimulación, junto con pinchazos y ardor bajo el electrodo durante la sesión (Antal et al., 2017). Este patrón de efectos secundarios es comparable en poblaciones sanas y clínicas (Antal et al., 2017).

Cabe decir que es importante seguir los procedimientos estándar relativos a la aplicación de la tDCS, ya que cuando no se siguen (como la preparación correcta de la piel, la humidificación de las esponjas con solución salina, el límite de voltaje/corriente por encima de una impedancia máxima, etc.), la aplicación de la tDCS puede dar lugar a quemaduras (Antal et al., 2017; Brunoni et al., 2012; Nitsche et al., 2008; Palm et al., 2009).

Limitaciones de la tDCS

Al igual que ocurre con otros tipos de tES, la tDCS presenta algunas limitaciones. Una limitación es la escasa resolución espacial de la técnica. Para evitar molestias durante la tDCS de 2mA se usan electrodos amplios (~35cm^2); sin embargo, este tipo de montajes dificulta la focalización del campo eléctrico (Minhas et al., 2011; Nitsche et al., 2007). A nivel anatómico, el área objetivo de la estimulación con tDCS suele situarse bajo los electrodos, pero el flujo de corriente abarca todas las regiones corticales entre los electrodos y alrededor de ellos (Nitsche, 2004). Además, a través de la estimulación de redes neuronales alternativas (Nitsche et al., 2005), este flujo de corriente puede alcanzar estructuras profundas del cerebro medio y la médula espinal (Bikson et al., 2010; Brunoni et al., 2012; DaSilva et al., 2011; Keeser et al., 2011; Salvador et al., 2010; Zaghi et al., 2010). Con el fin de paliar esta limitación, se ha propuesto utilizar montajes para focalizar la estimulación utilizando matrices de electrodos de alta definición (*High Definition* o HD-tDCS) (Cano et al., 2013; Edwards et al., 2013); o realizar protocolos de estimulación específicos donde se aplique la tDCS de manera simultánea a la realización de tareas comportamentales o cognitivas relacionadas con el área objetivo de estimulación (Cano et al., 2013).

Otra limitación es la posible presencia del eritema inducido por la tDCS. Se considera un efecto inocuo, pero podría comprometer el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

diseño de doble ciego del ensayo controlado aleatorizado, dado que es significativamente más frecuente en los grupos de estimulación activa frente a los de estimulación simulada (Kessler et al., 2012; Minhas et al., 2010; O'Connell et al., 2011).

1.3.3 La tDCS en el tratamiento del dolor crónico

En los últimos 15 años ha aumentado la investigación sobre la eficacia de la tDCS para el alivio del dolor. La diana cortical sobre la que se realiza la tDCS es predominantemente M1 (O'Connell et al., 2018). Se ha propuesto que sus efectos analgésicos podrían deberse a la modulación de los sistemas facilitador e inhibidor del dolor, a través de la activación de estructuras subcorticales relacionadas con el sistema de modulación endógeno (como el tálamo, la circunvolución cingulada, la SGP y el subnúcleo reticular dorsal) (Garcia-Larrea et al., 1997; García-Larrea et al., 1999). En esta línea, varios meta-análisis han evaluado la integridad de las vías nociceptivas utilizando QST en pacientes con dolor crónico y han encontrado que tras la estimulación con tDCS sobre M1 se produce un aumento de los umbrales de dolor (Giannoni-Luza et al., 2020; Vaseghi et al., 2015) y una mejora de la CPM (Giannoni-Luza et al., 2020). Estos hallazgos aportan evidencias del impacto de la tDCS en la sensibilización periférica y central (Starkweather et al., 2016) y de su papel en la modulación de la vía endógena del dolor, previniendo o revirtiendo la plasticidad maladaptativa (Chervyakov et al., 2015; Duarte et al., 2018).

En comparación con otros abordajes terapéuticos del dolor crónico, la tDCS afecta directamente a las dianas neuronales centrales, por lo que su efecto sobre la SC es potencialmente mayor (Wagner et al., 2007). Un reciente meta-análisis indica que la tDCS presenta un nivel de eficacia B (probablemente eficaz) para el tratamiento de varios trastornos de dolor crónico, como el dolor neuropático, la FM, la migraña y el dolor postoperatorio (Fregni et al., 2021). Además, sus efectos a largo plazo, su coste relativamente bajo, su facilidad de uso y sus escasos efectos adversos, la hacen una alternativa de tratamiento atractiva y adecuada para el manejo del dolor (Bikson et al., 2016). En este sentido, muchos países están trabajando actualmente en la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

regulación oficial de la tDCS para su uso clínico, estando autorizada en la UE para el tratamiento de la depresión y el dolor (Antal et al., 2017; Fregni et al., 2015).

A pesar de estos datos, los estudios actuales sobre la tDCS en dolor crónico presentan tamaños de efecto reducidos y el conocimiento sobre la duración de los efectos o el número mínimo de sesiones necesarias para alcanzar una mejoría clínicamente significativa es limitado. Por lo tanto, es necesario aclarar estas cuestiones y optimizar protocolos de estimulación específicos para cada condición (Pinto et al., 2018). En esta tesis, estudiaremos la eficacia de la tDCS en la FM, el efecto de la diana cortical y la duración de sus efectos a largo plazo.

La tDCS en el tratamiento de la FM

Aunque se desconoce la causa de la FM, como ya se ha indicado la SC y el deterioro de la modulación endógena del dolor son las hipótesis etiopatogénicas con más apoyo en la literatura (Baek et al., 2016; Boomershine, 2015; Walitt et al., 2016) (para más detalle, consultar el apartado *1. 2.*). Esto sugiere que las terapias basadas en NIBS pueden ser eficaces ya que están orientadas a la modulación de mecanismos centrales disfuncionales. En esta línea, en los últimos años ha aumentado el número de estudios que evalúan la tDCS como opción terapéutica de la FM.

Como en los otros trastornos de dolor crónico, la diana cortical más usada en el tratamiento de la FM es M1. En la FM, la tDCS sobre M1 parece aliviar el dolor clínico tanto a corto (Fagerlund et al., 2015; Fregni, Gimenes, et al., 2006; Khedr et al., 2017; To et al., 2017; Valle et al., 2009), como a medio plazo (Fregni, Gimenes, et al., 2006; Khedr et al., 2017; Valle et al., 2009). También se ha visto que aumenta el umbral de dolor a la presión a corto plazo (Khedr et al., 2017). Un grupo de trabajo estableció que la tDCS sobre M1 alcanza un nivel B de recomendación (probablemente eficaz) como tratamiento del dolor clínico en la FM (Lefaucheur et al., 2017). Sin embargo, una reciente revisión sistemática concluye que actualmente su nivel de recomendación es A (eficaz) (Baptista et al., 2019). La tDCS sobre esta

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

diana cortical también podría mejorar otras características de la FM, como el catastrofismo a corto plazo (To et al., 2017), así como aliviar los síntomas afectivos (Khedr, 2005) y aumentar la calidad de vida a corto y medio plazo (Fagerlund et al., 2015; Fregni, Gimenes, et al., 2006; Valle et al., 2009).

Aunque los resultados obtenidos tras la tDCS sobre M1 son prometedores, en el tratamiento de la FM se han propuesto otras dianas corticales. Una de las dianas alternativas de estimulación es el CPFDL. Se ha encontrado un efecto antidepresivo de la estimulación del CPFDL en pacientes con depresión (Moffa et al., 2020; Razza et al., 2020); sin embargo, sus efectos sobre los pacientes con dolor crónico no son concluyentes (Brietzke et al., 2020; Conde-Antón et al., 2020). Aunque varios autores han encontrado un alivio del dolor tras la tDCS sobre CPFDL, para alcanzar estos resultados se necesita un número de sesiones mayor que con la estimulación sobre M1 (Brietzke et al., 2020). En relación a los otros síntomas de la FM, se ha sugerido que puede mejorar la fatiga a corto plazo (To et al., 2017), el estado de ánimo depresivo, los síntomas cognitivos (Boggio et al., 2008; Fregni, Gimenes, et al., 2006; Mendonca et al., 2011; To et al., 2017; Valle et al., 2009) y la calidad de vida a corto plazo (Fagerlund et al., 2015; Fregni, Gimenes, et al., 2006; Valle et al., 2009; Yoo et al., 2018). Los efectos de la tDCS sobre el CPFDL en los síntomas de la FM pueden explicarse por la modulación de áreas límbicas y del CCA (Khedr et al., 2017; Mhalla et al., 2011; Yoo et al., 2018), las cuales se relacionan con las emociones, los estados afectivos (Fregni, Gimenes, et al., 2006) y las dimensiones emocionales del dolor (Garcia-Larrea, 2016; Harvey et al., 2017).

Aunque hay bastante heterogeneidad en la literatura en relación con los protocolos de tDCS para el tratamiento de la FM, los autores parecen coincidir en una serie de cuestiones. La estimulación debe ser anódica (i.e., de carácter excitatorio), con sesiones de 20 minutos de una intensidad de entre 1,5 y 2 mA (Fagerlund et al., 2015; Fregni, Gimenes, et al., 2006; Khedr et al., 2017; To et al., 2017; Valle et al., 2009). El número mínimo de sesiones son 5 (Fagerlund et al.,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2015; Fregni, Gimenes, et al., 2006); aunque a mayor número de sesiones, mayor será la duración de los efectos (Khedr et al., 2017; Valle et al., 2009). Estos protocolos de tratamiento son similares a los descritos para el abordaje de otras patologías crónicas (O'Connell et al., 2018).

1.4 NECESIDADES EN LA INVESTIGACIÓN Y PLANTEAMIENTO DE ESTA TESIS

Si bien la tDCS se presenta como una alternativa viable para el tratamiento de la FM, sobre todo orientado a mitigar el dolor, hay una serie de lagunas en la literatura que deberían ser abordadas.

En primer lugar, aunque la evidencia sobre la eficacia de la tDCS en M1 es bastante concluyente, hay estudios que no encuentran un efecto de la tDCS superior en el grupo de estimulación activa respecto al grupo placebo (Attal et al., 2016; de Melo et al., 2020; Jales Junior et al., 2015; Mendonca et al., 2016; Riberto, 2011). De la misma manera, varios estudios que aplican tDCS sobre el CPFDL no encuentran ningún alivio de los síntomas de la FM (Fagerlund et al., 2015; Fregni, Gimenes, et al., 2006; Riberto, 2011) o incluso reportan un empeoramiento en la pauta de sueño (Roizenblatt et al., 2007). Estas diferencias en la literatura podrían ser consecuencia de la disparidad de los diseños y protocolos experimentales. La posible presencia de sesgos (debido al empleo de muestras pequeñas, ausencia de doble ciego, deseabilidad social hacia los experimentadores, etc.) junto con las diferencias en los protocolos de estimulación utilizados (como las variaciones en el número de sesiones, en la intensidad de corriente aplicada, en la diana cortical, en el tamaño de los electrodos, en los tiempos de evaluación o en las variables resultado seleccionadas) hacen difícil elaborar una conclusión sólida sobre la eficacia de la tDCS y su aplicabilidad en la clínica (Lloyd et al., 2020).

En segundo lugar, estrechamente relacionado con el diseño experimental, hay autores que señalan la necesidad de ampliar el período de seguimiento con el fin de evaluar la duración de los efectos de la tDCS (Thibaut et al., 2017). La tDCS podría inducir cambios neuroplásticos en base al mecanismo de PLP (para más detalle,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

consultar el apartado *1.3.2.*), lo que explicaría sus efectos duraderos. Concretamente, se ha publicado que los efectos de la tDCS sobre M1 en la modulación del dolor pueden durar hasta dos meses (Fregni, Gimenes, et al., 2006; Khedr et al., 2017; Valle et al., 2009). Sin embargo, son escasos los estudios que realizan un seguimiento a medio/largo plazo, siendo aún desconocido el alcance temporal máximo de esta técnica.

En tercer lugar, se ha destacado la necesidad de explorar nuevas dianas corticales de estimulación (Lloyd et al., 2020), sugiriendo que la estimulación sobre una diana cortical implicada directamente en el procesamiento nociceptivo podría alcanzar mayores beneficios en el tratamiento de la sensación dolorosa. En este sentido, a pesar de que el córtex opérculo-insular (COI) es una estructura que interviene en los aspectos sensoriales y afectivos del procesamiento del dolor (Lu et al., 2016), hasta el momento no se ha utilizado como diana de la tDCS en el tratamiento del dolor.

En respuesta a estas tres lagunas en la literatura, en el Estudio 1 de esta tesis doctoral realizamos un ensayo clínico aleatorizado en una muestra amplia (n=130), con control doble ciego y con el período de seguimiento más largo realizado hasta el momento, con el objetivo de comparar la eficacia de la tDCS sobre M1, CPFDL y COI en los principales síntomas de la FM.

En cuarto lugar, la elección de la variable resultado es un tema clave para la correcta evaluación de un tratamiento. En este sentido, la FM es un síndrome complejo con un gran abanico de síntomas y amplias diferencias interindividuales, que tiene un impacto considerable en la calidad de vida de las pacientes (para más detalle, consultar el apartado *1.2.1.*). Dado que la calidad de vida comprende aspectos físicos, cognitivos, afectivos y sociales, es un índice de respuesta al tratamiento ampliamente recomendado (Ablin et al., 2013; Mease et al., 2005). Sin embargo, la mayor parte de la literatura actual en FM se ha centrado en evaluar la eficacia de la tDCS sobre el dolor clínico (Brighina et al., 2019), y, aunque varios estudios han evaluado el efecto de la tDCS sobre la calidad de vida de las pacientes, no se conoce su impacto clínico real. En este sentido, para la validación clínica de los

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

tratamientos es necesario incluir el análisis de la diferencia mínima clínicamente importante (MCID; de sus siglas en inglés *Minimal Clinically Important Difference*) ya que la mejoría observada en una variable resultado puede ser estadísticamente significativa pero no tener importancia clínica (Dworkin et al., 2009). En vista a la validación de la tDCS para el tratamiento de la FM, hasta donde sabemos, ningún estudio previo ha evaluado el MCID de variables resultado globales (como la calidad de vida). Por lo tanto, *en el Estudio 2 de esta tesis doctoral evaluamos la eficacia de la tDCS en el estado de salud general de las pacientes con FM (utilizando índices de calidad de vida y de impacto de la enfermedad en la vida de las pacientes), analizando la significación clínica en estos aspectos globales a través del MCID. Además, evaluamos este efecto a corto (justo después del tratamiento) y a largo plazo (6 meses después del tratamiento).*

En quinto lugar, es escaso el conocimiento que tenemos sobre el efecto de la tDCS en la función cognitiva de las pacientes con FM, a pesar de ser uno de los principales síntomas (para más detalle, consultar los apartados *1.2.1.* y *1.2.3*). Dado que la tDCS induce mecanismos similares a la PLP, su uso como potencial herramienta de modulación del rendimiento cognitivo ha crecido exponencialmente en los últimos años. Sin embargo, en FM la literatura actual es escasa y se ha centrado en el efecto de la tDCS sobre los índices conductuales de rendimiento cognitivo y la percepción de las pacientes sobre su estado cognitivo. Concretamente, se ha encontrado que la intervención combinada de tDCS en el CPFDL con entrenamiento en memoria, da lugar a mejoras en la memoria de trabajo y fluidez verbal (Santos et al., 2018); y que la combinación de tDCS con una tarea de control inhibitorio, mejora el rendimiento de las redes atencionales y da lugar a un aumento del umbral del dolor (Silva et al., 2017). A pesar de que estos primeros resultados son prometedores, hay una laguna en el conocimiento sobre los efectos cognitivos de la tDCS cuando se emplean otras dianas corticales, así como falta investigación sobre su efecto en índices neurales subyacentes a los síntomas cognitivos (alterados en FM).

Teniendo en cuenta lo anterior, creemos que la tDCS tiene potencial para mejorar el rendimiento cognitivo, modificar la actividad neural alterada y representar un avance en el tratamiento no invasivo de los

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

déficits cognitivos presentes en esta patología. Dos estudios de esta tesis se enfocan en determinar este posible efecto. En primer lugar, *realizamos un estudio exploratorio previo (Estudio 3) para evaluar el rendimiento y la actividad neural (a través de potenciales evocados (ERPs; de sus siglas en inglés Event-Related Potentials) durante una tarea de control cognitivo altamente demandante, la tarea Multi-Source Interference Task (MSIT), en una muestra de pacientes con FM, en comparación con un grupo control.* Posteriormente, *en el Estudio 4 evaluamos el efecto de la tDCS (a corto plazo) sobre diferentes dianas corticales (M1, CPFDL, COI) en la ejecución de esta tarea cognitiva y en la actividad cerebral asociada (mediante la obtención de ERPs y Global Field Power).*

Los *Estudios 1, 2* y *4* incluidos en esta tesis doctoral forman parte de un mismo ensayo clínico realizado en 130 pacientes con FM. El *Estudio 3* es una investigación independiente donde evaluamos un grupo de pacientes con FM emparejado en edad y sexo a un grupo de personas sanas (sin dolor crónico). Finalmente, quisiéramos comentar que todos los estudios de esta tesis se han realizado en mujeres. Tomamos esta decisión con el fin de homogeneizar la muestra, dado que la FM puede presentarse de manera diferencial en función del sexo y es más prevalente en la población femenina.

A continuación, presentamos los objetivos e hipótesis generales de la presente investigación.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2 OBJETIVOS E HIPÓTESIS GENERALES

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

OBJETIVOS E HIPÓTESIS GENERALES

El **objetivo general** de esta tesis doctoral es evaluar la eficacia de la tDCS como tratamiento de la FM en comparación con la estimulación simulada (placebo).

Dado que la FM es un síndrome complejo, el abordaje de los efectos se realiza desde diferentes perspectivas. De este modo, los **objetivos específicos** de este trabajo son los siguientes:

1. Valorar la eficacia y durabilidad de la tDCS activa anódica frente a la estimulación placebo para mejorar los principales síntomas de la FM: dolor clínico, dolor experimental, fatiga, quejas cognitivas, estado anímico y alteraciones en el sueño. Como sub-objetivos secundarios nos planteamos:

    1.1. Determinar cuál es la diana cortical sobre la que se aplica la tDCS (comparando la estimulación activa sobre M1, CPFDL y COI) que resulta más eficaz en el alivio de los síntomas evaluados.

    1.2. Evaluar si los efectos de la tDCS sobre los principales síntomas de la FM perduran al menos 6 meses.

    1.3. Estimar el número de sesiones mínimas necesarias para alcanzar un alivio del dolor clínicamente significativo.

    1.4. Analizar, de manera rigurosa y sistematizada, los posibles efectos secundarios de la tDCS.

2. Caracterizar el estado de salud general de las pacientes con FM, a través de la percepción de la calidad de vida y del impacto de la enfermedad en la vida cotidiana, y evaluar la eficacia clínica de la tDCS considerando estos índices de mejoría globales. Como sub-objetivos secundarios nos planteamos:

    2.1. Determinar si alguna de las dianas corticales seleccionadas (M1, CPFDL y COI) es superior en cuanto a la mejora de la calidad de vida e impacto de la FM.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

2.2. Evaluar si los efectos de la tDCS activa sobre la calidad de vida e impacto de la FM se mantienen al menos 6 meses.

3. Caracterizar el rendimiento cognitivo y la actividad eléctrica cerebral durante la tarea de control cognitivo (MSIT), y valorar cómo afecta la tDCS a los mismos. Como subobjetivos secundarios nos planteamos:

   3.1. Comparar el rendimiento y la actividad eléctrica cerebral durante la MSIT en pacientes con FM y controles sanas.

   3.2. En pacientes con FM, relacionar la presencia de quejas cognitivas con la actividad neural durante la MSIT.

   3.3. En pacientes con FM, comparar el efecto de la tDCS activa aplicada en diferentes dianas corticales (M1, CPFDL y COI) en comparación con la tDCS simulada en el rendimiento cognitivo y en la actividad neural durante la MSIT.

La **hipótesis general** es que la tDCS activa será más efectiva que la tDCS simulada en el alivio de los síntomas (incluidos los cognitivos) y en la mejora de la calidad de vida de las pacientes con FM.

Las **hipótesis específicas** de este trabajo son las siguientes:

1. La tDCS activa sobre un área de procesamiento del dolor nociceptivo (COI) será la más efectiva en el alivio de los síntomas de la FM, especialmente para el dolor.
2. Los efectos de la tDCS activa en la sintomatología de la FM se mantendrán en el tiempo más que los efectos de la tDCS simulada, durando al menos seis meses.
3. Se necesitarán al menos 5 sesiones de tDCS para alcanzar un alivio del dolor clínicamente significativo.
4. La tDCS activa (independientemente de la diana) no presentará más efectos secundarios que la tDCS simulada.
5. La tDCS activa será más eficaz que la tDCS simulada para mejorar la calidad de vida e impacto de la enfermedad en las pacientes con FM, especialmente cuando se estimula el COI.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6. La tDCS activa mejorará la calidad de vida durante al menos 6 meses.
7. Las pacientes con FM presentarán, en relación con controles sanas, un peor rendimiento y alteraciones en la actividad cerebral durante la realización de una tarea cognitiva.
8. Las quejas cognitivas de las pacientes con FM se correlacionarán con mayores alteraciones en la actividad cerebral durante el procesamiento cognitivo.
9. La tDCS activa, especialmente sobre el CPFDL, será más efectiva que la tDCS simulada en la mejora del rendimiento durante una tarea de cognitivo.
10. La tDCS activa, especial mente sobre el CPFDL, provocará cambios en índices de actividad cerebral, no observados tras la tDCS simulada.

Para atender a estos objetivos y validar esas hipótesis se han diseñado los cuatro estudios que se detallan a continuación.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3 ESTUDIO 1

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ESTUDIO 1

Efecto de la estimulación transcraneal por corriente continua (tDCS) sobre el dolor y síntomas principales de la fibromialgia: Un ensayo clínico aleatorizado con doble ciego y grupo placebo.

Los principales resultados de este estudio han sido publicados en: **Samartin-Veiga, N.[1]**, Pidal-Miranda, M.[1], González-Villar, A. J.[2], Bradley, C.[3,4,5], Garcia-Larrea, L.[3,4], O'Brien, A. T.[6], & Carrillo-de-la-Peña, M. T.[1] (2021). Transcranial direct current stimulation of three cortical targets is no more effective than placebo as treatment for fibromyalgia: a double-blind sham-controlled clinical trial. *Pain*. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000002493

[1] Laboratorio Cerebro y Dolor (BaP), Departamento de Psicoloxía Clínica y Psicobioloxía, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España
[2] Department of Basic Psychology, Psychological Neuroscience Lab, Research Center in Psychology, School of Psychology, University of Minho, Braga, Portugal
[3] Inserm U 1028, NeuroPain Team, Neuroscience Research Center of Lyon (CRNL), Lyon-1 University, Bron, France
[4] Pain Unit, Pierre Wertheimer Neurological Hospital, Hospices Civils de Lyon, Bron, France
[5] Queensland Brain Institute, St Lucia, Australia
[6] Independent researcher, Boston, MA, United States

3.1 INTRODUCCIÓN

El primer estudio de esta tesis doctoral trata de dar respuesta a las principales lagunas identificadas en la investigación sobre la efectividad de la tDCS para el tratamiento de la fibromialgia (FM). Varios autores destacan la necesidad de estudios robustos, prerregistrados y con una adecuada calidad metodológica (Castillo-Saavedra et al., 2016; O'Connell et al., 2014). En esta línea, la revisión de la literatura ha puesto de manifiesto el alto riesgo de sesgo en los estudios realizados- debido fundamentalmente al empleo de muestras pequeñas, falta de ciego en los diseños y ausencia de prerregistro de las variables resultado- y la necesidad de protocolos de estimulación optimizados (Lloyd et al., 2020). En este sentido, consideramos importante investigar cuál es el área cortical donde la estimulación es más efectiva, cuánto tiempo se mantiene el alivio de los síntomas, cuál

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

es el número de sesiones mínimo para alcanzar un beneficio, así como hacer un estudio exhaustivo de los posibles efectos secundarios.

En relación con la diana cortical, actualmente los estudios en FM se han centrado en determinar el efecto de la tDCS anódica sobre el córtex motor primario (M1), el cual ha mostrado beneficios en diferentes síntomas (en el dolor, estado de ánimo, impacto funcional del síndrome y calidad de vida) (Chaturvedi et al., 2018; Fregni, Gimenes, et al., 2006; Khedr et al., 2017; Lloyd et al., 2020; Luedtke et al., 2012; Marlow et al., 2013; Villamar et al., 2013; Zhu et al., 2017). Sin embargo, hay estudios que no encuentran estos efectos (Foerster et al., 2015; Valle et al., 2009). La estimulación del córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) también ha sido ampliamente estudiada en la FM (Fregni, Gimenes, et al., 2006; Roizenblatt et al., 2007). Aunque la estimulación sobre CPFDL ha aliviado la sintomatología afectiva de algunos trastornos (Boggio et al., 2008) sus efectos sobre el cuadro completo de la FM no son concluyentes. Como alternativa, se ha sugerido que la aplicación de la tDCS sobre una región implicada directamente en el procesamiento del dolor podría obtener mayores efectos analgésicos en FM (Lloyd et al., 2020). Actualmente podemos alcanzar estas áreas profundas de procesamiento nociceptivo de manera no invasiva gracias a la tDCS de alta definición (HD-tDCS; de sus siglas en inglés *High-Definition tDCS*) que permite la estimulación multifocal de las redes cerebrales (Edwards et al., 2013; Ruffini et al., 2014). Los campos eléctricos generados por más de dos electrodos de estimulación son aditivos (Dmochowski et al., 2011) por lo que la HD-tDCS maximiza la intensidad y la focalización en un objetivo cortical (Dmochowski et al., 2017; Guler et al., 2016; Wagner et al., 2016). Complementariamente, usando modelos computacionales nos aseguramos de que la estimulación alcanza la zona cortical deseada con los niveles de intensidad requeridos (calculando el montaje multielectrodo óptimo a partir de un modelo detallado de la cabeza) (Dmochowski et al., 2011; Huang et al., 2016; Huang & Parra, 2019).

Teniendo esto en cuenta, un área nociceptiva alternativa de estimulación para el tratamiento de la FM sería el córtex opérculo-insular (COI). El COI se compone del opérculo parietal y de la ínsula. El operculo parietal se divide en: OP1 (lateral y caudal), OP2 (medial-

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

caudal), OP3 (medial-rostral) y OP4 (lateral-rostral) (Eickhoff et al., 2006, 2007; Gallay et al., 2012) (ver Figura 4). La ínsula se sitúa en la profundidad de la fisura cerebral lateral en ambos hemisferios, cubierta por los opérculos temporal, parietal y frontal, y está dividida por el surco central en una parte anterior y otra posterior (Türe et al., 1999). Ambas estructuras se conciben como un módulo funcional independiente (Frot, 2003; Talairach & Tournoux, 1988) implicado en el procesamiento de las entradas espinotalámicas (nociceptivas, térmicas, táctiles, de picor y, posiblemente, interoceptivas de la región víscero-somática), y un nodo clave de la red nociceptiva (Garcia-Larrea & Mauguière, 2018). Se cree que la información nociceptiva espinotalámica se transmite directamente a la ínsula posterior y al opérculo parietal (concretamente, a la región OP3) (Dum et al., 2009; zu Eulenburg et al., 2013). La destrucción del COI disminuye selectivamente la sensación dolorosa (Garcia-Larrea, 2012), su estimulación directa genera dolor agudo (Afif & Mertens, 2010; Mazzola et al., 2012) y los focos epilépticos en este área desencadenan convulsiones dolorosas (Montavont et al., 2015). Dadas sus propiedades anatomo-funcionales, sus conexiones talámicas y sus estrechas relaciones con la corteza límbica y córtex multisensorial, el COI supone una tercera corteza somatosensorial que contribuye a la experiencia nociceptiva final (Garcia-Larrea & Mauguière, 2018), con un papel especial en la modulación de los aspectos emocionales del dolor (Baumgärtner et al., 2010). Por todo esto, su modulación con tDCS puede dar lugar a un alivio de los síntomas de la FM, especialmente del dolor.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

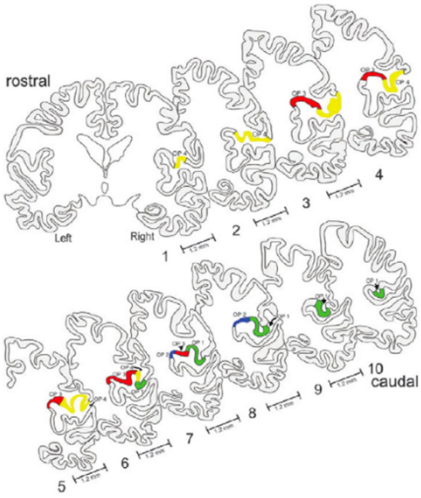


Figura 4. Segmentación del opérculo parietal humano.
Representación de OP1-4 basada en estudios citoarquitectónicos, representada en vistas coronales que abarcan la longitud de las cuatro subregiones. (Tomada de Eickhoff et al. 2006; doi: https://doi.org/10.1093/cercor/bhi105. Copyright © 2005 los autores, publicado por Oxford University Press. Con permiso de Cerebral Cortex.)

En segundo lugar, en cuanto a la durabilidad de los efectos de la tDCS en FM, sabemos que la estimulación anódica sobre M1 da lugar a un alivio de la sintomatología durante al menos 2 meses (Fregni, Gimenes, et al., 2006; Khedr et al., 2017; Valle et al., 2009), pero hay una escasez de estudios con periodos de seguimiento lo suficientemente largos para evaluar su máxima durabilidad (Thibaut et al., 2017). Dado que el mecanismo de acción subyacente a la tDCS es la potenciación a largo plazo (PLP), las evaluaciones de seguimiento a medio/largo plazo nos aportarían un mayor conocimiento sobre los cambios inducidos en los sistemas de modulación del dolor (Fregni et al., 2007; Valle et al., 2009).

En tercer lugar, en relación con el número de sesiones mínimas necesarias para alcanzar un beneficio con la tDCS, hay una gran variabilidad en los protocolos utilizados en la literatura. Tanto es así que es posible que los datos discrepantes sobre la eficacia de la tDCS sobre el CPFDL se deban a haber utilizado un número inadecuado de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

sesiones de estimulación. Se ha visto que los protocolos de 5-10 sesiones consecutivas no disminuyen los niveles de dolor (Fregni, Boggio, et al., 2006; Valle et al., 2009), mientras que con un mayor número de sesiones sí se producen efectos analgésicos (Brietzke et al., 2020). Finalmente, aunque la tDCS se presenta como una técnica segura, sería beneficioso para su uso en la práctica clínica estudiar de manera detallada los efectos secundarios que puede provocar en las pacientes con FM y la gravedad de los mismos.

Para dar respuesta a todas estas cuestiones, realizamos un ensayo de tDCS prerregistrado, con doble ciego, aleatorizado y con control de placebo en una muestra amplia de pacientes con FM. El protocolo de tDCS constó de 15 sesiones y se evaluó a las participantes antes del tratamiento, justo después y a los 6 meses (siendo -hasta donde sabemos- el ensayo con el período de seguimiento más largo estudiado hasta el momento). El objetivo principal fue establecer la diana de estimulación más beneficiosa y duradera para el tratamiento del dolor clínico (variable resultado principal) y de otros síntomas de la FM (dolor experimental, fatiga, estado de ánimo y trastornos cognitivos y del sueño). De manera complementaria, buscamos determinar cuál fue la percepción subjetiva de mejora en la salud general como consecuencia del tratamiento. En este estudio comparamos el efecto de la estimulación en las dianas M1, CPFDL y COI, controlando el efecto placebo con un grupo de estimulación simulada. Además, evaluamos la evolución diaria de los síntomas y los posibles efectos secundarios derivados de la tDCS. Esperamos encontrar un mayor alivio y más duradero del dolor y los demás síntomas tras la tDCS activa frente a la simulada, y especialmente tras la estimulación activa sobre el COI en comparación con las dianas clásicas. También esperamos que se necesitasen como mínimo 5 sesiones para alcanzar un alivio del dolor significativo y que la tDCS activa no presente más efectos secundarios que la tDCS simulada.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Participantes

En el estudio participaron 130 pacientes (tras haber eliminado 2 que no cumplían criterios de inclusión), todas ellas mujeres, con diagnóstico de FM. El reclutamiento se llevó a cabo mediante la difusión de información sobre el proyecto a participantes de investigaciones anteriores, así como en centros de salud locales, prensa y asociaciones de pacientes.

Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de FM (generalmente realizado por un médico general y confirmado por un reumatólogo), cumplimiento de los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR; de sus siglas en inglés *American College of Rheumatology*) de 2010 (Wolfe et al., 2010) y edad entre 25 y 65 años. Los criterios de exclusión fueron: patología del sistema inmune o comorbilidades que pudieran explicar la sintomatología principal de la FM; factores de riesgo para recibir la tDCS (como epilepsia o historia familiar de epilepsia) (Matsumoto & Ugawa, 2017); historia de abuso de sustancias; presencia de enfermedades psiquiátricas (distintas de la depresión y la ansiedad); y presencia de daño cerebral, demencia o enfermedad de Parkinson. Además, dado que los bloqueadores de los canales de sodio o calcio pueden afectar a la eficacia de la tDCS (Liebetanz, 2002; McLaren et al., 2018; Nitsche et al., 2003), excluimos a las participantes que tomaban fármacos con esos principios activos, tal y como recomienda una reciente revisión (McLaren et al., 2018) y en línea con estudios anteriores (Antal et al., 2010; Castillo-Saavedra et al., 2016). Además, solo se seleccionaron pacientes con patrones de medicación estables en los dos meses previos.

Este ensayo clínico se realizó en Galicia entre mayo de 2017 y noviembre de 2019. Se diseñó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Galicia (código: 2014/488). Antes de su inicio, realizamos un prerregistro del diseño experimental en http://www.encepp.eu/ (Número de registro: 24294; https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=24295).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.2.2 Diseño y procedimiento

Nuestro estudio es un ensayo clínico longitudinal, aleatorizado, controlado con una condición de estimulación simulada, doble ciego y con evaluación de seguimiento a los 6 y 12 meses. Teniendo en cuenta que los estudios previos con pacientes con FM sugieren que el efecto de la tDCS sobre M1 tiene un tamaño de efecto medio (Fagerlund et al., 2015; Fregni, Gimenes, et al., 2006; Khedr et al., 2017; Mendonca et al., 2011, 2016; Riberto, 2011; Villamar et al., 2013)[5]; calculamos el tamaño de la muestra suficiente para alcanzar un tamaño del efecto pequeño/medio utilizando un ANOVA de modelo mixto lineal con el programa G*power (v 3.1.9.3) (Faul et al., 2007). La muestra mínima estimada fue de 128 participantes (para más información, ver *Anexo III: material suplementario del Estudio 1; Figura S1).*

El primer contacto con las pacientes se realizó por teléfono. Aquellas que aceptaron participar, firmaron el consentimiento informado y se les citó para una primera sesión de evaluación donde se confirmó que cumplían los criterios de inclusión (para más detalle véase el apartado *3.2.3.*). En total, se realizaron tres sesiones completas de evaluación: al inicio, inmediatamente después del tratamiento y seis meses después. También hubo una evaluación a los 12 meses que fue sólo telefónica, empleando Escalas de Calificación Numérica (NRS; de sus siglas en ingles *Numeric Rating Scales)* de los síntomas principales. La intervención consistió en 15 sesiones de tDCS de 20 minutos cada una, programadas 5 días consecutivos a la semana (ver esquema del diseño experimental en Figura 5).

[5] Este tamaño de efecto mediano fue confirmado en un reciente meta-análisis (Hedge's g= -0,62) (Fregni et al., 2021).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

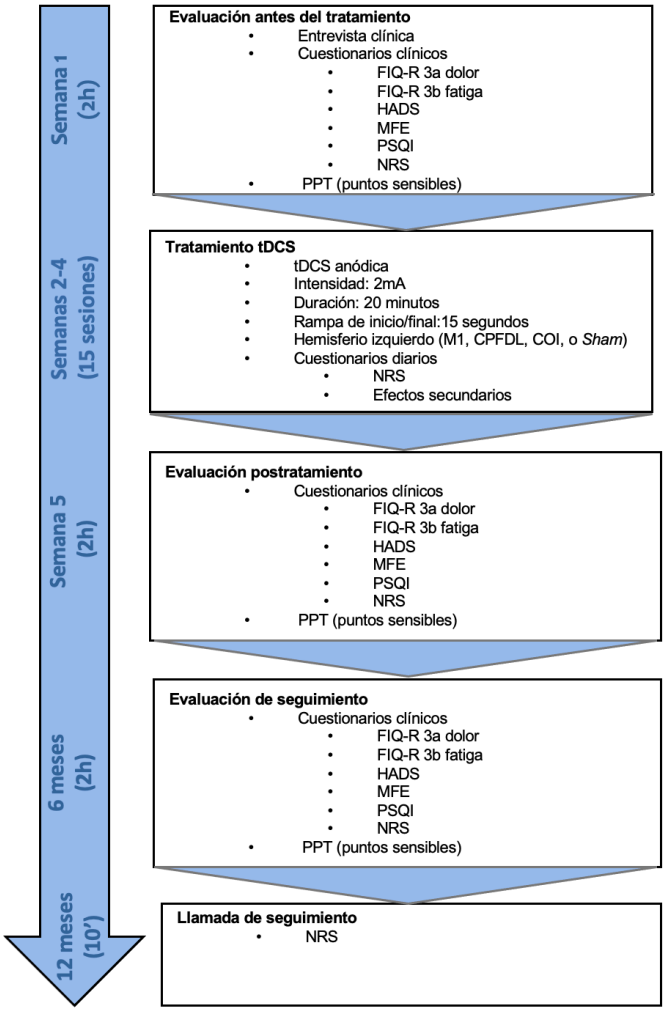


Figura 5. Esquema del diseño experimental Estudio 1.
El ensayo clínico se realizó durante 5 semanas consecutivas con una evaluación previa al tratamiento, el tratamiento con tDCS y una evaluación posterior al mismo. Las evaluaciones de seguimiento tuvieron lugar a los 6 y 12 meses tras finalizar el tratamiento. M1: Estimulación activa del córtex motor primario; CPFDL: Estimulación activa del córtex prefrontal dorsolateral; COI: estimulación activa del córtex opérculo-insular; Sham: Estimulación simulada FIQ-R: Cuestionario de impacto de la fibromialgia revisado; HADS: Escala de ansiedad y depresión hospitalaria; MFE: Cuestionario de fallos de memoria de la vida cotidiana; PSQI: Índice de calidad del sueño de Pittsburgh; NRS: Escalas de calificación numérica; PPT: Umbrales de dolor por presión.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El estudio se realizó en 5 centros: el laboratorio de neuromodulación de la Universidad de Santiago de Compostela (32,8% de los participantes), el Hospital de Meixoeiro de Vigo (25,4% de los participantes), el Centro de Salud de Fontenla Maristany de Ferrol (12,7% de las participantes), el Centro de Salud Casa del Mar de A Coruña (19,4% de las participantes), y el Centro de Salud de A Guarda (9,7% de las participantes). Las participantes podían perder como máximo 3 sesiones de tratamiento[6] (Thibaut et al., 2017), y debían mantener la pauta de medicación constante durante el ensayo.

3.2.3 Métodos de evaluación

En la primera visita, se realizó una entrevista clínica para determinar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión (ACR, 2010) y se evaluó la edad, el nivel educativo, las variables sociodemográficas, los hábitos de vida, la presencia de insomnio o depresión antes de la FM, las características principales de la FM y la presencia de comorbilidades (para más información, ver *Anexo II: protocolo de evaluación del estudio 1; entrevista clínica*).

Finalmente, las participantes rellenaron varios cuestionarios autoinformados (administrados en su versión validada en español) y se les realizó una evaluación de los puntos sensibles mediante algometría de presión. También cumplimentaron unas escalas numéricas sobre el dolor y su interferencia en la vida diaria, y otros síntomas como fatiga o calidad de sueño, que sirvieron para realizar el seguimiento telefónico a los 12 meses[7].

Los instrumentos de autoinforme empleados fueron los siguientes:

[6] El número de sesiones perdidas en cada grupo de tratamiento se evalúa en el *Estudio 2* de esta tesis doctoral.

[7] Además, se realizó una evaluación más extensa con otros instrumentos y técnicas que se incluyen en los *Estudios 2* y *4*.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Evaluación clínica del dolor y la fatiga

El Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia revisado (FIQ-R; de sus siglas en inglés *Fibromyalgia Impact Questionnaire revised*) (Bennett, Friend, et al., 2009; Salgueiro et al., 2013). Es un cuestionario autoinformado de 21 ítems (que puntúa de 0 a 10) que evalúa tres dominios: función, impacto global y síntomas. La puntuación total (máxima de 100) representa la gravedad global y el impacto de los síntomas en la calidad de vida. En este estudio, se utilizaron los ítems 3a y 3b, referidos a la intensidad del dolor y a la fatiga experimentados durante la semana anterior.

Evaluación del estado de ánimo

Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS; de sus siglas en inglés *Hospital Anxiety and Depression Scale*) (Herrero et al., 2003; Zigmond & Snaith, 1983). Permite detectar trastornos de ansiedad y depresión en el ámbito de la atención primaria. La HADS incluye 14 ítems, con una escala tipo *Likert* (de 0 a 3), en la que los pacientes tienen que describir las emociones experimentadas durante la última semana. Se consideró la puntuación total (siendo la máxima, 42).

Evaluación cognitiva

Cuestionario de fallos de memoria de la vida cotidiana (MFE; de sus siglas en inglés *Memory Failures of Everyday Questionnaire*) (Lozoya Delgado et al., 2012; Sunderland et al., 1984). Es una escala de 30 ítems tipo *Likert* (0 -nunca o rara vez- a 4 -siempre o casi siempre-) que evalúa los fallos de memoria del día a día junto con las quejas cognitivas relacionadas con la percepción, la lingüística y los procesos práxicos.

Evaluación del sueño

Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI; de sus siglas en inglés *Pittsburgh Sleep Quality Index*) (Buysse et al., 1989; Moreno et al., 1996). Está compuesto por 7 subescalas (de 0 -sin dificultad- a 3 -máxima dificultad-) y evalúa la calidad y la disfunción del sueño en el último mes. Para los análisis consideramos la puntuación global, que

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

tiene un intervalo de 0-21, donde las puntuaciones más altas indican peor calidad del sueño.

Evaluación experimental del dolor

Se midieron los umbrales de dolor por presión (PPT; de sus siglas en inglés *Pain Pressure Threshold*) en los 18 puntos sensibles propuestos por el ACR (1990) (Wolfe et al., 1990), utilizando un algómetro de presión (Wagner Force One, modelo FDI). La tasa de incremento de la presión fue de 1 kg/segundo (estimada manualmente por la investigadora). Las participantes debían indicar verbalmente cuándo empezaban a sentir dolor. La fuerza mínima (en Kg/cm^2) necesaria para inducir el dolor se contabilizaba como el PPT. Para cada participante, se calculó la media del PPT en los 18 puntos.

La variable resultado principal de este estudio fue la intensidad del dolor (puntuación en el FIQ-R 3a). Otras variables resultado secundarias fueron la fatiga (puntuación en el FIQ-R 3b), los trastornos del estado de ánimo (puntuación total en el HADS), los trastornos cognitivos (puntuación total en el MFE), el sueño no reparador (puntuación total en el PSQI) y la hiperalgesia (evaluada a través del PPT). Todas ellas fueron evaluadas antes/después del tratamiento y en el seguimiento (a los 6 meses).

Finalmente, utilizamos una NRS creada *ad-hoc* para evaluar la percepción de las pacientes sobre su mejoría en el estado de salud después del tratamiento (evaluada inmediatamente después de la tDCS y en el seguimiento).

En cada sesión de tratamiento, las participantes rellenaron también una NRS diaria para evaluar la intensidad del dolor el día anterior y un cuestionario estandarizado de efectos secundarios (Brunoni et al., 2011). Este último evaluó la presencia/ausencia de los efectos adversos más comunes relacionados con la tDCS, como la presencia de dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor de cuero cabelludo, hormigueo, picor, sensación de quemazón, somnolencia, problemas de concentración, cambio agudo de humor y otros efectos adversos; y permitió calificar la intensidad de los efectos secundarios (como leves, moderados o intensos) y su grado de relación con la tDCS (ninguno, remoto, posible,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

probable o definitivo). Además, la investigadora evaluó el enrojecimiento de la piel de la zona bajo el electrodo.

Todos los cuestionarios utilizados para la evaluación se recogen en el Anexo II de esta tesis doctoral.

3.2.4 Tratamiento con tDCS

Las participantes se sentaban en una silla cómoda en una sala tranquila y se les indicaba que permanecieran en reposo con los ojos abiertos durante la sesión de estimulación (20 minutos). Para la estimulación se utilizó el dispositivo de tDCS Starstim que se conectaba inalámbricamente con un PC por Bluetooth, y se controlaba con el software asociado NIC (V1.4.12) de Neuroelectrics (Neuroelectrics®, Barcelona, España; http://neuroelectrics.com). El dispositivo Starstim estaba fijado con Velcro® al gorro de electrodos, que eran de esponja y estaban humedecidos con solución salina. Se emplearon tres dianas de estimulación en el hemisferio izquierdo: M1, CPFDL y COI. Las participantes del grupo de estimulación simulada (en inglés *sham*) fueron asignadas de forma aleatoria y equitativa a una de las tres dianas de estimulación, manteniendo el mismo montaje durante las 15 sesiones, pero sin estimulación activa (de esta manera pudimos mantener la asignación ciega al grupo). Durante la sesión de tDCS activa, la intensidad de corriente incrementaba y descendía gradualmente al principio y al final del periodo de estimulación (15 segundos de rampa). En la estimulación simulada, solamente se aplicaban rampas de subida y bajada de 15 segundos cada una, al principio y al final, mientras que durante el resto de la sesión la corriente aplicada era de 0 mA.

En función del montaje, los electrodos de estimulación diferían en su ubicación (siguiendo el Sistema Internacional 10/10), en su tamaño y en su polaridad e intensidad de corriente. En los montajes activos, la intensidad de corriente (alrededor de 2mA en total) se distribuyó de la siguiente manera. En los montajes "clásicos" se utilizaron dos electrodos circulares de esponja (25 cm^2): para la estimulación del M1 en C3 (-2mA) y Fp2 (2mA); y para la estimulación del CPFDL en F3 (-2mA) y Fp2 (2mA). Para estimular el COI nos basamos en los datos de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

un estudio previo[8], por lo que utilizamos un montaje multielectrodo con electrodos circulares de esponja (3,14 cm^2) con los siguientes parámetros: F3 (-0,565mA); FC1 (-0,508mA); F8 (-0,158mA); FC5 (0,579mA); C5 (1,144mA); y P3 (-0,492mA). Para salvar las diferencias interindividuales, la ubicación de los electrodos se controló utilizando gorros de diferentes tallas (pequeña, mediana, grande), que se ajustaban al perímetro craneal de cada participante[9]. El electrodo de tierra se colocó en el lóbulo de la oreja derecha.

Doble ciego

Un investigador independiente que no participó en la recogida de datos del estudio asignó aleatoriamente el grupo de tratamiento a cada participante. La proporción de estimulación activa/simulada fue de 3:1. Las pacientes eran ciegas a su condición de tDCS (activa o simulada). Asimismo, las investigadoras que llevaron a cabo el tratamiento y las evaluaciones desconocían la asignación de los grupos. Para asegurar el cumplimiento del doble-ciego, cada participante tenía un código asociado a una plantilla de montaje (ya sea para estimulación activa o simulada) en el software NIC de Neuroelectrics (V1.4.12); y este código se almacenó en un documento bajo custodia hasta el final del ensayo.

3.2.5 Análisis estadísticos

Para determinar si los grupos de tratamiento (M1, CPFDL, COI o *Sham*) eran comparables en la línea de base, se realizaron análisis ANOVA de un factor para la variable edad y las variables resultado principal y secundarias, y análisis Chi-cuadrado con todas las variables

[8] Bradley, Faillenot, Pidal-Miranda, Díaz, Carrillo-de-la-Peña, García-Larrea. ¿Profundo o superficial? Cambios en la perfusión cerebral distribuida tras la estimulación motora e insular por corriente continua transcraneal. (en prep.).

[9] Nótese que los nombres de los montajes (M1, CPFDL, COI) son una convención, y se refieren a las regiones objetivo. La tDCS provocará campos eléctricos amplios entre las dos (o más) ubicaciones de los electrodos del montaje. Teniendo esto en cuenta, el campo eléctrico generado con la tDCS podría no estar limitado a la estructura objetivo de la estimulación (Shahid et al., 2014).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

demográficas, los hábitos de vida (consumo de tabaco, dieta saludable y ejercicio) y la presencia de otras enfermedades antes de la FM (insomnio y depresión).

Para analizar el efecto del tratamiento se siguió un enfoque *Intention to Treat* (ITT) donde se incluyeron todos los sujetos aleatorizados (130) con su asignación original, aunque abandonaran el estudio en cualquiera de sus fases (Gupta, 2011; McCoy, 2017). Inicialmente, realizamos modelos de regresión lineal de efectos mixtos (LMR; de sus siglas en inglés *Linear Mixed-effects Regression*) utilizando las siguientes variables: FIQ-R 3a Dolor, FIQ-R 3b Fatiga, HADS, MFE, PSQI y PPT. Para los datos perdidos, calculamos los resultados con un modelo sin imputación y con otros modelos con imputación utilizando la media, la mediana y el valor de la última evaluación disponible (LOCFB; de sus siglas en inglés *Last Observation Carried Forward and Backward*). Según el criterio de información de Akaike (AIC; de sus siglas en inglés *Akaike Information Criteria*), el modelo LMR que mejor se ajustó a nuestros datos fue la imputación de la media (Chaurasia & Harel, 2012; Noghrehchi et al., 2021) (para más información, ver *Anexo III: material suplementario del Estudio 1*; *Tabla S1*). Por lo tanto, todos los análisis estadísticos realizados se hicieron con la imputación de la media en los valores perdidos.

Para abordar el objetivo principal, analizamos el efecto del tratamiento utilizando dos enfoques estadísticos complementarios: estadística Clásica/Frecuentista vs. Bayesiana. Se calcularon ANOVAs de medidas repetidas para cada síntoma de FM (evaluado por el FIQ-R 3a Dolor, FIQ-R 3b Fatiga, HADS, MFE, PSQI y PPT) siendo el Tiempo (pretratamiento, postratamiento y 6 meses de seguimiento) el factor intra-sujeto y el Grupo (M1, CPFDL, COI y *Sham*) el factor inter-sujeto. Si el efecto o la interacción eran significativos, se realizaba un análisis *post-hoc* (con la corrección de *Bonferroni-Holm* para comparaciones múltiples). También calculamos el tamaño del efecto de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

los resultados utilizando la eta parcial al cuadrado (*partial-eta-squared*; ηp^2)[10].

El marco estadístico bayesiano proporciona una interpretación de la hipótesis nula y alternativa en función de los datos, estableciendo qué hipótesis explica mejor los datos (sin rechazar ninguna hipótesis) (Quintana & Williams, 2018; van den Bergh et al., 2020). Los ANOVAs de medidas repetidas bayesianos cuantifican y comparan la adecuación predictiva de diferentes modelos que contienen combinaciones de los factores de interés, e informan de los factores Bayes de inclusión (BFincl.) o de exclusión (BFexcl.) en cada efecto (Tiempo, Grupo o interacción Tiempo*Grupo). Estos factores Bayes cuantifican el grado en que los datos apoyan todos los modelos que incluyen (o excluyen) un efecto de interés frente a todos los modelos que excluyen (o incluyen) este efecto[11]. En este trabajo, para describir los factores Bayes, utilizamos el esquema de clasificación propuesto por Lee & Wagenmakers (Quintana & Williams, 2018) que, para expresar la evidencia hacia una hipótesis, utiliza las etiquetas "extremo" ($BF > 100$); "muy fuerte" ($30 < BF < 100$); "fuerte" ($10 < BF < 30$); "moderado" ($3 < BF < 10$); y "anecdótico" ($1 < BF < 3$). Se emplearon ambos enfoques estadísticos para conseguir resultados más robustos.

Los valores de las NRS sobre el dolor diario fueron representados en un diagrama y, de manera exploratoria, aplicamos el modelo LMR (y un ANOVA omnibus). Para ello, consideramos los valores de las 14 sesiones de tDCS, donde se preguntaba por los síntomas tras la sesión anterior (para más información, ver *Anexo III: material suplementario*

[10] Se considera un tamaño de efecto grande si $\eta p^2 > 0{,}14$; mediano si $\eta p^2 > 0{,}06$; pequeño si $\eta p^2 > 0{,}01$.

[11] Por ejemplo, un BFincl. de 10 puede interpretarse como una indicación de que los datos son 10 veces más probables bajo modelos que incluyen el efecto que bajo modelos que no lo incluyen. Esto suele considerarse una prueba sólida para la inclusión del efecto. Un factor Bayes de 1 no proporciona apoyo a favor o en contra de la inclusión o exclusión de un efecto (los datos son igualmente probables bajo ambas familias de modelos). Por último, un BFincl. menor que 1 (e.g. 0,1) indica que los datos son 10 veces más probables bajo modelos que excluyen el efecto que bajo modelos que lo incluyen. BFexcl. es simplemente 1/BFincl. y se indica para facilitar la comprensión cuando la evidencia favorece la exclusión de un efecto.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

del Estudio 1; Tabla S2). Asimismo, representamos en un diagrama los valores de las NRS sobre la percepción de la mejora de la salud general evaluados tras el final del tratamiento y en el seguimiento a los 6 meses.

Por último, calculamos la frecuencia de los efectos adversos no deseados atribuidos a la tDCS. Utilizando análisis Chi-cuadrado, comparamos la frecuencia de los efectos no deseados entre los grupos de estimulación activa y el de tDCS simulada.

Los análisis LMR se realizaron con el paquete *lme4* y *emmeans* de R (v. 4.0.2; *The R Foundation)* (Bates et al., 2015; Searle et al., 1980). Además, todos los análisis realizados con estadística Clásica/Frecuentista se hicieron con SPSS (v. 20, nivel de significación p-valor < 0,05), mientras que la estadística bayesiana se hizo con el programa JASP (v. 0.11.1, *priors* por defecto). En los análisis bayesianos se comprobó que, para el modelo aceptado, los gráficos Q-Q de los residuos de las variables resultado y el porcentaje de error vinculado a los cálculos del factor Bayes fueran aceptables.

3.3 RESULTADOS

3.3.1 Descripción de la muestra y Línea de base

De las 130 participantes inicialmente asignadas a los grupos, 11 abandonaron el ensayo antes de iniciar el tratamiento y otras 11 abandonaron durante el tratamiento por la presencia de efectos secundarios o por problemas de compatibilidad horaria. Así pues, 108 participantes recibieron el tratamiento completo. Considerando la muestra total (n=130), el número de participantes en cada grupo fue el siguiente: diana de estimulación activa M1 (n=34; edad ($\bar{x} \pm \sigma$): 49,38± 8,83); diana de estimulación activa CPFDL (n=33; edad ($\bar{x} \pm \sigma$): 50,55±8,89); diana de estimulación activa COI (n=33; edad ($\bar{x} \pm \sigma$): 50,21±8,20); estimulación *Sham* (n= 30; edad ($\bar{x} \pm \sigma$): 50,67 ±8,88) (ver Figura 6).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

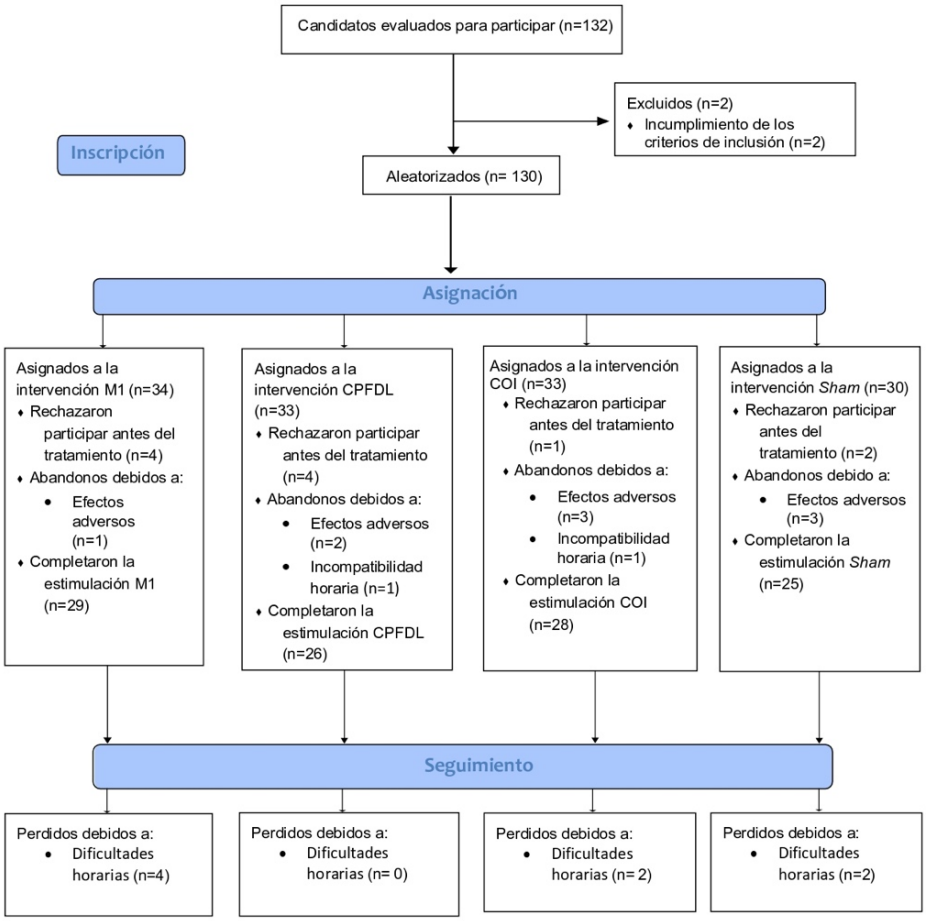


Figura 6. Diagrama de flujo de la aleatorización de las participantes en el Estudio 1 (modelo CONSORT; 2010).
M1: Estimulación activa del córtex motor primaria; CPFDL: estimulación activa del córtex prefrontal dorsolateral; COI: estimulación activa del córtex opérculo-insular. Sham: Estimulación simulada.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Los grupos fueron comparables en cuanto a edad, hábitos de vida y presencia de insomnio o depresión antes del diagnóstico de FM. En la evaluación previa al tratamiento, se encontraron diferencias significativas entre grupos de tratamiento en las puntuaciones del cuestionario de quejas cognitivas (MFE). El análisis *post-hoc* mostró diferencias significativas entre los grupos M1 y *Sham* y entre los grupos M1 y CPFDL (p= 0,030 y p=0,007, respectivamente). En todas las demás variables resultado, los grupos eran comparables (ver Tabla 1).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 1. Descriptivos de las variables resultado, antes y después del tratamiento y al cabo de seis meses de seguimiento (media y desviación típica entre paréntesis). En la última columna se presentan los resultados de los ANOVA de un factor realizados en cada variable medida antes del tratamiento.

	M1						CPFDL						COI						Sham						Diferencias en la línea base	
Variables resultado	Pre		Post		Seguimiento		Pre		Post		Seguimiento		Pre		Post		Seguimiento		Pre		Post		Seguimiento		ANOVA de un factor	
	n	$\bar{x}$ (σ)	n	$\bar{x}$ (σ)	n	$\bar{x}$ (σ)	n	$\bar{x}$ (σ)	n	$\bar{x}$ (σ)	n	$\bar{x}$ (σ)	n	$\bar{x}$ (σ)	n	$\bar{x}$ (σ)	n	$\bar{x}$ (σ)	n	$\bar{x}$ (σ)	n	$\bar{x}$ (σ)	n	$\bar{x}$ (σ)	F	p
FIQ- R 3a Dolor	32	4,22 (3,12)	29	3,21 (2,78)	24	3,04 (2,76)	33	3,82 (2,85)	26	3,46 (3,14)	26	2,73 (2,29)	33	4,58 (3,49)	28	3,36 (3,15)	26	3,69 (3,27)	30	3,71 (3,27)	25	3,64 (3,24)	23	3,22 (3,12)	0,572	0,635
FIQ-R 3b Fatiga	32	5,56 (3,65)	29	5,24 (3,91)	25	4,60 (3,16)	33	4,53 (3,30)	26	4,04 (3,29)	26	3,96 (2,88)	33	6,58 (3,24)	28	4,86 (3,54)	26	5,19 (3,78)	30	4,65 (3,67)	25	4,04 (3,10)	23	3,52 (3,26)	2,410	0,070
HADS	32	21,28 (7,78)	29	19,07 (9,86)	24	19,63 (9,87)	33	21,76 (6,86)	26	18,50 (6,47)	25	17,96 (6,21)	33	22,12 (7,10)	28	18,07 (7,93)	26	17,77 (8,08)	30	20,00 (7,27)	25	18,80 (9,12)	22	21,23 (9,89)	0,554	0,647
MFE	32	65,25 (25,14)	29	39,41 (17,54)	25	59,92 (30,30)	33	47,00 (28,33)	25	33,56 (16,15)	26	47,38 (23,18)	33	56,03 (25,42)	28	33,75 (15,54)	26	50,19 (26,80)	30	51,90 (23,23)	25	32,68 (15,80)	22	49,64 (29,06)	2,867	0,039
PSQI	30	13,43 (4,21)	29	11,76 (4,95)	25	11,72 (5,26)	33	12,06 (4,56)	26	11,27 (4,25)	26	11,27 (5,43)	32	14,00 (4,10)	27	11,74 (5,00)	26	12,27 (5,43)	30	13,13 (4,43)	25	13,20 (4,66)	22	12,73 (5,00)	1,226	0,303
PPT	30	1,85 (1,10)	27	2,00 (1,26)	24	1,76 (0,99)	29	1,90 (0,85)	27	2,00 (0,97)	24	2,02 (0,92)	28	1,90 (0,99)	27	2,02 (1,06)	25	1,96 (0,97)	26	2,20 (0,91)	25	2,31 (1,12)	23	2,16 (1,20)	0,912	0,437

M1: Estimulación activa del córtex motor primario; CPFDL: Estimulación activa del córtex prefrontal dorsolateral; COI: estimulación activa del córtex opérculo-insular; Sham: Estimulación simulada FIQ-R: Cuestionario de impacto de la fibromialgia revisado; HADS: Escala de ansiedad y depresión hospitalaria; MFE: Cuestionario de fallos de memoria de la vida cotidiana; PSQI: Índice de calidad del sueño de Pittsburgh; PPT: Umbrales de dolor por presión.

3.3.2 Efectos de la tDCS sobre las variables resultado

Marco estadístico clásico o frecuentista[12]

Los ANOVAs de medidas repetidas mostraron un efecto del factor tiempo (pre vs. post vs. seguimiento), que fue significativo para todas las variables resultado seleccionadas; con tamaños de efecto grandes (para el MFE; $\eta p^2>0,14$), medianos (para la HADS y el PSQI; $\eta p^2>0,06$) y pequeños (para FIQ-R 3a Dolor, FIQ-R 3b Fatiga y el PPT; $\eta p^2>0,01$). Las comparaciones *post-hoc* (corregidas con *Bonferroni-Holm*) mostraron diferencias entre el pretratamiento y el postratamiento en el FIQ-R 3a Dolor (p<,05), el FIQ-R 3b Fatiga (p<,01), la HADS, (p<,001), el MFE (p<,001), el PSQI (p<,01) y el PPT (p<,05); diferencias entre el pretratamiento y el seguimiento en el FIQ-R 3a Dolor (p<,001), el FIQ-R 3b Fatiga (p<,01), la HADS (p<,001), el PSQI (p<,001); y diferencias entre el postratamiento y el seguimiento en el MFE (p<,001). Por lo tanto, independientemente de la intervención (tDCS activa o simulada) hubo una mejora después del tratamiento en algunos síntomas (dolor, fatiga, trastornos del estado de ánimo y calidad del sueño), que se mantuvo al menos seis meses (ver Tabla 2).

Para las puntuaciones de la HADS se encontró una interacción significativa Tiempo*Grupo (con un tamaño del efecto medio; $\eta p^2= 0,07$). El análisis *post-hoc* (con la corrección de *Bonferroni-Holm*) mostró que, comparando las evaluaciones pre- y post-, todos los grupos de tDCS activa (M1, CPFDL, COI) mejoraron en la puntuación de ansiedad y depresión (p=0,037; p=0,002; p= 0,000; respectivamente); sin embargo, el grupo *Sham* no mostró esta mejoría (p=0,438). No hubo otras interacciones significativas Tiempo*Grupo ni efectos de Grupo (ver Tabla 2).

[12] En la *Tabla S3 del Anexo III: material suplementario de Estudio 1*, se proporcionan los resultados de los análisis sin imputación de datos. Los resultados son consistentes con los análisis que siguen el protocolo ITT (excepto el efecto significativo de interacción Tiempo*Grupo encontrado para la HADS).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 2. Resultados de los ANOVAs de medidas repetidas en el marco estadístico clásico (con imputación de la media). Se muestra el efecto del Tiempo, del Grupo y su interacción; así como los tamaños de efecto para los efectos significativos.

	Efecto del tratamiento (ANOVA)							Tamaño de efecto
Variables resultado	Efecto del Tiempo			Efecto del Grupo		Interacción Tiempo*Grupo		
	F	p	ηp²	F	p	F	p	ηp²
FIQ-R 3a Dolor	6,553	0,002	0,05	0,429	0,732	0,678	0,668	-
FIQ-R 3b Fatiga	6,792	0,001	0,05	2,64	0,052	0,717	0,636	-
HADS	13,14	0,000	0,09	0,151	0,929	3,108	0,006	0,07
MFE	102,310	0,000	0,45	2,369	0,074	1,589	0,151	-
PSQI	7,752	0,001	0,06	0,892	0,447	1,758	0,108	-
PPT	3,108	0,046	0,02	1,069	0,365	0,539	0,778	-

FIQ-R: Cuestionario de impacto de la fibromialgia revisado; HADS: Escala de ansiedad y depresión hospitalaria; MFE: Cuestionario de fallos de memoria de la vida cotidiana; PSQI: Índice de calidad del sueño de Pittsburgh; PPT: Umbrales de dolor por presión.

Marco estadístico bayesiano

Los análisis bayesianos nos permitieron examinar más profundamente el nivel de evidencia de los diferentes efectos del ANOVA de medidas repetidas. Este enfoque es complementario a la estadística clásica dado que nos permite entender la falta de diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y la falta de efectos en la interacción Tiempo*Grupo (i.e., los resultados obtenidos, ¿reflejan ausencia de evidencia o evidencia de ausencia?).

En la variable principal del estudio, FIQ-R 3a Dolor, encontramos pruebas sólidas de la ausencia del efecto de Grupo o de la interacción Tiempo*Grupo. Específicamente, mientras que hubo evidencia moderada para la inclusión del efecto del Tiempo (BFincl. = 9,5), hubo una evidencia fuerte para la exclusión del efecto del Grupo (BFexcl. =18,1) y evidencia extrema para la exclusión de una

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

interacción Tiempo*Grupo (BFexcl. =152). En otras palabras, los datos del FIQ-R 3a Dolor fueron ~10 veces más probables en los modelos que tenían en cuenta el Tiempo, 18 veces más probables en los modelos que excluían el efecto del Grupo y 152 veces más probables cuando el modelo no incluía la interacción de Tiempo*Grupo.

Aplicando una lectura similar a otras variables, delineamos los siguientes hallazgos. En consonancia con los resultados del análisis clásico/frecuentista, hubo en general un apoyo muy fuerte a un efecto del Tiempo sobre el FIQ-R 3b Fatiga, la HADS, el MFE y el PSQI (datos entre 8,6 veces e infinitamente más probables bajo modelos que incluyen el Tiempo en comparación con modelos que no lo hacen). Sólo los datos del PPT favorecieron la exclusión del Tiempo, de forma anecdótica (no concluyente) (BFexcl. = 2,9). En cuanto al efecto del Grupo, los datos tienden a apoyar su exclusión frente a su inclusión, i.e., los datos son más consistentes con los modelos que ignoran el tipo de tDCS administrada (tanto la diana como la estimulación activa/simulada). Es importante destacar que las pruebas para la exclusión fueron moderadas para HADS, PSQI y PPT y anecdóticas para FIQ-R 3b Fatiga y MFE. Por último, hubo pruebas entre moderadas y extremas para la exclusión de la interacción Tiempo*Grupo para el FIQ-R 3b Fatiga, el MFE, el PSQI y el PPT, lo que refleja la evidencia general de ausencia de este efecto. Sólo los datos de la HADS apoyaron la inclusión de la interacción Tiempo*Grupo, de forma anecdótica (BFincl. = 1,4) (ver Tabla 3).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 3. Resultados de los ANOVAs de medidas repetidas en el marco estadístico bayesiano (con imputación de la media). Se muestra el efecto del Tiempo, del Grupo y su interacción.

	Tiempo		Grupo		Interacción Tiempo*Grupo	
Efecto (inclusión /exclusión)	**BFincl.**	**BFexcl.**	**BFincl.**	**BFexcl.**	**BFincl.**	**BFexcl.**
FIQ-R 3a Dolor	9,5**			18,1***		152*****
FIQR-3b Fatiga	8,6**			1,4*		20***
HADS	3126,6*****			3,1**	1,4*	
MFE	Inf.			1,3*		3,3**
PSQI	27,6***			6,1**		6,7**
PPT		2,9*		4,7**		171,6*****

BF: Factor Bayes; FIQ-R: Cuestionario de impacto de la fibromialgia revisado; HADS: Escala de ansiedad y depresión hospitalaria; MFE: Cuestionario de fallos de memoria de la vida cotidiana; PSQI: Índice de calidad del sueño de Pittsburgh; PPT: Umbrales de dolor por presión. Inf.: infinito. *****Extremo; **** Muy fuerte; ***Fuerte; **Moderado; *Anecdótico.

Percepción de la mejora de la salud general.

La mayoría de las pacientes percibieron que después de la tDCS su estado de salud permaneció estable (0) o mejoró (1 a 5) (ver Figura 7, izquierda). Sin embargo, esta percepción de mejoría no se mantuvo 6 meses después (ver Figura 7, derecha).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

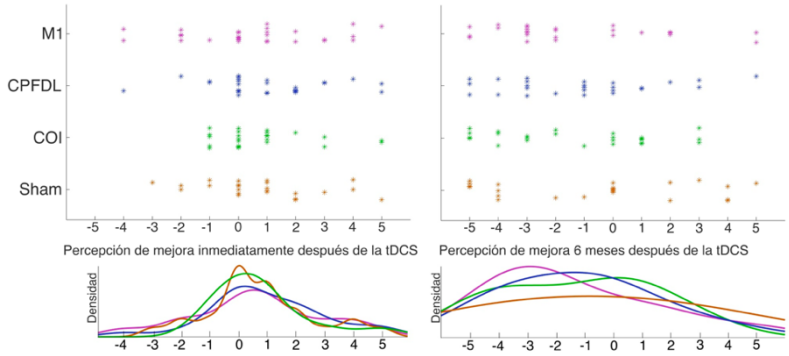


Figura 7. Percepción de la mejora de salud general después de la tDCS. **Arriba:** Gráfico de dispersión representando la percepción de la mejora de la salud general medida por las Escala de Calificación Numérica (NRS) administradas después del tratamiento con tDCS (izquierda) y después de 6 meses de seguimiento (derecha) (-5= peor salud, 0= ningún cambio en la salud y 5= mejora de la salud, cada asterisco representa a un participante). **Abajo:** El gráfico inferior muestra la estimación de la densidad para cada grupo. Ambos gráficos muestran que en el postratamiento la mayoría de las pacientes percibieron una mejoría en su salud que no se mantuvo 6 meses en el tiempo. M1 (púrpura): Estimulación activa del córtex motor primario; CPFDL (azul): Estimulación activa del córtex prefrontal dorsolateral; COI (verde): Estimulación activa del córtex opérculo-insular; Sham (naranja): estimulación simulada.

3.3.3 Evaluación diaria del dolor

Podemos observar que las NRS diarias de evaluación del dolor fluctúan a lo largo de las sesiones sin una clara tendencia hacia la remisión paulatina del dolor y sin aportar evidencia del número de sesiones mínimo para observar la mejoría (ver Figura 8). Sólo se aprecia ésta cuando se compara el pre- con el postratamiento (derecha de la figura).

Cuantitativamente, los análisis ANOVA del modelo LMR (con imputación de medias) mostraron un efecto del Tiempo estadísticamente significativo (i.e., todos los grupos mejoraron en el dolor reportado a lo largo de las 15 sesiones), y una interacción Tiempo*Grupo (ver Tabla 4). El análisis por pares encontró

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

comparaciones esporádicas estadísticamente significativas después de 3 días de tratamiento entre los grupos M1 ($\bar{x} \pm \sigma$: 6,6 ± 1,7) y *Sham* ($\bar{x} \pm \sigma$: 5,6 ± 2,6); y entre los grupos M1 ($\bar{x} \pm \sigma$: 6,6 ± 1,7) y COI ($\bar{x} \pm \sigma$: 5,6 ± 2,2) [13].

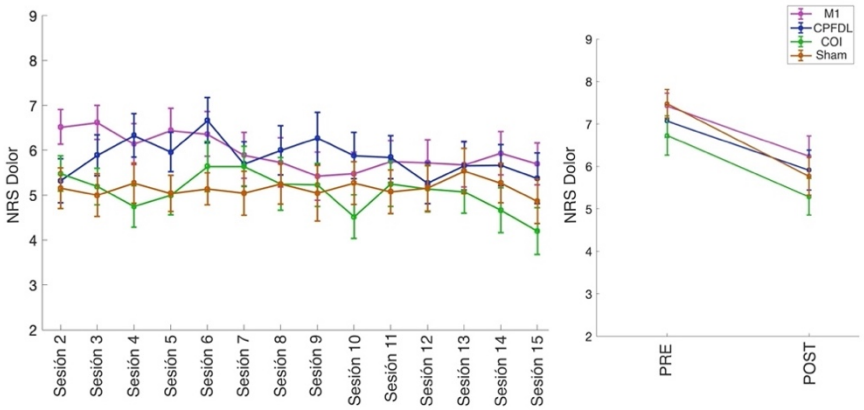


Figura 8. Gráfico de las Escalas de Calificación Numérica (NRS) de dolor diario durante las sesiones de tDCS.
Izquierda: Valores medios de la intensidad diaria del dolor durante la tDCS (15 sesiones). **Derecha:** Valores medios de la intensidad del dolor evaluados antes y después del tratamiento. M1 (púrpura): Estimulación activa de la córtex motor primario; CPFDL (azul): Estimulación activa del córtex prefrontal dorsolateral; COI (verde): Estimulación activa del córtex opérculo-insular; Sham (Estimulación Simulada).

Tabla 4. ANOVA del modelo LMR de imputación de medias en las Escalas de Calificación Numérica (NRS) diarias del dolor.

	Efecto del tratamiento (ANOVA)		Tamaño de efecto
	F	p	ηp^2
Tiempo	97,488	0,000	0,81
Grupo	1,052	0,789	-
Tiempo*Grupo	83,120	0,003	0,92

[13] Este resultado debe tomarse con precaución, ya que el análisis sin imputación de datos no mostró ningún efecto ni interacción significativos (para más detalle ver *Anexo III: material suplementario del Estudio 1; Tabla S4)*.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.3.4 Efectos secundarios de la tDCS

Los efectos adversos durante el tratamiento fueron escasos. Los efectos atribuidos a la tDCS más frecuentes (presentes durante una media de 5 días) fueron cosquilleo (57,7% en el grupo de estimulación simulada y 42,9% en los grupos de estimulación activa), picor (53,8% en el grupo de estimulación simulada y 46,4% en los grupos de estimulación activa) y ardor (30,8% en el grupo de estimulación simulada y 28,6% en los grupos de estimulación activa). Asimismo, no se encontraron diferencias significativas en los efectos adversos entre los grupos (estimulación simulada vs. activa) (para más información, ver *Anexo III: material suplementario del Estudio 1; Tabla S5*).

3.4 DISCUSIÓN

El objetivo principal de nuestro estudio fue establecer la eficacia de la tDCS para el tratamiento de la FM, comparando dos dianas clásicas (M1 y CPFDL) y una nueva diana implicada en el procesamiento nociceptivo, el córtex opérculo-insular (COI). Se analizaron los efectos, a corto y largo plazo, sobre la intensidad del dolor (variable resultado principal) y otros síntomas clave (variables resultado secundarias: fatiga, disfunción del sueño, deterioro cognitivo, alteraciones del estado de ánimo y dolor experimental). Contrariamente a lo esperado, la tDCS activa no mejoró el dolor clínico ni los otros síntomas más que la tDCS simulada. Es decir, todos los grupos, incluidas las pacientes del grupo placebo, mejoraron tras el tratamiento. Cabe señalar que en los síntomas afectivos (ansiedad y depresión) encontramos que la tDCS activa es más beneficiosa que la simulada, aunque debemos tomar con cautela este efecto puesto que su evidencia estadística es débil. En general, estos resultados muestran un efecto no específico de la tDCS, independiente de la condición de estimulación activa/simulada y de la diana cortical.

La tDCS anódica sobre M1 se considera eficaz o probablemente eficaz para el manejo del dolor clínico en la FM (Baptista et al., 2019; Lefaucheur et al., 2017). Incluso varios estudios han aportado evidencia a favor sobre su efecto en otros síntomas (Castillo-Saavedra et al., 2016;

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Fagerlund et al., 2015; Fregni, Boggio, et al., 2006; Khedr et al., 2017; Lloyd et al., 2020; Roizenblatt et al., 2007; Valle et al., 2009; Villamar et al., 2013). Dado que la FM cursa con alteraciones en el Sistema Nervioso Central (SNC), como un mayor procesamiento somatosensorial y una posible sensibilización central (Arendt-Nielsen & Graven-Nielsen, 2003; Desmeules et al., 2003), se ha propuesto que la tDCS podría inducir cambios neuroplásticos en el procesamiento nociceptivo de las pacientes. Concretamente, se ha sugerido que la estimulación sobre M1 modula las redes inhibitorias M1-talámicas (Polanía et al., 2012) y otras proyecciones córtico-corticales y córtico-subcorticales implicadas en el procesamiento nociceptivo (Boggio et al., 2008; Polanía et al., 2012). Contrariamente a otros resultados positivos previos, en nuestro estudio no encontramos una mejoría del dolor clínico tras la tDCS activa sobre M1 superior a la encontrada tras la estimulación simulada. Tampoco encontramos un mayor beneficio en comparación con las otras dianas corticales en el alivio del dolor, fatiga, disfunción cognitiva o calidad del sueño. Estos resultados son congruentes con algunos estudios previos (Attal et al., 2016; Jales Junior et al., 2015; Mendonca et al., 2016; Riberto, 2011) y cuestionan la eficacia de la tDCS sobre M1 como tratamiento de la FM. Consideramos que estos hallazgos son robustos, puesto que fueron obtenidos a partir de un gran número de participantes, con un diseño experimental prerregistrado y con control de sesgos (control de doble-ciego y grupo placebo), con dos enfoques estadísticos diferentes (clásico/frecuentista y bayesiano) y evaluando los principales síntomas de la FM.

En relación con la otra diana empleada en tDCS, el CPFDL, la evidencia disponible sobre su eficacia en FM no es concluyente. Hay estudios que encuentran evidencia a favor (Fregni, Boggio, et al., 2006; To et al., 2017; Valle et al., 2009) y otros en contra (Forogh et al., 2021; Roizenblatt et al., 2007; Yoo et al., 2018; Zhu et al., 2017). El CPFDL está implicado en la modulación de la dimensión afectivo-cognitiva del dolor, presumiblemente a través sus conexiones con el córtex cingulado anterior, la ínsula y estructuras subcorticales (Lorenz et al., 2003; Wager et al., 2004). Su estimulación se ha relacionado con una disminución de la conectividad fronto-talámica (Stagg et al., 2013) y

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

posiblemente influye en los mecanismo de modulación descendente nociceptivos (Graff-Guerrero et al., 2005). En nuestro ensayo clínico no encontramos diferencias entre la estimulación activa del CPFDL, la estimulación en otras áreas corticales y la estimulación simulada en el alivio del dolor, la fatiga o las alteraciones cognitivas y del sueño. Así, nuestros hallazgos se suman al conjunto de evidencia que no apoya el uso de la tDCS sobre el CPFDL para tratar los principales síntomas de la FM.

Una aportación esencial de este estudio fue explorar el efecto del tDCS sobre el COI, diana seleccionada por su papel principal en el procesamiento nociceptivo (Garcia-Larrea, 2012). En pacientes con FM, el procesamiento del dolor se ha asociado a un aumento de los niveles de glutamina y glutamato en la ínsula posterior (Harris et al., 2009) y a una disminución de los niveles de GABA en la ínsula anterior (Foerster et al., 2012). También se ha encontrado que la estimulación anódica sobre M1 en pacientes con FM se relaciona con un incremento en los niveles de GABA en la ínsula anterior y una mejoría de los síntomas (Foerster et al., 2015). Teniendo en cuenta estos hallazgos, esperábamos encontrar un alivio del dolor significativamente mayor utilizando tDCS sobre el COI, en comparación con el efecto de la tDCS sobre las dianas clásicas y la estimulación simulada. Sin embargo, los datos no confirmaron ninguna superioridad de esta diana cortical. De manera similar a nuestros resultados, Galhardoni et al. determinaron que, en pacientes con dolor neuropático, la rTMS sobre el COI no produce un mayor alivio de los síntomas dolorosos (dolor clínico e interferencia) que el placebo (Galhardoni et al., 2019).

Aunque nuestros resultados sugieren que la tDCS activa no es más efectiva que el placebo en el alivio del dolor y los síntomas centrales de la FM, hemos encontrado una mayor reducción de los síntomas afectivos tras la estimulación activa sobre M1, CPFDL y COI, en comparación con la estimulación simulada. No obstante, cabe mencionar que esta diferencia se encontró sólo con la estadística clásica/frecuentista, mientras que el enfoque bayesiano indicó que el nivel de evidencia era anecdótico. En FM, la literatura actual presenta de manera consistente evidencia a favor del efecto de la tDCS sobre el CPFDL en los síntomas depresivos (Fregni, Gimenes, et al., 2006),

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

aunque no siempre se ha encontrado esta mejoría (Valle et al., 2009). Con respecto a M1, la evidencia es más inconsistente: algunos estudios encontraron un efecto duradero en el alivio del malestar emocional (Khedr et al., 2017; Mendonca et al., 2016), mientras que otros no (Fagerlund et al., 2015; Fregni, Gimenes, et al., 2006; Riberto, 2011). En cuanto al COI, teniendo en cuenta la importancia de este área en la modulación emocional del dolor (Baumgärtner et al., 2010) hipotetizamos que su estimulación con tDCS podría dar lugar a una mejoría del cuadro depresivo y ansiógeno de las pacientes. Aunque esta afectación del estado emocional es un síntoma muy prevalente en FM, a menudo se pasa por alto su tratamiento. Nuestros hallazgos, abren una nueva dirección para el uso de tDCS dirigido al manejo de los síntomas afectivos en FM, aunque debido al nivel de evidencia anecdótico, estas diferencias significativas deben ser tratadas con cautela.

En relación con los umbrales del dolor por presión (PPT), encontramos resultados inconcluyentes. El ANOVA realizado en el marco estadístico clásico reveló un efecto significativo del tiempo sobre los PPT, i.e., tras 15 sesiones de tDCS las pacientes aumentaron su umbral de dolor. Sin embargo, también debemos considerar este resultado con precaución dado que el valor de *p* de este análisis estaba en el límite de significación y que este efecto no se confirmó utilizando estadística bayesiana. En relación con los estudios previos en FM, la mayoría no encuentran un efecto de la tDCS sobre los PPT (Fregni, Boggio, et al., 2006; Mendonca et al., 2016; Valle et al., 2009; Zhu et al., 2017). Estos resultados nos conducen a varias reflexiones. Aunque los PPT son útiles en el ámbito de la investigación para discriminar entre pacientes y controles sanas (Gómez-Perretta et al., 2016), la discrepancia encontrada con la escala de dolor puede cuestionar su utilidad en la práctica clínica. De hecho, las modificaciones de los nuevos criterios diagnósticos de la FM ya no consideran los umbrales de dolor (Wolfe et al., 2010, 2016). También es posible pensar que estos índices son más difícilmente falseables que las medidas de autoinforme, y esto podría explicar las discrepancias. Más que eliminar los PPT como variables resultado en ensayos clínicos, pensamos que una alternativa sería la utilización de otros paradigmas de evaluación sensorial cuantitativa, como la sumación temporal o la modulación condicionada al dolor,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

dado que están diseñados específicamente para la evaluación de la integridad de los mecanismos centrales del dolor.

En cuanto a la durabilidad de los efectos de la intervención, seis meses después de recibir el tratamiento todos los grupos mantuvieron una mejora en los niveles de dolor, fatiga y en las alteraciones cognitivas y del sueño[14]. Además, las pacientes que recibieron estimulación activa sobre el CPFDL y el COI mantuvieron el alivio de los síntomas afectivos a los 6 meses de seguimiento, a diferencia del grupo placebo. Por lo tanto, los datos sugieren un efecto inespecífico de la intervención en la mayor parte de los síntomas (excepto en el estado de ánimo), que se mantuvo en el tiempo varios meses. Estos hallazgos contrastan con la literatura anterior que reportó efectos duraderos solamente tras la tDCS activa (Jales Junior et al., 2015; Khedr et al., 2017; Riberto, 2011; Valle et al., 2009).

En relación con la evolución diaria de los niveles de dolor durante el tratamiento, encontramos una mejoría conforme se recibían más sesiones, con diferencias esporádicas entre los grupos tras la tercera sesión. Nuestros resultados difieren con la hipótesis de partida de este estudio y con los estudios previos, dónde las pacientes con FM mostraron un alivio significativo del dolor desde la primera (Fregni, Boggio, et al., 2006) o la quinta sesión (Khedr et al., 2017). Sin embargo, la interpretación de nuestros resultados es compleja. Debemos tener en cuenta la variabilidad en las puntuaciones de las NRS diarias de dolor, así como, los datos perdidos (que explican los resultados discrepantes entre el análisis realizado con y sin la imputación de los datos). Aunque la NRS es una de las medidas de dolor clínico más utilizadas, varios estudios han subrayado su falta de sensibilidad y fiabilidad en condiciones de dolor crónico (Chiarotto et al., 2019; de Williams et al., 2000; DeLoach et al., 1998), y sugieren

[14] En la llamada telefónica realizada un año después del tratamiento también se encontró que todos los grupos presentaban niveles menores de fatiga y menos interferencia del dolor en la ejecución de las actividades cotidianas (evaluadas con NRS).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

que se complemente con una medida multidimensional del dolor (como el Cuestionario de Dolor de McGill).

Por último, no hemos encontrado diferencias en la presencia de efectos adversos entre los grupos de estimulación activa y simulada, por lo que, al igual que los estudios previos, concluimos que la tDCS es un tratamiento seguro y bien tolerado (Antal et al., 2017; Fagerlund et al., 2015; Fregni, Boggio, et al., 2006; Poreisz et al., 2007). A pesar de ello, debemos indicar que parte de las pacientes que abandonaron el ensayo clínico informaron que lo hicieron debido a los efectos secundarios. Teniendo en cuenta que muchas de estas pacientes pertenecían al grupo placebo, consideramos que el uso de un cuestionario estructurado para la evaluación de efectos no deseados pudo haber causado un efecto nocebo (Antal et al., 2017; Oliveira et al., 2015).

Concluyendo, el tratamiento farmacológico de la FM tiene beneficios limitados y las terapias no farmacológicas necesitan más evidencia para confirmar su eficacia (Nüesch et al., 2013). Las técnicas de neuromodulación se utilizan cada vez más para mejorar los síntomas de este síndrome (Marlow et al., 2013). Entre ellas destaca la tDCS puesto que sus ventajas son numerosas (facilidad de uso, portabilidad, bajo precio, ausencia de efectos secundarios, etc.). Sin embargo, es necesario disponer de pruebas consistentes que avalen su eficacia. Aunque un reciente meta-análisis haya indicado que la tDCS puede ser un tratamiento alternativo para el dolor en la FM con un nivel A de recomendación (i.e., eficaz) (Baptista et al., 2019), la evidencia disponible puede estar afectada por varios sesgos (falta de grupo placebo y doble ciego, ausencia de registro previo, muestras pequeñas, un número limitado de sesiones...) (O'Connell et al., 2014). En este estudio, con control de placebo y doble ciego, aleatorizado, prerregistrado y con un gran número de participantes, observamos que 15 sesiones de tDCS activa no fueron superiores a la tDCS simulada para mejorar los principales síntomas de la FM. Aunque se observó una reducción significativa sobre la depresión y la ansiedad, este efecto tuvo un nivel de evidencia anecdótico. Por lo tanto, nuestros resultados desafían la eficacia de tDCS como tratamiento para el cuadro completo de la FM y proporcionan evidencia débil para el uso de la tDCS en el tratamiento de los síntomas afectivos. Dado que estos síntomas tienen

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

un impacto directo en la calidad de vida de las pacientes, es necesario incluir su evaluación en futuros ensayos clínicos para confirmar este efecto.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4 ESTUDIO 2

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ESTUDIO 2

Efecto de la estimulación transcraneal por corriente continua (tDCS) activa y simulada sobre la calidad de vida de mujeres con fibromialgia.

Los principales resultados de este estudio han sido publicados en: **Samartin-Veiga, N.**[1], González-Villar A. J.[2], Pidal-Miranda M.[1], Vázquez-Millán A.[1], & Carrillo-de-la-Peña, M. T.[1] (2022). Active and sham transcranial direct current stimulation (tDCS) improved quality of life in female patients with fibromyalgia. *Quality of Life Research*. 1-16. Doi: 10.1007/s11136-022-03106-1

[1] Laboratorio Cerebro y Dolor (BaP), Departamento de Psicoloxía Clínica y Psicobioloxía, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España
[2] Department of Basic Psychology, Psychological Neuroscience Lab, Research Center in Psychology, School of Psychology, University of Minho, Braga, Portugal

---

4.1 INTRODUCCIÓN

La persistencia y recurrencia de los síntomas centrales de la fibromialgia (FM) pueden provocar un deterioro en la calidad de vida (QoL; de sus siglas en inglés *Quality of Life*) de las personas que sufren esta enfermedad. Varios estudios han encontrado, de forma consistente, bajos índices de calidad de vida en pacientes con FM, con deterioro en los ámbitos físico, psicológico y social (Birtane et al., 2007; Lee et al., 2017; Schaefer et al., 2011). Debido al escaso reconocimiento social de la enfermedad, las pacientes con FM a menudo se sienten incomprendidas por el personal sanitario y por su red de apoyo, lo que afecta gravemente a sus relaciones sociales y a su vida privada (Mengshoel et al., 2018). Este enorme sufrimiento psicológico asociado a la FM se traduce en una alta prevalencia de ideación suicida (Triñanes et al., 2015). Asimismo, la FM también tiene un impacto negativo sobre la funcionalidad, afectando seriamente a la capacidad para realizar tareas cotidianas y para trabajar (Panton et al., 2006). La calidad de vida mermada junto con la funcionalidad reducida se asocian con elevados

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

costes sociales, tanto directos (gastos médicos) como indirectos (bajas laborales, incapacidad, etc.) (Thieme et al., 2017). Por lo tanto, la FM constituye una gran carga para los pacientes que la sufren, para su entorno cercano y también para el sistema de salud.

Los aspectos que más condicionan la QoL en las pacientes con FM son los problemas físicos (como el dolor), el estado emocional, el apoyo social, la edad y el nivel educativo (Cardona-Arias et al., 2014; Del Olmo Climent et al., 2019; Sañudo et al., 2013). Además, el estatus socioeconómico también afecta al impacto de los síntomas: un estatus bajo se relaciona con una mayor gravedad y deterioro funcional, a pesar de manifestar niveles similares de dolor, depresión y ansiedad (Fitzcharles et al., 2014).

En relación con el abordaje terapéutico de la FM, la mayoría de las terapias disponibles actualmente tienen una evidencia escasa (exceptuando el ejercicio físico) (Macfarlane et al., 2017). Aunque hay autores que establecen que no hay ningún tratamiento ideal para la FM (Ablin et al., 2013), en la práctica clínica la primera elección sigue siendo el tratamiento farmacológico. Actualmente, muchos expertos hacen hincapié en un enfoque adaptado al paciente y en la exploración de alternativas de autogestión y no farmacológicas (Ablin et al., 2013; Fitzcharles et al., 2017); sin embargo, estas iniciativas no suelen incluirse en las directrices clínicas para el tratamiento de esta enfermedad. Una de estas alternativas es la estimulación transcraneal por corriente continua (tDCS), una técnica de neuromodulación no invasiva que se ha utilizado para modificar los mecanismos cerebrales desadaptativos relacionados con la cronificación del dolor (O'Connell et al., 2018). Como ya se ha indicado previamente, aunque no se conoce exactamente la etiología de la FM, la evidencia disponible sugiere que la sensibilización central y el deterioro de la modulación endógena del dolor son mecanismos fisiológicos subyacentes a esta enfermedad (Baek et al., 2016; Boomershine, 2015; Walitt et al., 2016). Para el tratamiento de la FM, la mayoría de los estudios han realizado la estimulación sobre el córtex motor primario (M1), debido a sus conexiones talámicas y su relación con la modulación del dolor (Baptista et al., 2019; Lloyd et al., 2020). La segunda diana de estimulación más empleada es el córtex prefrontal dorsolateral

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(CPFDL) puesto que juega un papel importante en el procesamiento cognitivo y afectivo del dolor (Arul-Anandam et al., 2009; Boggio et al., 2008; Lorenz et al., 2003; Seminowicz & Moayedi, 2017), y su estimulación se ha relacionado con el alivio de los síntomas cognitivos y del estado de ánimo en FM (Mendonca et al., 2011; To et al., 2017; Valle et al., 2009). Además, en los últimos años se ha sugerido la búsqueda de nuevas dianas corticales relacionadas con el procesamiento nociceptivo, como el córtex opérculo insular (COI) (Samartin-Veiga et al., 2021).

A la hora de evaluar la eficacia de un tratamiento, en los ensayos clínicos en dolor crónico se recomienda incluir la QoL como variable resultado (Ablin et al., 2013; Mease et al., 2005). Sin embargo, la realidad demuestra que la mayoría de los ensayos realizados con tDCS se han centrado en la eficacia del tratamiento para síntomas específicos, como el dolor (Brighina et al., 2019), y que es menor el número de estudios que evaluaron el estado de salud general de las pacientes con FM o en el impacto de la enfermedad durante la ejecución de las tareas cotidianas (Offenbächer et al., 2007). Asimismo, aunque se ha informado que en los ensayos clínicos la mejoría observada en una variable resultado puede ser estadísticamente significativa pero no tener importancia clínica (Dworkin et al., 2009), es escasa la literatura que incluye el análisis de la diferencia mínima clínicamente importante (MCID; de sus siglas en inglés *Minimal Clinically Important Difference*). En este sentido, hay estudios en FM que han informado de que el alivio del dolor después de la tDCS es superior a la MCID (Lloyd et al., 2020); sin embargo, hasta donde sabemos, ningún estudio en este campo ha evaluado la MCID en las puntuaciones globales como la calidad de vida.

Como respuesta a estas lagunas, este segundo estudio tiene como primer objetivo caracterizar la QoL y el impacto de la enfermedad, empleando un cuestionario general para cubrir todas las dimensiones de la QoL (el SF-36) (Vilagut et al., 2005) y una escala específica para la evaluación del impacto de la FM (el FIQ-R) (Bennett, Friend, et al., 2009; Salgueiro et al., 2013). Como complemento al Estudio 1, nos planteamos como segundo objetivo analizar la eficacia de la tDCS sobre la QoL e impacto de la enfermedad. Esperamos que la tDCS activa

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

tenga un efecto sobre la QoL clínicamente importante y que sea mayor que el efecto de la estimulación simulada. Además, dada la gran influencia del dolor en la QoL, planteamos la hipótesis de que los efectos de la tDCS serán aún más pronunciados cuando se estimula una zona específica de procesamiento nociceptivo, como el COI. Por último, creemos que la mejora clínica producida por la estimulación activa será más duradera (hasta seis meses) que la generada por la estimulación simulada.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Participantes

En el estudio participaron 130 pacientes, todas ellas mujeres, con diagnóstico de FM. Los detalles del reclutamiento y de los criterios de inclusión/exclusión están descritos en el apartado *3.2. Métodos* del Estudio 1 de esta tesis doctoral.

4.2.2 Diseño y procedimiento

Llevamos a cabo un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, entre mayo de 2017 y mayo de 2019, en Galicia (España). El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Galicia (código: 2014/488), de acuerdo con la Declaración de Helsinki[15].

En primer lugar, las participantes fueron asignadas aleatoriamente a uno de los cuatro grupos de tratamiento (M1, CPFDL, COI y *Sham* -estimulación simulada-). El protocolo tDCS consistió en 15 sesiones de 20 minutos cada una, administradas durante 3 semanas (de lunes a viernes). Para determinar el efecto del tratamiento se realizó una evaluación previa al tratamiento, una evaluación inmediatamente

[15] Este estudio es una extensión del estudio clínico prerregistrado (en http://www.encepp.eu/ (número de registro: 24294) e incluido en esta tesis doctoral en el Estudio 1. En el Estudio 2 analizaremos variables complementarias que no fueron incluidas en el prerregistro.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

posterior y, una evaluación seis meses después de la finalización del tratamiento (ver Figura 9) [16].

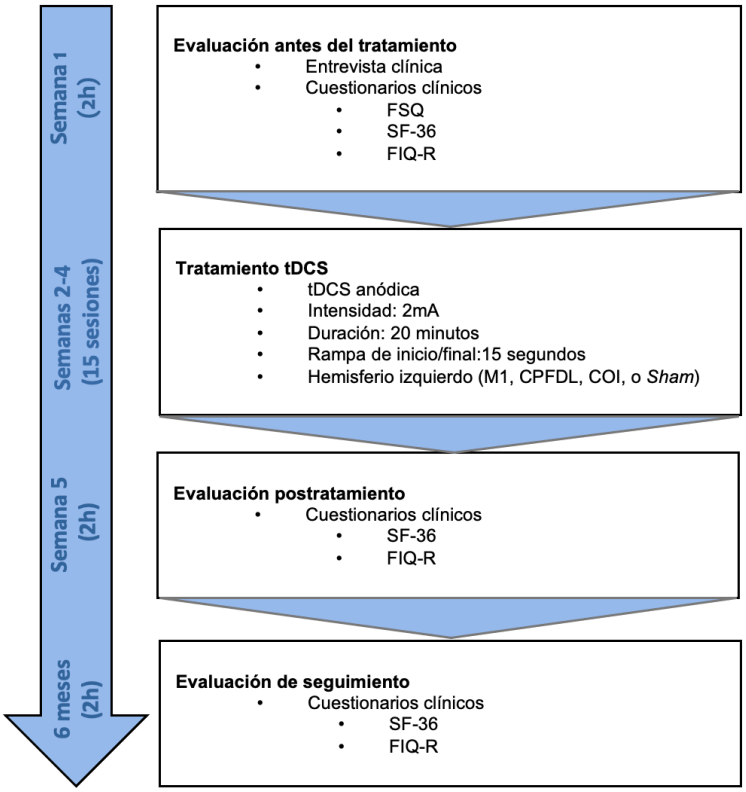


Figura 9. Esquema del diseño experimental Estudio 2.
El ensayo clínico se realizó en 5 semanas consecutivas. Consistió en una evaluación previa al tratamiento, el tratamiento con tDCS y una evaluación posterior al tratamiento. Además, se realizó una evaluación de seguimiento a los 6 meses. M1: Estimulación activa del córtex motor primario; CPFDL: Estimulación activa del córtex prefrontal dorsolateral; COI: estimulación activa del córtex opérculo-insular;Sham: Estimulación simulada FSQ: *Fibromyalgia Survey Questionnaire*; SF-36: *Short Form Health Survey*; FIQ-R: *Fibromyalgia Impact Questionnaire revised.*

[16] Para más detalles sobre el diseño experimental ver el apartado de *3.2. Métodos* del Estudio 1.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.2.3 Métodos de evaluación[17]

En la sesión de evaluación previa al tratamiento se realizó una entrevista clínica para explorar variables sociodemográficas y la pauta de medicación.

Posteriormente, las pacientes rellenaron los siguientes cuestionarios (versiones validadas en español) para evaluar la gravedad de los síntomas, la QoL y el impacto de la FM previos al tratamiento.

Evaluación de la gravedad de los síntomas

Fibromyalgia Survey Questionnaire (FSQ) (Carrillo-de-la-Peña et al., 2015; Wolfe, Clauw, et al., 2011). El FSQ incluye el Índice de Dolor Generalizado (WPI; de sus siglas en inglés *Widespread Pain Index*) y la Escala de Severidad de los Síntomas (SSS; de sus siglas en inglés *Symptoms Severity Scale*). El WPI indica el número de áreas corporales en las que se experimenta dolor; sus puntuaciones oscilan entre 0 y 19 (donde 0 indica que no hay zonas dolorosas y, 19 que todas las zonas son dolorosas). El SSS evalúa el nivel de cansancio/fatiga, sueño no reparador y problemas cognitivos, así como el dolor abdominal, la depresión y el dolor de cabeza; sus puntuaciones oscilan entre 0 (sin presencia de estos síntomas) y 12 (presencia de estos síntomas).

Evaluación de la calidad de vida

El *Short Form Health Survey* (SF-36) de 36 ítems (Alonso et al., 1995; Ware & Sherbourne, 1992). Evalúa la calidad de vida y proporciona un perfil del estado de salud y de la función. Está compuesto por 36 ítems distribuidos en 8 escalas: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental (i.e., los índices de salud más relevantes incluidos en el *Medical Outcomes Study*). Las puntuaciones de cada subescala van de 0 a 100 (0 representa el peor nivel de salud posible y

[17] Para más detalles sobre el contexto de evaluación de las participantes ver el apartado de *3.2. Métodos* del Estudio 1.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

100, el mejor). Las pacientes cumplimentaron este cuestionario antes/después del tratamiento y a los seis meses de seguimiento.

Evaluación del impacto de la fibromialgia

Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia revisado (FIQ-R; de sus siglas en inglés *Fibromyalgia Impact Questionnaire revised*) (Bennett, Friend, et al., 2009; Salgueiro et al., 2013). Evalúa la capacidad funcional para la vida diaria y el trabajo, así como otros aspectos entre los que se incluyen el bienestar, el dolor, la ansiedad, la depresión, la rigidez matinal y la calidad del sueño. El FIQ-R incluye 21 ítems que puntúan de 0 a 10 y que exploran tres dominios: funcionalidad física (30% de la puntuación), impacto general (20%) y gravedad de los síntomas de la FM (50%). La puntuación total máxima es 100 (corresponde a la mayor gravedad/discapacidad debida a la FM). Las pacientes cumplimentaron este cuestionario en la evaluación previa, inmediatamente después del tratamiento y en la evaluación de seguimiento a los seis meses.

En este estudio, para caracterizar la QoL de las pacientes con FM se han considerado las puntuaciones globales y las subescalas de sendos cuestionarios (SF-36 y FIQ-R). Para la evaluación de la eficacia de la tDCS, la variable resultado principal considerada fue la puntuación media del SF-36. También se analizó el efecto del tratamiento sobre las subescalas individuales del SF-36, la puntuación total del FIQ-R y los 3 dominios explorados por el FIQ-R.

Todos los cuestionarios utilizados para la evaluación se recogen en el Anexo IV de esta tesis doctoral.

4.2.4 Tratamiento con tDCS

En el apartado *3.2. Métodos* del Estudio 1 describimos detalladamente el procedimiento de la estimulación tDCS y del doble ciego.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.2.5 Análisis estadísticos

Para caracterizar la QoL y el impacto de la FM, realizamos análisis descriptivos (media y desviaciones típicas) de la puntuación total y subescalas del SF-36 y FIQ-R.

Para determinar el efecto del la tDCS, en primer lugar comprobamos si los grupos de estimulación (M1, CPFDL, COI y *Sham*) eran comparables antes de iniciar el tratamiento, utilizando un análisis Chi -cuadrado en el patrón de medicación de las pacientes (clasificado previamente en analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, ansiolíticos, antiepilépticos, opioides, antimigrañosos, antidepresivos, sedantes, antipsicóticos y otros) y un análisis ANOVA de un factor en la variable edad y en las variables clínicas (FSQ; SF-36 media y subescalas; y FIQ-R total y subescalas). Además, realizamos un análisis Chi-cuadrado para comparar el número de sesiones perdidas durante el ensayo entre los grupos (se permitía un máximo de 3 faltas).

Posteriormente, siguiendo el protocolo *Intention to Treat* (ITT) para evaluar el efecto de la tDCS, se incluyeron todos los sujetos aleatorizados en los análisis estadísticos, manteniéndose de esta manera su asignación original. Para los valores perdidos, realizamos análisis de regresión lineal mixtos (LMR; de sus siglas en inglés *Linear Mixed-effects Regression*)[18], comparando como se ajustaban a nuestros datos los modelos sin imputación y con imputación de la media, de la mediana y del valor de la última evaluación disponible (LOCFB; de sus siglas en inglés *Last Observation Carried Forward and Backward*). Siguiendo el criterio de Akaike, encontramos que el modelo basado en la imputación de la media era el que mejor explicaba nuestros datos para todas las variables excepto para la puntuación media del SF-36, que era el modelo de la mediana (para más información, ver *Anexo V: material suplementario del Estudio 2*; *Tabla S6*). Por lo tanto, aplicando la

[18] En los LMR para las variables de la calidad de vida (escala y subescalas del SF-36) e impacto de la FM (escala y subescalas del FIQ-R), el tiempo se clasificó en pretratamiento, postratamiento y 6 meses de seguimiento. Los análisis se realizaron con los paquetes R lme4 y emmeans (R versión 4.0.2, *The R Foundation*).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

imputación de los valores perdidos basada en la media para todas las variables menos para SF-36 donde se imputaron los datos con la mediana, realizamos un ANOVA de medidas repetidas para cada variable resultado (puntuación media y subescalas del SF-36 y del FIQ-R), con el Tiempo como factor intra-sujeto (pretratamiento, postratamiento y seis meses de seguimiento) y el Grupo (M1, CPFDL, COI y *Sham*) como factor inter-sujeto.

Para evaluar la MCID después del tratamiento y en el seguimiento, se calcularon los porcentajes de mejora en las puntuaciones globales del SF-36 y del FIQ-R, siguiendo la fórmula *preevaluación-postevaluación)/preevaluación*100* para el postratamiento y (*preevaluación-evaluación de seguimiento)/preevaluación *100)* para el seguimiento. Finalmente, para explorar la presencia de diferencias entre grupos en el porcentaje de mejora realizamos un análisis ANOVA de un factor en el porcentaje de mejora en ambos puntos temporales (postratamiento y seguimiento).

En todos los análisis, si el efecto o la interacción eran significativos realizamos un análisis *post-hoc* (con la corrección de *Bonferroni-Holm* para comparaciones múltiples) y calculamos los tamaños del efecto utilizando el índice eta parcial al cuadrado (*partial-eta-squared*; ηp^2)[19]. Para los análisis LMR utilizamos el paquete *lme4* y *emmeans* de R (v. 4.0.2; *The R Foundation)* (Bates et al., 2015; Searle et al., 1980). Asimismo, utilizamos el programa SPSS (v. 25) para realizar los análisis estadísticos y se consideró un nivel de significación (valor p) inferior a 0,05.

4.3 RESULTADOS

4.3.1 Descripción de la muestra

Para la realización del estudio contamos con las 130 pacientes con FM incluídas en el Estudio 1 (para más detalle ver el apartado *3.3.1.*).

[19] Se considera un tamaño de efecto grande si $\eta p^2>0,14$; mediano si $\eta p^2>0,06$; pequeño si $\eta p^2>0,01$.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Sin embargo, a diferencia del Estudio 1, en la evaluación de seguimiento del Estudio 2 se perdieron 16 participantes, 8 no acudieron a la evaluación por incompatibilidad horaria y otras 8 cumplimentaron los cuestionarios de manera incompleta (ver Figura 10). Los análisis estadísticos incluidos en este estudio se realizaron con las 130 participantes originalmente asignadas al azar, utilizando la imputación de los valores perdidos explicada previamente.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

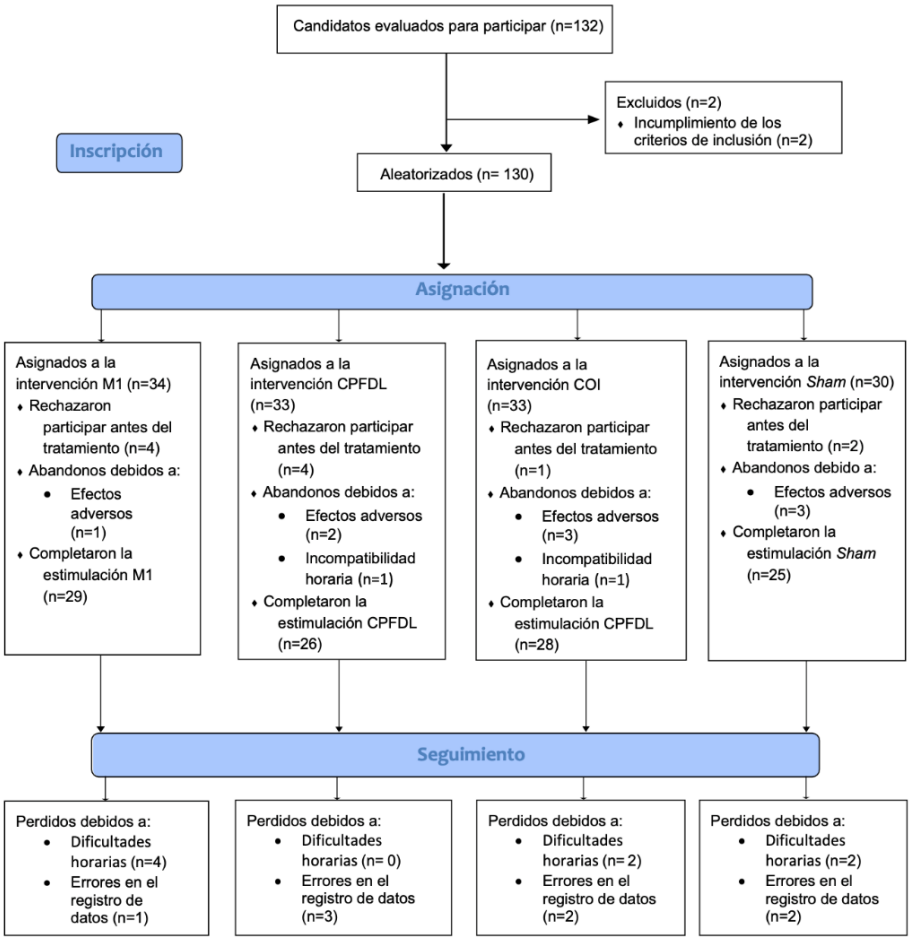


Figura 10. Diagrama de flujo de la aleatorización de las participantes en el Estudio 2 (modelo CONSORT; 2010).
M1: Estimulación activa del córtex motor primario; CPFDL: Estimulación activa del córtex; COI: córtex opérculo insular; Sham: estimulación simulada.

4.3.2 Caracterización de la calidad de vida e impacto de la FM

Utilizando toda la muestra de participantes aleatorizadas (n=130; edad ($\bar{x} \pm \sigma$): 50.37± 8,68); calculamos los estadísticos descriptivos de los cuestionarios SF-36 y FIQ-R (puntuación total y subescalas) (ver Tabla 5).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Como puede verse el índice de calidad de vida medio es bajo (35,48) siendo los índices de dolor corporal y vitalidad las más afectadas. En el FIQ-R la puntuación media total es de 67,50.

Tabla 5. Descriptivos (media y desviación típica) de la puntuación total y subescalas de los cuestionarios SF-36 y FIQ-R utilizando todas las participantes incluidas en el ensayo clínico.

	Personas con diagnóstico de FM		
	n	$\bar{x}$	σ
SF-36 media	128	35,48	13,47
Función física	129	42,36	19,92
Rol físico	129	28,29	20,43
Dolor corporal	129	22,36	15,92
Salud general	128	29,82	16,71
Vitalidad	129	25,27	13,55
Función social	129	39,92	24,00
Salud mental	129	40,09	14,86
Rol emocional	129	54,26	28,30
FIQ-R total	128	67,50	17,91
FIQ-R Síntomas	129	36,38	8,68
FIQ-R Impacto	129	12,35	5,37
FIQ-R Función	128	18,73	6,22

4.3.3 Efecto de la tDCS sobre la calidad de vida e impacto de la FM

Antes de iniciar el tratamiento, los cuatro grupos (M1, CPFDL, COI y *Sham*) eran comparables tanto en la edad y en los patrones de medicación, como en la gravedad de los síntomas de la FM (evaluados mediante el FSQ: SSS y WPI), en la calidad de vida (evaluada mediante el SF-36) y en el impacto de la FM (evaluado mediante el FIQ-R) (ver Tablas 6 y 7).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 6. Edad, patrones de medicación de las participantes antes de iniciar el tratamiento y gravedad de los síntomas de la fibromialgia. No hubo diferencias entre los grupos antes de iniciar el tratamiento.

	M1 (n=32)	CPFDL (n=33)	COI (n=33)	Sham (n=29)	F (p)	Chi² (p)
Edad $\bar{x}$ (σ)	49,38 (8,83)	51,00 (9,15)	50,21 (8,20)	50,67 (8,88)	0,21 (0,89)	-
Medicación						
Analgésicos	27,3%	38,2%	42,4%	31%	-	2,03 (0,57)
AINES	45,5%	35,3%	36,4%	44,8%	-	3,25 (0,36)
Opioides	39,4%	26,5%	33,3%	31%	-	1,32 (0,73)
Antimigrañosos	0%	2,9%	3%	0%	-	1,88 (0,60)
Ansiolíticos	51,5%	38,2%	63,6%	58,6%	-	4,86 (0,18)
Antidepresivos	51,5%	41,2%	57,6%	65,5%	-	4,03 (0,26)
Sedantes	15,2%	11,8%	9,1%	6,9%	-	1,24 (0,75)
Antipsicóticos	0%	5,9%	9,1%	3,4%	-	3,28 (0,35)
Gravedad de los síntomas de la fibromialgia						
FSQ	21,03 (4,55)	20,67 (5,18)	21,00 (4,72)	21,47 (5,64)	0,13 (0,94)	-
SSS	9,09 (1,92)	9,30 (2,39)	9,45 (1,75)	8,93 (2,78)	0,33 (0,80)	-
WPI	11,93 (3,67)	11,36 (3,87)	11,54 (4,17)	12,53 (4,44)	0,51 (0,68)	-

M1: Estimulación activa del córtex motor primario; CPFDL: Estimulación activa del córtex prefrontal dorsolateral; COI: estimulación activa del córtex opérculo-insular; Sham: Estimulación simulada AINES: antiinflamatorios no esteroideos; FSQ: *Fibromyalgia Survey Questionnaire*; SSS: Escala de severidad de síntomas; WPI: Índice de dolor generalizado.

Dado que las participantes podían perder un máximo de tres sesiones de tratamiento, comparamos el número de sesiones perdidas entre los grupos y no encontramos diferencias (Chi^2=14,095; p=0,723).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 7. Descriptivos de la calidad vida e impacto de la fibromialgia evaluados antes del tratamiento, inmediatamente después y a los seis meses de seguimiento (media y desviación típica entre paréntesis). Resultados de los ANOVAs de un factor para explorar diferencias entre grupos.

Grupo / Variable	M1			CPFDL			COI			Sham			Diferencias en la línea base	
													ANOVA de un factor	
	Pre x̄ (σ) n=34	Post x̄ (σ) n=29	6 meses x̄ (σ) n=24	Pre x̄ (σ) n=33	Post x̄ (σ) n=26	6 meses x̄ (σ) n=23	Pre x̄ (σ) n=33	Post x̄ (σ) n=28	6 meses x̄ (σ) n=24	Pre x̄ (σ) n=30	Post x̄ (σ) n=25	6 meses x̄ (σ) n=21	F	p
SF-36 media	34,91 (13,86)	42,13 (17,34)	42,43 (18,84)	37,76 (13,63)	45,15 (15,07)	46,78 (13,95)	35,69 (13,48)	44,22 (14,82)	46,09 (18,64)	32,96 (13,13)	41,35 (16,05)	40,86 (20,41)	0,679	0,57
Función física	43,13 (23,37)	42,93 (24,04)	48,12 (25,074)	44,854 (19,34)	46,92 (18,92)	55,83 (17,05)	40,61 (19,87)	43,39 (17,69)	47,29 (24,93)	40,50 (17,19)	45,40 (18,25)	50,45 (19,89)	0,313	0,82
Rol físico	26,95 (19,86)	35,48 (21,23)	41,41 (25,39)	33,33 (21,63)	35,27 (24,67)	39,84 (25,59)	26,51 (19,14)	42,00 (22,08)	45,31 (26,02)	25,42 (21,06)	36,12 (26,02)	39,77 (29,54)	0,995	0,40
Dolor corporal	22,81 (14,44)	28,93 (20,64)	29,92 (23,13)	22,73 (15,50)	30,38 (20,76)	31,58 (16,62)	22,76 (16,68)	35,57 (19,68)	30,83 (18,15)	19,73 (16,18)	28,40 (17,35)	27,54 (20,90)	0,285	0,84
Salud general	30,66 (18,66)	32,79 (21,02)	32,50 (20,16)	31,58 (17,80)	34,35 (19,39)	39,33 (16,93)	29,31 (14,58)	30,93 (13,73)	34,21 (17,61)	27,87 (16,18)	29,48 (15,74)	28,27 (18,64)	0,287	0,84
Vitalidad	23,91 (13,18)	30,17 (17,70)	31,46 (17,16)	26,52 (14,06)	32,69 (18,55)	33,75 (18,01)	26,36 (13,36)	33,04 (13,08)	34,17 (16,40)	23,66 (13,95)	30,20 (19,55)	29,32 (18,534)	0,404	0,75
Función social	40,63 (21,53)	50,00 (30,07)	47,40 (28,55)	44,32 (25,79)	54,32 (25,97)	55,73 (21,17)	37,12 (25,67)	50,45 (20,83)	55,21 (28,77)	36,67 (22,97)	48,50 (27,56)	46,02 (30,47)	0,704	0,552
Salud mental	39,87 (15,82)	49,79 (17,59)	47,17 (18,69)	37,21 (15,51)	53,23 (17,66)	48,00 (17,01)	42,91 (13,87)	52,00 (16,47)	51,50 (15,84)	40,40 (14,57)	47,68 (17,81)	45,27 (20,45)	0,804	0,49
Rol emocional	51,30 (27,85)	66,95 (24,55)	61,46 (31,93)	61,87 (29,54)	74,04 (23,25)	70,14 (25,53)	54,04 (27,73)	66,37 (31,71)	71,18 (29,89)	49,44 (28,19)	65,00 (29,76)	60,23 (30,42)	1,198	0,31

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FIQ-R total	70,65 (16,39)	56,27 (23,68)	56,15 (22,21)	63,84 (15,36)	50,73 (22,14)	54,69 (16,68)	68,01 (20,77)	49,99 (24,7)	54,46 (28,67)	67,68 (19,05)	53,75 (23,30)	54,80 (24,41)	0,774	0,51
FIQ-R Síntomas	37,63 (7,88)	29,12 (11,18)	29,96 (10,62)	35,27 (8,26)	26,50 (10,72)	30,50 (9,53)	35,51 (9,93)	25,41 (12,21)	29,98 (16,50)	36,98 (8,70)	27,66 (11,79)	30,70 (11,54)	0,544	0,65
FIQ-R Impacto	13,18 (4,71)	10,97 (6,04)	10,12 (6,41)	11,03 (5,19)	9,54 (6,22)	8,54 (5,36)	12,72 (5,74)	9,00 (6,59)	9,31 (6,32)	12,57 (5,76)	10,08 (6,56)	9,77 (7,14)	0,996	0,40
FIQ-R Función	19,83 (5,79)	16,18 (8,33)	16,07 (7,22)	17,45 (6,01)	14,69 (7,69)	15,65 (6,04)	19,77 (6,61)	15,58 (7,61)	15,17 (8,17)	18,13 (6,23)	16,01 (6,94)	16,31 (7,31)	1,21	0,31

Nota: Los valores medios se calcularon a partir de los datos disponibles, sin imputar los valores que faltaban. El número de participantes en cada momento de la evaluación varió debido a los abandonos en diferentes etapas del estudio. M1: Estimulación activa del córtex motor primario; CPFDL: Estimulación activa del córtex prefrontal dorsolateral; COI: estimulación activa del córtex opérculo-insular; Sham: Estimulación simulada.

Los ANOVAs de medidas repetidas realizados para las puntuaciones globales y subescalas del SF-36 y del FIQ-R revelaron un efecto significativo del Tiempo en todas las variables seleccionadas. Los análisis *post-hoc* para la mayoría de las variables, mostraron diferencias significativas entre las puntuaciones previas e inmediatamente posteriores al tratamiento, y entre la evaluación pretratamiento y la de seguimiento, pero no entre la evaluación postratamiento y la de seguimiento. Estas diferencias mostraron tamaños de efecto grandes ($\eta p^2>0,14$) para las variables *SF-36 media*, *Rol emocional*, *FIQ-R Total*, *FIQ-R Impacto* y *FIQ-R Función*; y tamaños de efecto medianos ($\eta p^2>0,06$) para *Dolor corporal*, *Vitalidad* y *Función social*. Para otras variables (*Rol físico*, *Salud mental* y *FIQ-R Síntomas*) se observaron diferencias significativas entre todos los puntos temporales (pretratamiento, postratamiento y seguimiento), con tamaños de efecto grandes ($\eta p^2>0,14$). En *Salud general* no hubo efectos significativos entre la evaluación previa y posterior al tratamiento; sin embargo, hubo diferencias significativas entre el pretratamiento y el seguimiento, con un tamaño de efecto pequeño ($\eta p^2>0,01$). No hubo efectos significativos de Grupo ni interacción Tiempo*Grupo para ninguna de las variables resultado (ver la Tabla 8, y las Figuras 11 y 12). Por lo tanto, la calidad de vida y el impacto de la FM mejoraron en todos los grupos después de la tDCS (tanto activa como simulada), y este cambio se mantuvo durante al menos seis meses[20].

[20] En la *Tabla S7 del Anexo V: material suplementario del Estudio 2*, se proporcionan los resultados de los análisis sin imputación de datos. Los resultados son consistentes con los análisis que siguen el protocolo ITT (excepto la ausencia de efecto significativo del factor Tiempo para la variable *Función física*).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 8. Resultados de los ANOVAs de medidas repetidas para las variables (SF-36 y FIQ-R) con imputación de los datos perdidos y tamaño de los efectos significativos (ηp^2).

	Efecto de la tDCS (ANOVA)									
	Efecto Tiempo			Efecto Grupo		Efecto Tiempo*Grupo		Análisis *post-hoc* (valores p)		
	F	p	ηp^2	F	P	F	p	Pre vs post	Pre vs 6 meses	Post vs 6 meses
SF-36 media	33,88	0,00	0,21	1,34	0,26	0,64	0,69	0,00	0,00	1,00
Función física	16,34	0,00	0,11	0,78	0,50	0,75	0,60	0,04	0,00	0,00
Rol físico	27,50	0,00	0,18	0,46	0,70	1,55	0,16	0,00	0,00	0,00
Dolor corporal	19,43	0,00	0,13	0,71	0,54	0,43	0,85	0,00	0,00	0,61
Salud general	4,66	0,01	0,04	1,40	0,24	1,25	0,28	0,06	0,00	0,19
Vitalidad	15,62	0,00	0,11	0,76	0,51	0,03	1,00	0,00	0,00	0,51
Función social	15,46	0,00	0,11	1,10	0,35	0,45	0,83	0,00	0,00	0,59
Salud mental	36,86	0,00	0,22	0,74	0,52	1,44	0,19	0,00	0,00	0,01
Rol emocional	22,30	0,00	0,15	1,80	0,14	0,95	0,45	0,00	0,00	0,28
FIQ-R total	49,90	0,00	0,28	0,50	0,68	0,51	0,79	0,00	0,00	0,12
FIQ-R Síntomas	60,97	0,00	0,32	0,41	0,74	0,56	0,75	0,00	0,00	0,00
FIQ-R Impacto	22,37	0,00	0,15	1,05	0,37	0,44	0,85	0,00	0,00	0,33
FIQ-R Función	23,15	0,00	0,15	0,44	0,72	1,00	0,42	0,00	0,00	0,68

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

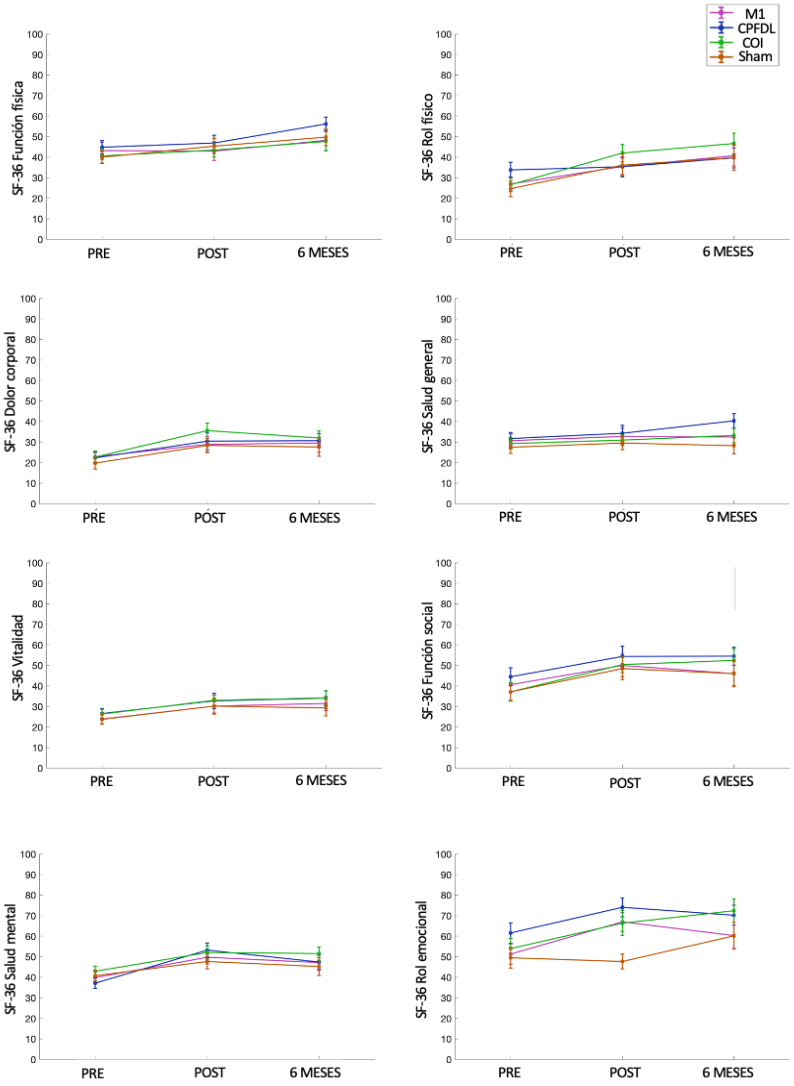


Figura 11. Efecto del tratamiento con tDCS sobre las ocho subescalas del SF-36. Datos tomados en la evaluación antes del tratamiento, al finalizar el tratamiento y en el seguimiento, para los diferentes grupos de estimulación tDCS (M1, CPFDL, COI y Sham). Las puntuaciones más altas indican una mejora de la calidad de vida. M1 (púrpura): Estimulación activa del córtex motor primario; CPFDL (azul): Estimulación activa del córtex prefrontal dorsolateral; COI (verde): Estimulación activa del córtex opérculo-insular; Sham (naranja): estimulación simulada.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

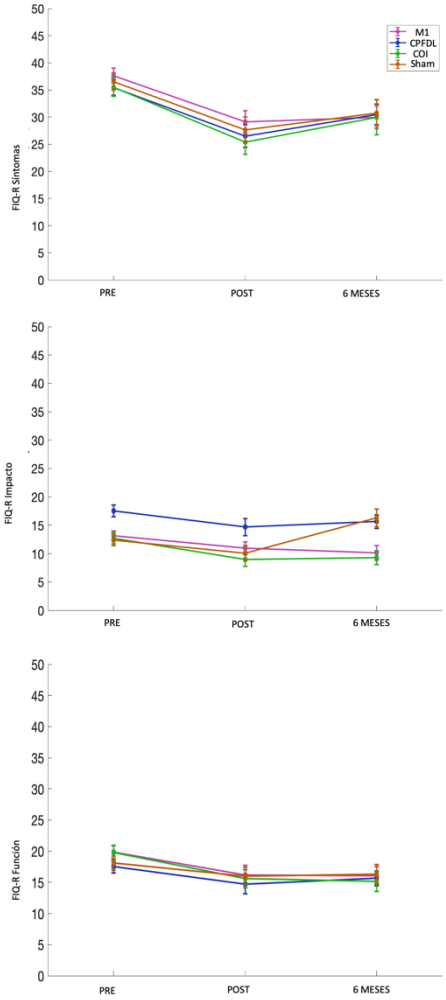


Figura 12. Efecto de las 15 sesiones de tDCS sobre las subescalas del FIQ-R.
En los cuatro grupos de estimulación (M1, CPFDL, COI y Sham) se evaluó el impacto de la FM en la calidad de vida de las pacientes mediante el FIQ-R antes del tratamiento, justo después del mismo y en el seguimiento. Las puntuaciones más bajas representan una mejora (es decir, una disminución de la gravedad de los síntomas, del impacto o del funcionamiento). M1 (púrpura): Estimulación activa del córtex motor primario; CPFDL (azul): Estimulación activa del córtex prefrontal dorsolateral; COI (verde): Estimulación activa del córtex opérculo-insular; Sham (naranja): estimulación simulada.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En relación con el porcentaje de mejora clínica (MCID), en la puntuación media del SF-36, todos los grupos presentaron una mejora de más del 26% en el postratamiento y de más del 29% en el seguimiento a los seis meses. En la puntuación total del FIQ-R, todos los grupos mostraron una mejora de más del 18% en el postratamiento y de más del 11% en el seguimiento. Sin embargo, tanto en la evaluación postratamiento como en el seguimiento los análisis ANOVA de un factor no mostraron diferencias significativas entre los grupos en la mejora de la calidad de vida ni en el impacto de la FM (ver Tabla 9).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 9. Descriptivos (media y desviación típica entre paréntesis) y resultados del ANOVA de un factor para el porcentaje de mejoría (MCID) de las puntuaciones globales del SF-36 y del FIQ-R (con imputación).

	M1		CPFDL		COI		Sham		ANOVA de un factor			
	Pre vs Post %	Pre vs 6 meses %	Pre vs Post %	Pre vs 6 meses %	Pre vs Post %	Pre vs 6 meses %	Pre vs Post %	Pre vs 6 meses %	Pre vs Post		Pre vs 6 meses	
									F	p	F	p
SF-36 media	26,11 (40,99)	29,84 (50,97)	33,10 (55,42)	38,07 (51,76)	45,10 (88,57)	50,88 (76,57)	40,73 (85,37)	32,92 (81,11)	0,48	0,69	0,65	0,58
FIQ-R total	19,28 (29,04)	19,03 (26,38)	20,66 (26,90)	11,27 (26,66)	26,05 (28,09)	18,51 (36,64)	18,65 (26,74)	18,47 (28,59)	0,48	0,69	0,51	0,67

Nota: los porcentajes fueron calculados siguiendo las siguientes fórmulas.
Postratamiento: (preevaluación-postevaluación)/preevaluación*100
Seguimiento: (preevaluación-evaluación de seguimiento) /preevaluación *100.
MCID: *Minimal Clinically Important Difference* M1: Estimulación activa del córtex motor primario; CPFDL: Estimulación activa del córtex prefrontal dorsolateral; COI: estimulación activa del córtex opérculo-insular; Sham: Estimulación simulada.

4.4 DISCUSIÓN

La calidad de vida (QoL) se ve gravemente afectada en las pacientes con FM, pero hay pocos estudios que profundizan en su estudio. Además, aunque es un índice ampliamente recomendado de respuesta al tratamiento (Ablin et al., 2013; Mease et al., 2005), la mayoría de los estudios sobre la eficacia de la tDCS han utilizado los niveles de dolor autoinformados como principal variable resultado (Zhu et al., 2017). Como respuesta a estas lagunas en la literatura, en este estudio hemos caracterizado la QoL y el impacto de la FM en una amplia muestra de pacientes con FM y posteriormente, hemos evaluado el efecto de la tDCS en estas variables.

Atendiendo al primer objetivo, los resultados de nuestro estudio confirmaron el importante deterioro en la QoL que sufren las pacientes con FM y el gran impacto que supone el síndrome. Utilizando un índice global, el SF-36, observamos bajas puntuaciones en todos los dominios de la QoL (físico, emocional, social), siendo dolor corporal y vitalidad las subescalas que presentaron mayor afectación. En relación con los índices españoles del SF-36 en población sana publicados por Arostegui et al. (utilizando una muestra de 3.953 personas con una edad media de aproximadamente 47 años -similar a la de nuestro estudio-), las pacientes de nuestra investigación presentan más de un 30% de afectación en todas las subescalas del SF-36 (Arostegui & Núñez-Antón, 2008). Incluso, en comparación con otros grupos clínicos (como pacientes con hipertensión arterial, trastornos de alimentación, virus de inmunodeficiencia humana o enfermedad inflamatoria intestinal crónica), las pacientes con FM siguen mostrando una peor QoL (Arostegui & Núñez-Antón, 2008). Respecto al impacto de la FM en la vida diaria de las pacientes, obtuvimos unas puntuaciones del cuestionario FIQ-R (puntuación total y subescalas) congruentes con lo reportado por Salgueiro et al. en una muestra de 113 pacientes españolas (Salgueiro et al., 2013). Por lo tanto, nuestros resultados confirman la presencia de una QoL mermada y un grave impacto de la enfermedad en la vida de las pacientes, tanto en relación con población sana como con otras poblaciones clínicas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En cuanto al ensayo clínico, los análisis mostraron que, para todas las condiciones de estimulación, incluida la estimulación simulada, la intervención mejoró la QoL de las pacientes y alivió el impacto de la enfermedad. Concretamente, la comparación de las puntuaciones del SF-36 antes y después del tratamiento mostró que la intervención supuso una mejoría en todas las dimensiones, independientemente del grupo. Estos resultados van en la línea de estudios previos, que informaron de una mejoría en la QoL tanto después de la tDCS simulada como activa, cuando se estimuló sobre el M1 (Fagerlund et al., 2015; Jales Junior et al., 2015) o sobre el CPFDL (Fregni, Gimenes, et al., 2006). No obstante, también hemos encontrado algunos resultados discrepantes sobre los efectos de la tDCS en la QoL: hay estudios que no encontraron ningún efecto (Mendonca et al., 2011), mientras que otros observaron mayor mejoría de la QoL tras la estimulación activa frente a la simulada, especialmente cuando se administraba sobre M1 (Fregni, Gimenes, et al., 2006; Riberto, 2011).

En línea con nuestros resultados en el SF-36, observamos una mejoría significativa en todas las puntuaciones del FIQ-R, tanto después de la estimulación activa como simulada. Estos resultados no concuerdan con los estudios previos, que encontraron un menor impacto de la FM después de la tDCS activa sobre M1 y sobre CPFDL que después de la tDCS simulada (Fagerlund et al., 2015; Fregni, Gimenes, et al., 2006; Jales Junior et al., 2015; Valle et al., 2009). La discrepancia entre esos estudios y el nuestro puede deberse tanto al protocolo de estimulación utilizado como al tamaño de la muestra. En este sentido, nuestro estudio se realizó utilizando un mayor número de sesiones de tDCS que los estudios previos, por lo que se pudieron potenciar los efectos de la tDCS activa (Khedr et al., 2017; Valle et al., 2009) pero también los efectos inespecíficos, como el efecto placebo (Tuttle et al., 2015); además, al realizar el control doble ciego nos aseguramos que los efectos del tratamiento no se sobreestimasen (Wood et al., 2008). Finalmente, en este estudio contamos con una de las muestras más grandes utilizadas hasta la fecha, característica que añade robustez a los resultados obtenidos sobre la eficacia de la tDCS.

Otra de las fortalezas de nuestro estudio es que realizamos un seguimiento más largo que el utilizado en estudios similares.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Encontramos que la mejora clínica en la QoL persistió seis meses después del tratamiento, sin diferencias entre los grupos. Estudios anteriores en FM han informado de que los efectos de la tDCS sobre M1 pueden durar hasta quince días para los síntomas de dolor y depresión (Khedr et al., 2017), un mes para el impacto de la FM evaluado por el FIQ (Fregni, Gimenes, et al., 2006), y dos meses para el dolor clínico (Valle et al., 2009).

Como valor añadido, en nuestro estudio evaluamos la diferencia mínima clínicamente importante (MCID) comparando la mejora en la calidad de vida e impacto en todos los grupos (M1, CPFDL, COI y *Sham*). No encontramos diferencias entre ellos en ninguna de las escalas (puntuación total del SF-36 y del FIQ-R). Concretamente, en las puntuaciones del SF-36 encontramos que todos los grupos mejoraron más del 26% inmediatamente después del tratamiento y más del 29% seis meses después. Hasta donde sabemos, no hay estudios sobre la MCID del SF-36 en pacientes con FM. En pacientes con osteoartritis, investigaciones anteriores afirman que la MCID del SF-36 se sitúa entre el 10-12% (Angst et al., 2001; Escobar et al., 2007). En el FIQ-R, encontramos que todos los grupos de tratamiento mostraron una mejora superior al 18% en el momento inmediatamente posterior al tratamiento y una mejora superior al 11% en el seguimiento. Actualmente, no hay consenso sobre cuál es la MCID para el FIQ-R: aunque la literatura reciente lo sitúa en el 45,5% (Surendran & Mithun, 2018), la mayoría de los estudios anteriores utilizan el MCID del FIQ situado en el 14% (Bennett, Bushmakin, et al., 2009; Mascarenhas et al., 2021). Puesto que el análisis de validación y las propiedades psicométricas del FIQ-R han mostrado una fuerte correlación con las del FIQ, se considera que las posiciones relativas de los pacientes en las dos escalas son muy similares (Bennett, Friend, et al., 2009). Así, considerando la puntuación de corte del 14%, podríamos concluir que en nuestro ensayo se observó una mejora clínicamente significativa en el impacto global de la FM inmediatamente después del tratamiento, pero no tras seis meses de seguimiento.

Un objetivo adicional del presente estudio fue identificar la diana de estimulación óptima para potenciar los beneficios de la tDCS sobre la QoL. Se ha sugerido que la estimulación sobre M1 puede reducir el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

dolor gracias a sus conexiones con el tálamo, el tronco cerebral, la circunvolución cingulada, el córtex prefrontal y la ínsula (Castillo-Saavedra et al., 2016; Fagundes-Pereyra et al., 2010; Garcia-Larrea et al., 1997; García-Larrea et al., 1999), aunque los mecanismos neurofisiológicos precisos no se conocen del todo. Por su parte, el CPFDL es un área importante que interviene en el procesamiento cognitivo del dolor (Arul-Anandam et al., 2009; Boggio et al., 2008; Lorenz et al., 2003; Seminowicz & Moayedi, 2017), con un papel relevante en la reducción de la sintomatología depresiva y cognitiva en la FM (Mendonca et al., 2011; To et al., 2017; Valle et al., 2009). Finalmente, el COI, es un área implicada en la experiencia nociceptiva final (Garcia-Larrea & Mauguière, 2018), con conexiones con la corteza talámica, límbica y multisensorial, que juega un papel especial en la modulación de los aspectos emocionales del dolor (Baumgärtner et al., 2010). Puesto que se ha indicado que, la afectación física (i.e., el dolor) y los síntomas depresivos influyen en la QoL de las pacientes (Del Olmo Climent et al., 2019; Sañudo et al., 2013), nuestra hipótesis fue que la estimulación sobre un área de procesamiento específico de dolor, como el COI, sería más eficaz para mejorar la QoL que la estimulación sobre las dianas tradicionales (M1 y CPFDL). Contrariamente a lo esperado, la estimulación en estas tres áreas corticales mostró efectos similares.

Teniendo en cuenta nuestros resultados, la mejora de la QoL tras la intervención puede atribuirse principalmente a un efecto placebo más que a un efecto de la propia tDCS. Investigaciones previas en dolor han confirmado la presencia de una respuesta placebo grande y duradera (que llega a explicar alrededor del 80% de la mejora presente en el grupo de participantes que recibe tratamiento real) (Kjær et al., 2020). En los estudios de neuromodulación, la analgesia por placebo ha sido relativamente común (Galhardoni et al., 2019; Vase & Wartolowska, 2019) y especialmente numerosa en ensayos con tDCS (DosSantos et al., 2016; Jales Junior et al., 2015). Asimismo, este efecto se ha relacionado positivamente con tamaños de muestra grandes (por la motivación y las expectativas de formar parte de un estudio riguroso, profesional y bien financiado) y con ensayos de larga duración (por un mecanismo de retroalimentación positiva: el alivio del dolor percibido

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

inicialmente lleva a un aumento de la analgesia a lo largo del ensayo) (Tuttle et al., 2015). Respecto a la duración de este efecto placebo, comprobamos que la mejora de la QoL duró al menos seis meses. Estudios anteriores en dolor crónico han encontrado que la respuesta placebo puede remitir el dolor durante tres meses, y, después de este tiempo, se estabiliza el alivio (Tuttle et al., 2015). Esta durabilidad se ha explicado mediante un proceso de condicionamiento. En este sentido, una respuesta condicionada necesita una recompensa (refuerzo) para mantenerse en el tiempo: la analgesia obtenida con el placebo coincide con las expectativas y predicciones del individuo y esta sensación de alivio del dolor puede inducir una sensación de recompensa. Por lo tanto, la analgesia del placebo se puede estar sosteniendo en el tiempo puesto que funciona como recompensa de si misma, produciéndose un bucle de retroalimentación positiva y manteniendo la reducción del dolor durante un largo período temporal (Becker et al., 2013). Actualmente no se ha determinado si el efecto placebo es producto de la situación de intervención (expectativas, deseabilidad, etc.) o si es producto de una alteración fisiológica de la transmisión nociceptiva (Wager et al., 2007; Zubieta & Stohler, 2009). En relación con esto último, se ha reportado que la estimulación simulada también puede activar uno de los principales mecanismos analgésicos: la neurotransmisión endógena mediada por los receptores μ-opioide, situada en la sustancia gris periacueductal, el precúneo y el tálamo (DosSantos et al., 2014). Además, se ha descubierto que antes de la tDCS (activa o simulada) se produce un efecto placebo temprano (activación de esta neurotransmisión μ-opioide) que se correlaciona con la activación de los receptores μ-opioides endógenos durante la tDCS activa (DosSantos et al., 2014). Así, según este hallazgo preliminar, el éxito de la analgesia de la tDCS sobre M1 podría depender de la susceptibilidad individual para movilizar la actividad μ-opioide relacionada con el placebo. No obstante, se necesitan más investigaciones para comprender plenamente la base neurobiológica de este efecto.

Concluyendo, con una amplia muestra de participantes hemos comprobado que la QoL de las pacientes con FM está gravemente mermada. En nuestro estudio, tras quince sesiones de tDCS anódica, las

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

pacientes con FM incrementaron su bienestar evaluado inmediatamente después de recibir la tDCS y seis meses después. Además, esta mejoría superó la MCID en todos los grupos de tratamiento. El efecto encontrado en nuestro estudio fue independiente de la diana cortical estimulada o de la condición de estimulación (activa vs. simulada). Estos hallazgos muestran la presencia de un efecto placebo, probablemente relacionado con las expectativas positivas sobre la eficacia de las técnicas de neuromodulación y con variables psicosociales no específicas. Teniendo en cuenta nuestros datos, además de promover el uso de variables como la QoL en la validación de los tratamientos, consideramos que la investigación futura debería incorporar en los ensayos clínicos con tDCS un grupo sin intervención para evaluar el alcance del efecto placebo. Asimismo, destacamos la importancia de estudiar las bases neurales del placebo, ya que aumentar el conocimiento sobre este fenómeno tan complejo podría ser útil para explorar sus posibilidades terapéuticas.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5 ESTUDIO 3

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ESTUDIO 3

Correlatos neurales de la disfunción cognitiva en pacientes con fibromialgia: Estudio de la actividad eléctrica cerebral durante la ejecución de una tarea de control cognitivo.

Los principales resultados de este estudio han sido publicados en: **Samartin-Veiga, N.**[1], González-Villar, A. J.[2], & Carrillo-de-la-Peña, M. T.[1] (2019). Neural correlates of cognitive dysfunction in fibromyalgia patients: Reduced brain electrical activity during the execution of a cognitive control task. *NeuroImage: Clinical. 23*, 101817. Doi: 10.1016/j.nicl.2019.101817

[1] Laboratorio Cerebro y Dolor (BaP), Departamento de Psicoloxía Clínica y Psicobioloxía, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España
[2] Department of Basic Psychology, Psychological Neuroscience Lab, Research Center in Psychology, School of Psychology, University of Minho, Braga, Portugal

5.1 INTRODUCCIÓN

La disfunción cognitiva es un síntoma prevalente en condiciones que cursan con dolor crónico (Glass & Park, 2001). En la fibromialgia (FM) aproximadamente el 75% de las pacientes reportan quejas cognitivas (comúnmente denominadas *fibrofog*) (Leavitt et al., 2002). La mayoría de los esfuerzos de la investigación sobre esta sintomatología se han centrado en los procesos de atención y memoria, donde las pacientes muestran un peor rendimiento que las controles sanas (Berryman et al., 2013; Cherry et al., 2009; Dick et al., 2002, 2008; Gelonch et al., 2016; Glass & Park, 2001; Grace et al., 1999; Landrø et al., 2013; Park et al., 2001), aunque hay algunas inconsistencias en la literatura (Glass et al., 2011; Suhr, 2003; Walitt et al., 2008, 2016). En menor medida, se han reportado alteraciones en las funciones ejecutivas (que incluyen procesos como la planificación, la flexibilidad cognitiva, el control inhibitorio o la toma de decisiones), pero se necesita más investigación para determinar el grado de afectación en estas funciones (Berryman et al., 2014; Correa et al., 2011; Gelonch et al., 2013). El hecho de que no siempre las pacientes con FM muestren una ejecución defectuosa en pruebas neuropsicológicas ha llevado a algunos autores a considerar

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

que las quejas son desproporcionadas en relación con el rendimiento cognitivo objetivo (Castel et al., 2008; Grace et al., 1999; Schmidt-Wilcke et al., 2010; Suhr, 2003) o a explicar este síntoma como consecuencia del estado de ánimo depresivo (Gelonch et al., 2016, 2017; Ojeda et al., 2017).

Las técnicas de neuroimagen nos pueden ayudar a establecer correlatos neurales de la *fibrofog* y observar si existe una menor asignación de recursos atencionales durante el funcionamiento cognitivo. A nivel neural, se ha propuesto que el dolor capta la atención y consume parte de los recursos atencionales, perjudicando el funcionamiento cognitivo (Eccleston, 1994; Eccleston & Crombez, 1999; Landrø et al., 2013; Tesio et al., 2015). Durante el procesamiento del dolor se ha reportado que las pacientes con FM presentan una mayor actividad neuronal en algunas de las áreas nociceptivas (como la ínsula, córtex cingulado anterior, la circunvolución lingual, corteza somatosensorial primaria y secundaria) (Dehghan et al., 2016). Complementariamente, durante el procesamiento cognitivo se han encontrado alteraciones en la actividad neuronal que avalan esta hipótesis de solapamiento. Concretamente, durante la realización de una tarea de memoria de trabajo (*n-back),* se encontró que las pacientes con FM presentaban una hipoactivación en el CPFDL, el córtex prefrontal ventrolateral y el córtex parietal inferior (Seo et al., 2012). Asimismo, durante la ejecución de una tarea de control cognitivo *go/no-go*, se ha observado que las pacientes presentan una menor activación en áreas relacionadas tanto con la percepción del dolor como con el funcionamiento ejecutivo (Glass et al., 2011) y que cuando los niveles de dolor son más bajos, la actividad del córtex cingulado anterior y medial aumenta (Schmidt-Wilcke et al., 2014). En su conjunto, estos hallazgos aportan evidencia sobre la hiperactivación del sistema nociceptivo que consume recursos neurales que no están disponibles para otras redes (como las mnémicas, las atencionales o las relacionadas con las funciones ejecutivas) y este procesamiento anómalo sería el responsable de provocar alteraciones en el rendimiento cognitivo (Schmidt-Wilcke et al., 2014).

En relación con el estudio de la actividad eléctrica cerebral asociada a procesos cognitivos, uno de los métodos más utilizado en la investigación en neurociencia es el registro del electroencefalograma

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(EEG) y la obtención de los Potenciales Evocados (PEs) o potenciales relacionados con eventos (ERPs; de sus siglas en inglés *Event-Related Potentials*)[21].Los ERPs nos permiten obtener información sobre la actividad eléctrica cerebral asociada al procesamiento de estímulos o durante la ejecución de una tarea específica. Se obtienen mediante el promedio de varios ensayos (dado que la actividad evocada tiene menor amplitud que el ruido neural). El número de ensayos necesarios para obtener un ERP varía en función de la amplitud del mismo y del ruido del registro. Los ERPs se denominan según su polaridad (P, si son positivos; N, si son negativos) y su latencia (en milisegundos) (e. g., P300 o P3 es una onda positiva que suele aparecer en torno a los 300 milisegundos desde la presentación del estímulo). Los ERPs más tempranos (con latencias más cortas) están asociados al procesamiento de aspectos sensoriales, mientras que, los más tardíos se relacionan con el procesamiento de aspectos cognitivos. Frente a otras técnicas de neuroimagen, los ERPs tienen la ventaja de que nos permiten acceder a la actividad eléctrica cerebral en tiempo real (dada su buena resolución temporal). Esto los convierte en una herramienta idónea para el estudio del funcionamiento cognitivo asociado a la percepción, cognición y emoción (Hajcak et al., 2019; Helfrich & Knight, 2019).

En el estudio de la discognición en FM, la literatura que ha analizado ERPs durante la realización de tareas para explorar funciones ejecutivas (como el control cognitivo) es escasa; los estudios existentes suelen ser tareas sencillas, como el paradigma *oddball*. En esta línea, se ha encontrado que las pacientes con FM presentan una amplitud de los componentes N2 y P3 menor que las controles sanas (Alanoğlu et al., 2005; Ozgocmen, 2003; Yoldas et al., 2003). Por un lado, la menor amplitud de N2 se ha interpretado como un déficit en el control ejecutivo (Nieuwenhuis et al., 2003), incluyendo la monitorización de conflictos y errores, y la capacidad de cancelar una respuesta preparada

[21] El término PEs suele usarse para referirse a la actividad eléctrica cerebral fruto de la presentación directa de estímulos; mientras que el término ERPs hace referencia a la respuesta eléctrica neural hacia diferentes eventos, que no tienen por que ser sensoriales (Picton et al., 2000). En esta tesis doctoral usaremos el término ERPs.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(Botvinick et al., 2004). Por otro lado, la menor amplitud de P3 se ha interpretado como un indicador de una menor cantidad de recursos atencionales dedicados a la ejecución de la tarea (Folstein & Van Petten, 2008). Estos resultados son consistentes con el déficit de atención y pérdida de concentración reportado por las pacientes con FM. Sin embargo, para establecer correlatos neurales sobre la *fibrofog*, se necesitan más estudios que evalúen la actividad eléctrica cerebral durante tareas de control cognitivo que supongan mayor dificultad o demanda de recursos atencionales/ejecutivos.

El objetivo principal de este estudio fue aclarar la base neural de la discognición empleando una tarea de control cognitivo en pacientes con FM. Para ello comparamos la actividad eléctrica cerebral registrada en pacientes con la registrada en controles sanas mientras realizaban la *Multi-Source Interference Task* (MSIT), una tarea que activa la red cognitiva/atencional. La MSIT fue diseñada originalmente para provocar un efecto robusto de interferencia en estudios de neuroimagen (Bush et al., 2003). Ha sido ampliamente utilizada para estudiar el control de la interferencia tanto en población sana como en numerosas condiciones clínicas (Bush et al., 2003, 2008, 2013; Bush & Shin, 2006; González-Villar et al., 2017; Huerta-Albarrán et al., 2015; Mao et al., 2014; Shehzad et al., 2012; Veldhuijzen et al., 2012). Estudios previos en individuos sanos de Resonancia Magnética funcional (fMRI; de sus siglas en inglés *Functional Magnetic Resonance Imaging*) han demostrado que la MSIT activa el CPFDL, la corteza dorsal media anterior, áreas premotoras y regiones parietales (Bush et al., 2003). Estas áreas corresponden a la red cingulada-fronto-parietal, que desempeña un papel fundamental en la atención y procesamiento cognitivo (Bush & Shin, 2006). En este estudio, comparamos los índices objetivos de rendimiento (aciertos y tiempos de reacción -TRs-) y los componentes N2 y P3 de los ERPs entre pacientes con FM y controles sanas. Además, con el fin de discriminar la presencia de alteraciones en el sistema nervioso central o en el sistema psicomotor durante el procesamiento de los estímulos, evaluamos si los índices neurales (N2 y P3) predicen el enlentecimiento psicomotor. Finalmente, examinamos la relación de los índices neurales con las quejas cognitivas subjetivas en las pacientes. Nuestra hipótesis es que las

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

pacientes mostrarán un peor rendimiento en la MSIT junto con menores amplitudes de N2 y P3. Además, esperamos que la amplitud de los índices neurales sea un predictor de la velocidad de las respuestas conductuales, así como esperamos observar una relación negativa entre las quejas cognitivas subjetivas y las amplitudes de N2 y P3.

5.2 MÉTODOS

5.2.1 Participantes

En este estudio participaron 19 pacientes con FM (edad ($\bar{x} \pm \sigma$): 43,58 ± 7,52) y 22 controles sanas (CS) (edad ($\bar{x} \pm \sigma$): 45,14 ± 7,26). Una participante con FM fue excluida por una ejecución inadecuada de la tarea. Los datos incluidos en este estudio forman parte de una investigación más amplia, por lo que las características de las pacientes y los resultados conductuales en el desempeño de la tarea están descritos en González-Villar et al. (2017). Los grupos fueron emparejados en función del sexo (todas mujeres), de la edad y del nivel educativo. Todas las pacientes con FM tenían un diagnóstico previo realizado por un médico de atención primaria o reumatólogo de acuerdo con los criterios diagnósticos del ACR (Wolfe et al., 1990), y no tenían ninguna otra enfermedad que pudiera explicar el dolor crónico generalizado. Además, todas las participantes con FM incluidas en el estudio informaron de problemas cognitivos moderados (a menudo presentes) o graves (constantemente presentes) evaluados con la puntuación de gravedad de los síntomas del *Fibromyalgia Survey Questionnaire* (Wolfe, Clauw, et al., 2011). Los criterios de exclusión para el grupo de FM fueron tener antecedentes de abuso de sustancias y/o padecer una enfermedad neurológica y/o psiquiátrica (excepto la depresión o la ansiedad, ya que estos dos trastornos muestran una alta comorbilidad con la FM (Aguglia et al., 2011)). Los mismos criterios de exclusión se aplicaron a los participantes del grupo control, que, además, no podían padecer dolor crónico.

Antes de iniciar el ensayo, todas las participantes fueron informadas sobre el experimento y firmaron un consentimiento informado. Además, se les indicó que no debían fumar ni consumir café, alcohol u otros fármacos no prescritos antes de la evaluación. El

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

consumo de tratamientos prescritos médicamente se mantuvo sin alteraciones. Todas las participantes eran diestras y tenían una visión normal o corregida. Para cubrir los gastos del viaje, cada participante recibió una compensación de 25 euros.

Este procedimiento experimental fue aprobado por el comité de ética de la investigación de la Universidad de Santiago de Compostela (código: 2013/582).

5.2.2 Diseño y procedimiento

En primer lugar, las participantes de ambos grupos cumplimentaron varios cuestionarios y escalas clínicas. Posteriormente, se realizó el registro EEG en una sala tranquila, poco iluminada, aislada de los sonidos externos, mientras las participantes estaban sentadas en un sillón cómodo.

5.2.3 Métodos de evaluación

Evaluación de los síntomas generales de la fibromialgia

Se utilizó la versión española del *Fibromyalgia Survey Questionnaire* (FSQ) (Carrillo-de-la-Peña et al., 2015). Esta escala fue publicada originalmente en 2011 (Wolfe, Clauw, et al., 2011) y se basa en los criterios diagnósticos propuestos por la ACR un año antes (Wolfe et al., 2010). El FSQ es una escala autoinformada compuesta por dos sub-escalas. En primer lugar, la Escala de Severidad de Síntomas (SSS; de sus siglas en inglés *Symptom Severity Scale*) evalúa tres síntomas clave en la FM: fatiga, problemas cognitivos (atención, concentración y memoria) y sueño no reparador; y otros síntomas como el dolor abdominal, la depresión y el dolor de cabeza. En segundo lugar, el Índice de Dolor Generalizado (WPI; de sus siglas en inglés *Widespread Pain Index*) indica el número de zonas corporales en las que el paciente experimenta dolor.

Además, se utilizaron Escalas Visual-Analógicas (VAS; de sus siglas en inglés *Visual Analogue Scales*), creadas *ad-hoc*, para evaluar el estado clínico de las participantes. Las VAS consisten en líneas horizontales de 10 cm de longitud cuyo extremo derecho indica el peor estado y el extremo izquierdo el mejor. Las participantes debían

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

indicar su estado durante el último mes en los siguientes síntomas: dolor, estado de salud general, estado de ánimo, interferencia de su salud en la realización de las actividades diarias, sueño no reparador y quejas cognitivas (relativas a la memoria, la atención y la concentración).

Evaluación de los síntomas cognitivos

Para evaluar los problemas de memoria, se utilizó la versión española del cuestionario de fallos de memoria de la vida cotidiana (MFE; de sus siglas en inglés *Memory Failures of Everyday*) (Lozoya Delgado et al., 2012; Sunderland et al., 1984). El MFE es un cuestionario de 30 ítems con respuestas tipo *Likert* (0: nunca o casi nunca, 1: rara vez; 2: a veces sí y a veces no, 3: a menudo, 4: siempre o casi siempre). Evalúa los problemas subjetivos de memoria y otras quejas cognitivas relacionadas con los procesos perceptivos, lingüísticos y práxicos.

Todos los cuestionarios utilizados para la evaluación se recogen en el Anexo VI de esta tesis doctoral.

5.2.4 Tarea MSIT

Durante la ejecución de la tarea, la participante debía fijar la vista en un punto presentado en una pantalla de 17 pulgadas situada 80 cm delante de ella y evitar mover los ojos y los músculos, así como parpadear lo mínimo posible. Los experimentadores explicaban las instrucciones de la MSIT de forma clara[22]. Para comprobar la comprensión de la tarea, se realizaba una prueba de 10 ensayos antes del registro. La tarea consistía en responder, en una caja de respuesta con la mano dominante, al número diferente de una serie de tres dígitos mostrados en la pantalla. Con el dedo índice (1), medio (2) o anular (3) debían responder a la identidad del número diferente y evitar responder a su posición (ver Figura 13).

[22] Las instrucciones de la MSIT se describen en el Anexo VII de esta tesis doctoral.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

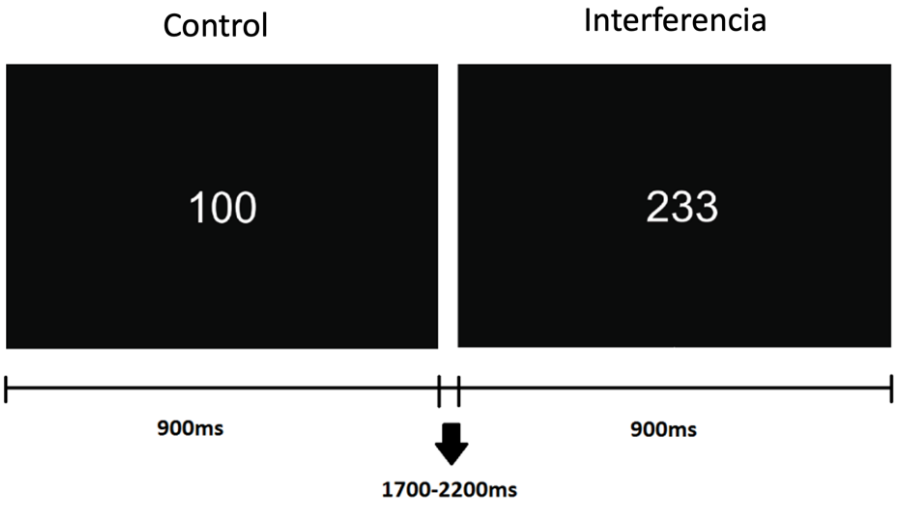


Figura 13. Esquema de la tarea *Multi-Source Interference Task* (MSIT).
Las participantes debían pulsar en la caja de respuesta la identidad del número diferente de una serie de 3 dígitos; debían responder con el dedo índice (si el número diferente era el 1), corazón (si era el 2) o anular (si era el 3). Durante los ensayos de la condición control, los estímulos distractores eran ceros (0) y el número objetivo se colocaba en una posición congruente con la posición del dedo en la caja de respuesta. En los ensayos de la condición de interferencia, los distractores eran números del 1 al 3 y el número objetivo nunca se colocaba en una posición congruente con la posición del dedo en la caja de respuesta. En el ejemplo de la izquierda, la respuesta correcta sería pulsar el botón "1" con el dedo índice; y en el de la derecha, la respuesta correcta sería pulsar la tecla "2" con el dedo corazón.

La MSIT tenía dos condiciones: control e interferencia. En la condición control, el estímulo presentado contenía el número diferente en una posición congruente con la posición del dedo de respuesta y estaba acompañado de ceros (e. g., "100", "020", "003"). En la condición de interferencia, la posición del número diferente era incongruente con la posición del dedo de respuesta y se acompañaba de dos números diferentes del 1 y al 3 (e. g., "221", "212", "331", "313", "112", "211", "332", "233", "131", "311", "232" y "322"). La proporción de ensayos control/interferencia fue del 50% para cada condición. El orden de presentación de los estímulos fue aleatorio,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

aunque no hubo más de tres estímulos consecutivos de la misma condición o con el mismo dedo de respuesta. La tarea estaba compuesta por 10 bloques de 40 estímulos (400 estímulos en total), con descansos al final de cada bloque y con un intervalo entre ensayo (ITI; de sus siglas en inglés *Inter-Trial Interval*) de 2600-3100 ms. Cada estímulo se presentaba durante 900 ms, con un intervalo entre estímulos (ISI; de sus siglas en inglés *Inter-Stimuli Interval*) que oscilaba aleatoriamente entre 1700 y 2200 ms. Las respuestas de las participantes se registraron en el intervalo de 150 a 2500 ms después del inicio de la presentación del estímulo. Para el diseño y presentación de la tarea utilizamos el programa PsychoPy (Peirce, 2009).

5.2.5 Registro y procesamiento del EEG

Para el registro EEG se colocaba un gorro de electrodos en la cabeza y se aplicaba pasta conductora en cada electrodo para conseguir una reducción de impedancias adecuada para el registro. Para ello utilizamos el sistema de registro *actiCHamp* (*Brain Products Inc.*), con un gorro con 62 electrodos colocados siguiendo el Sistema Internacional 10-20. El electrodo de referencia se colocó en la punta de la nariz y el de tierra en la posición Fpz. Además, para controlar los movimientos oculares verticales y horizontales, se colocaron cuatro electrodos de superficie adicionales 1 cm por encima y por debajo del ojo derecho y en el canto lateral de ambos ojos. Las impedancias de todos los electrodos se mantuvieron por debajo de 10 KΩ. El EEG se digitalizó a 500 Hz y se filtró usando un filtro de paso de banda de 0,1-100 Hz y un filtro Notch de 50 Hz.

Para el análisis de los datos del EEG utilizamos la herramienta EEGlab v.3.13 (Delorme & Makeig, 2004). El EEG registrado se re-referenció a una referencia media. Se extrajeron épocas a partir de los 800 ms antes de la presentación del estímulo hasta los 1800 ms después. Mediante inspección visual rechazamos manualmente los segmentos del EEG que presentaban artefactos. Filtramos digitalmente los datos utilizando un filtro de paso alto de 0,5 Hz y un filtro de paso bajo de 30 Hz. Además, a través de un algoritmo de análisis de componentes independientes (ICA) eliminamos los componentes asociados a la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

actividad ocular y muscular. En tres participantes, debido a los altos niveles de ruido, se eliminó un electrodo que posteriormente fue reconstruido utilizando interpolación *spherical-spline*. Para obtener los ERPs, promediamos las épocas que habían sido registradas cuando la respuesta fue correcta (separando los ensayos control y los ensayos interferencia), y se aplicó una corrección de línea base de -200 a 0 ms. Posteriormente, seleccionamos dos regiones de interés (ROIs; de sus siglas en inglés *Regions of Interest*) para medir los ERPs N2 y P3. Para cada participante, la amplitud de N2 se calculó como el voltaje medio presente entre los 250-320 ms desde la presentación del estímulo en los electrodos FC1, FCz, FC2 y Cz; mientras que la amplitud de P3 se calculó como el voltaje medio presente entre los 350 a 600 ms desde la presentación del estímulo en los electrodos P1, Pz, P2 y POz. Tanto las ventanas temporales como los electrodos fueron seleccionados por mostrar la mayor modulación de los componentes N2 y P3.

5.2.6 Análisis estadísticos

Comparamos los grupos FM y CS en relación a las variables sociodemográficas, sus puntuaciones en las diferentes escalas (SSS, WPI, VAS, MFE) y los resultados conductuales (aciertos y tiempos de reacción o TRs) en la tarea MSIT, utilizando pruebas t para muestras independientes. Además, se realizaron ANOVAs de medidas repetidas para las amplitudes de N2 y P3, con la Condición (control vs. interferencia) como factor intra-sujeto y el Grupo (FM vs. CS) como factor inter-sujeto. Cuando no se cumplió el supuesto de esfericidad, se utilizó la corrección de *Greenhouse-Geisser* para determinar los niveles de significación. Además, cuando el efecto de un factor era significativo, realizamos un análisis *post-hoc* de comparaciones múltiples (con la corrección de *Bonferroni-Holm*). Utilizando toda la muestra de participantes, para analizar en qué medida las amplitudes de N2 y P3 predecían los TR, realizamos una regresión lineal considerando por separado los ensayos control e interferencia. Se realizaron análisis del tamaño del efecto para evaluar la magnitud de los resultados

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

obtenidos: se calculó la d de Cohen[23] para las pruebas t, la eta parcial al cuadrado (*partial-eta-squared*; ηp^2)[24] para los análisis ANOVA y el f^2 de Cohen[25] para las regresiones lineales.

Utilizando solo los datos de las pacientes con FM, se calcularon las correlaciones de Pearson para evaluar la relación entre la amplitud de N2 y P3 y las quejas cognitivas (evaluadas a través de la puntuación del MFE y las VAS de memoria, atención y concentración). Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS v. 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.) y los niveles de significación se mantuvieron por debajo de 0,05.

5.3 RESULTADOS

5.3.1 Descripción de la muestra

Los datos demográficos y de comportamiento se publicaron previamente en un artículo anterior (González-Villar et al., 2017). No hubo diferencias entre los grupos en términos de edad o nivel educativo. Los resultados de la evaluación clínica mostraron diferencias significativas ($p< 0,001$) entre las pacientes con FM y las CS en todas las variables consideradas, siendo las pacientes las que presentaban las puntuaciones más altas (mayor severidad). Estas diferencias significativas mostraron una *d* de Cohen superior a 0,80 en todas las medidas clínicas, indicando un tamaño de efecto grande (ver Tabla 10).

[23] Se considera un tamaño de efecto grande si d>0,80; mediano si d>0,50; pequeño si d>0,20.
[24] Se considera un tamaño de efecto grande si ηp^2>0,14; mediano si ηp^2>0,06; pequeño si ηp^2>0,01.
[25] Se considera un tamaño de efecto grande si f^2>0,35; mediano si f^2>0,15; pequeño si f^2>0,02.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 10. Estadísticos descriptivos de las variables demográficas y de las escalas clínicas utilizadas, para las pacientes con fibromialgia (FM) y las controles sanas (CS).

Variable	FM (n=18) $\bar{x}$ (σ)	CS (n=22) $\bar{x}$ (σ)	t	p	d de Cohen
Edad	43,9 (7,6)	45,1 (7,2)	-0,5	0,61	-
Años de educación	10,4 (3,5)	11,3 (3,3)	-0,8	0,42	-
SSS	9,8 (2,3)	2,5(2,3)	10,0	0,00	3,17
WPI	14,0 (4,8)	1,7 (1,8)	10,2	0,00	3,39
VAS Dolor	7,7 (2,0)	1,4 (1,6)	11,0	<0,001	3,47
VAS Estado de salud	7,6 (2,3)	2,3 (2,7)	6,7	<0,001	2,11
VAS Estado de ánimo	7,4 (2,9)	2,9 (2,3)	5,4	<0,001	1,71
VAS Afectación funcional	8,2 (2,4)	0,1 (0,3)	15,4	<0,001	4,73
VAS Sueño no reparador	8,6 (2,1)	2,1 (2,4)	8,4	<0,001	2,88
VAS Atención	6,9 (1,7)	2,2 (2,0)	7,9	<0,001	2,53
VAS Memoria	8,0 (1,8)	2,6 (2,1)	8,5	<0,001	2,76
VAS Concentración	7,6 (1,9)	2,5 (2,4)	7,3	<0,001	2,35
MFE	73,2 (22,5)	20,6(13,9)	8,9	<0,001	2,81

SSS: *Symptom Severity Scale*; WPI: *Widespread Pain Index*; VAS: escala visual analógica; MFE: cuestionario de fallos de memoria de la vida cotidiana.

5.3.2 Rendimiento y actividad neural durante la MSIT

En cuanto al rendimiento conductual de la MSIT, aunque no hubo diferencias entre los grupos en relación a la proporción de respuestas correctas, las pacientes con FM mostraron TRs significativamente más largos que las CS, con un tamaño de efecto grande en ambas condiciones (control e interferencia) (ver Tabla 11).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 11. Medias, desviaciones típicas y pruebas t de los datos conductuales: aciertos (en porcentaje) y Tiempos de Reacción (TRs; en milisegundos) para los ensayos control e interferencia de la Multi-Source Interference Task (MSIT) en las pacientes con fibromialgia (FM) y las controles sanas (CS).

	Variable	FM (n=18) $\bar{x}$ (σ)	CS (n=22) $\bar{x}$ (σ)	t	p	d de Cohen
Aciertos	Control	97,40 (3,37)	99,05 (1,83)	-1,85	0,07	-
	Interferencia	87,19 (16,30)	91,59 (6,91)	-1,14	0,25	-
TRs	Control	809,34 (149,12)	681,92 (122,92)	2,96	<0,01	0,93
	Interferencia	1116,45 (206,34)	946,40 (144,08)	3,06	<0,01	0,96

Para la amplitud de N2, el ANOVA de medidas repetidas reveló efectos significativos de Grupo ($F_{(1,38)}$= 4,34; p= 0,04) y Condición ($F_{(1,38)}$ = 6,23; p= 0,02); con un tamaño de efecto mediano (ηp^2=0,10) y grande (ηp^2=0,14), respectivamente. La amplitud de este componente fue menor en las pacientes con FM y mayor en la condición de control. La interacción Grupo*Condición no fue significativa ($F_{(1,38)}$= 0,50 p= 0,48).

Para la amplitud de P3, el ANOVA de medidas repetidas mostró efectos significativos de Condición ($F_{(1,38)}$= 29,64; p< 0,001) y de interacción Grupo*Condición ($F_{(1,38)}$ = 7,21; p= 0,01), ambos con tamaños de efecto grandes (ηp^2=0,44 y ηp^2=0,16, respectivamente). Las comparaciones *post-hoc* mostraron amplitudes de P3 significativamente mayores ante los ensayos control en el grupo de CS (p< 0,001), mientras que en las pacientes la diferencia entre condiciones no fue significativa (p= 0,071) (ver Tabla 12 y Figura 14).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 12. Medias y desviaciones típicas (en paréntesis) de las amplitudes medias (en μV) de los componentes N2 y P3 para sendos grupos, pacientes con fibromialgia (FM) y controles sanas (CS).

	FM		CS	
Condición MSIT	**Control** $\bar{x}$ **(σ)**	**Interferencia** $\bar{x}$ **(σ)**	**Control** $\bar{x}$ **(σ)**	**Interferencia** $\bar{x}$ **(σ)**
Amplitudes medias de N2	-0,07 (4,03)	0,28 (4,29)	-2,83 (3,85)	-2,21 (3,92)
Amplitudes medias de P3	1,71 (5,53)	0,59 (6,58)	3,87 (5,57)	0,57 (5,66)

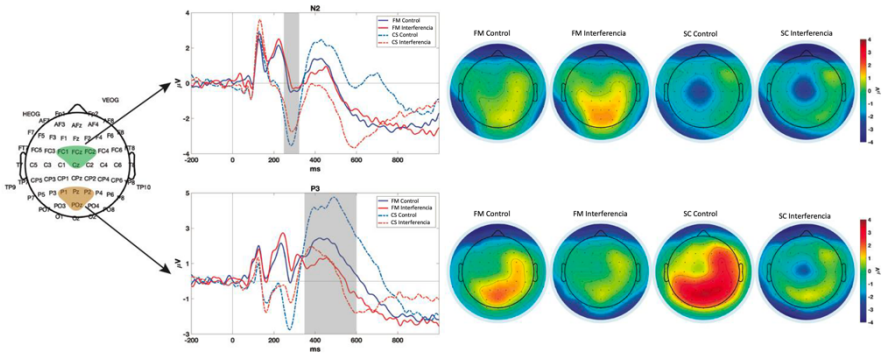


Figura 14. Actividad electrofisiológica durante la MSIT en las pacientes con fibromialgia en comparación con las controles sanas.
Izquierda. ROIs utilizadas para medir N2 (electrodos FC1, FCz, FC2 y Cz) y P3 (en los electrodos P1, Pz, P2 y POz). **Centro.** ERPs obtenidos para los grupos de Fibromialgia (FM; línea continua) y Controles Sanas (CS; línea discontinua) en ensayos control (azul) e interferencia (rojo) de la MSIT. Las áreas sombreadas muestran las ventanas temporales utilizadas para medir la amplitud media de los ERPs. **Derecha.** Distribuciones de los componentes N2 y P3 en el cuero cabelludo para ambos grupos y condiciones. ROIs: Regiones de interés. ERPs: potenciales relacionados con eventos.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Para analizar la relación entre las amplitudes de los ERPs y los TRs realizamos un análisis de regresión lineal utilizando los datos de toda la muestra (pacientes con FM y controles sanas). Los resultados mostraron que la amplitud de N2 y P3 en las condiciones de control e interferencia predecían significativamente los TRs de las participantes (ver Tabla 13). El análisis del tamaño del efecto mostró un efecto grande en la condición de control (f^2= 0,57), mientras que para la condición de interferencia mostró un efecto medio (f^2= 0,16).

Tabla 13. Resultados de la regresión lineal (coeficiente beta estandarizado; ß) siendo los Tiempos de Reacción (TRs) la variable dependiente y la amplitud de N2 y P3 en ambas condiciones de la tarea (control e interferencia) las variables independientes.

	TRs condición control ß(p)	TRs condición interferencia ß(p)
Amplitud de N2	0,463 (0,001)	0,481 (0,010)
Amplitud de P3	-0,570 (<0,001)	-0,415 (0,025)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.3.3 Relación entre los correlatos neurales y las quejas cognitivas

En las pacientes con FM, la amplitud de N2 correlacionó significativamente con las quejas de atención, memoria y concentración (evaluadas mediante VAS); concretamente, las menores amplitudes de N2 se asociaron con una mayor percepción de disfunción cognitiva (ver Tabla 14). Las correlaciones con la puntuación total del cuestionario MFE no fueron significativas con los índices neurales. La amplitud de P3 tampoco mostró correlaciones significativas con ninguna variable.

Tabla 14. Resultados de los análisis de correlación de Pearson entre la amplitud de los componentes (N2 y P3) durante las condiciones de control e interferencia de la MSIT y las quejas cognitivas (evaluadas a través de Escalas Visual-Analógicas (VAS) y del cuestionario de Fallos de Memoria de la Vida Cotidiana (MFE).

	VAS Atención r (p)	VAS Memoria r (p)	VAS Concentración r (p)	MFE r (p)
Amplitud de N2 control	0,620 (0,006)	0,613 (0,007)	0,744 (<0,001)	0,361 (0,141)
Amplitud de N2 interferencia	0,541 (0,021)	0,566 (0,014)	0,696 (0,001)	0,298 (0,230)
Amplitud de P3 control	0,147 (0,560)	-0,091 (0,718)	0,093 (0,714)	-0,210 (0,402)
Amplitud de P3 interferencia	0,188 (0,454)	0,015 (0,954)	0,224 (0,371)	-0,109 (0,667)

Nota: Estos análisis se hicieron solamente con los datos de las pacientes con FM.

5.4 DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue comprender los mecanismos neurales implicados en la disfunción cognitiva que sufren las pacientes con fibromialgia (FM). Para ello, registramos el EEG en pacientes con FM y en controles sanas (CS) mientras realizaban la *Multi-Source Interference Task* (MSIT), una tarea diseñada para explorar los procesos relacionados con el control cognitivo y el procesamiento de la interferencia. Examinamos la ejecución de la tarea (aciertos y tiempos de reacción), los componentes N2 frontal y P3 parietal de los ERPs y correlacionamos los índices neurales con las quejas cognitivas subjetivas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Los índices conductuales no mostraron diferencias entre los grupos en la precisión de las respuestas (número de aciertos), pero sí encontramos tiempos de reacción más largos en las pacientes con FM en ambas condiciones (control e interferencia). Esta demora podría favorecer al número de aciertos- mayor tiempo de procesamiento lleva a más respuestas correctas- y ser un indicador de déficit cognitivo. En línea con nuestros hallazgos, Veldhuijzen et al. han informado de que las pacientes con FM presentan tiempos de reacción más lentos en la ejecución de la MSIT, sin diferencias en el número de aciertos frente a las controles sanas (Veldhuijzen et al., 2012).

A nivel de actividad neural, hemos encontrado una disminución de la amplitud de N2 en las pacientes con FM en comparación con las controles sanas, datos que confirman nuestra hipótesis de partida. El componente N2 se ha interpretado como un correlato neural de la detección y monitorización del conflicto, necesario para la actualización de las respuestas programadas y la inhibición exitosa (Huster et al., 2013). Así, las menores amplitudes de N2 encontradas en las pacientes pueden indicar una menor implicación de recursos neurales en el procesamiento de los estímulos de la tarea. Este hallazgo es congruente con investigaciones anteriores sobre la actividad cerebral espontánea y los análisis de tiempo-frecuencia de la actividad neural en pacientes con FM. Varios estudios de EEG han mostrado patrones alterados de actividad cerebral espontánea en FM, como una mayor conectividad entre la red neuronal por defecto y otras estructuras corticales (González-Villar et al., 2020), lo que sugiere que mecanismos endógenos *top-down* pueden estar limitando el procesamiento de los estímulos entrantes (Čeko et al., 2015; Ichesco et al., 2014). Además, mediante análisis tiempo-frecuencia, se ha observado una menor actividad *theta* en las pacientes frente a las controles durante la realización de la MSIT (González-Villar et al., 2017). Dado que la banda de frecuencias *theta* se ha relacionado con el componente N2 y también se considera un indicador de la monitorización del conflicto y de la competencia de respuestas (Müller & Anokhin, 2012), estos resultados son congruentes con nuestros hallazgos, por lo que otorgan mayor solidez a las conclusiones. La onda N2 tiene una distribución fronto-central en el cuero cabelludo y su base neural se ha localizado en

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

la porción dorsal del córtex cingulado anterior (CCA), una estructura cerebral implicada en la monitorización de la coactivación concurrente y competitiva de respuestas o representaciones de estímulos (Botvinick et al., 2004; Van veen & Carter, 2002). De manera congruente con nuestros hallazgos, un estudio previo de neuroimagen informó de una menor activación del CCA en pacientes con dolor crónico mientras realizaban la MSIT, lo que sugiere que esta región desempeña un papel importante en la disfunción cognitiva de estas pacientes (Mao et al., 2014).

Sin embargo, en contraposición a nuestras expectativas y a los hallazgos previos que utilizaron la tarea *oddball* (Alanoğlu et al., 2005; Ozgocmen, 2003; Yoldas et al., 2003), no pudimos confirmar una reducción de la amplitud de la onda P3 en las pacientes con FM. No obstante, en nuestro estudio, utilizando una tarea específica para la evaluación del control cognitivo, observamos diferentes patrones de actividad eléctrica cerebral en función de la condición de la tarea: las controles sanas mostraron una mayor amplitud de P3 en los ensayos control frente a los de interferencia, mientras que en las pacientes las condiciones de la MSIT no modularon este componente. Las amplitudes P3 menores ante la condición de interferencia pueden explicarse por la mayor dificultad del estímulo. Dado que el componente temporoparietal P3 se ha considerado un índice del procesamiento atencional del estímulo objetivo de la tarea o *target* (Polich, 2007), nuestros resultados sugieren que las pacientes con FM no están utilizando las estrategias adecuadas para resolver la tarea, asignando una cantidad de recursos atencionales similar al procesamiento de los estímulos en ambas condiciones (control e interferencia).

En conjunto, la disminución de la amplitud de N2 frontal y la falta de diferencias en la amplitud de P3 entre condiciones, sugieren que las pacientes con FM pueden tener dificultades para modular la atención en función con las demandas de la tarea. Este patrón de actividad neural podría explicar los tiempos de reacción más largos de las pacientes durante la MSIT. En esta línea, las amplitudes de N2 y P3 menores predijeron con éxito tiempos de reacción más largos, por lo que

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

confirmamos que este enlentecimiento no se debe a un retraso psicomotor, sino a un déficit en el procesamiento del estímulo.

Dado que existe un debate sobre la naturaleza de las quejas cognitivas de las pacientes con dolor crónico y sobre si son desproporcionadas u objetivas (Gelonch et al., 2017; Gervais et al., 2001; Grace et al., 1999; Suhr, 2003; Walitt et al., 2016), en este estudio analizamos la relación de la actividad cerebral registrada durante la MSIT con los síntomas cognitivos comunicados por las pacientes. Con el objetivo de obtener una medida más precisa de estos síntomas, se utilizaron tanto escalas visual-analógicas (VAS) como el cuestionario de fallos de memoria de la vida cotidiana (MFE). Teniendo en cuenta el perfil cognitivo de las pacientes incluidas en el estudio, nuestras evaluaciones confirmaron la presencia de una disfunción de moderada a grave en atención, memoria y concentración en el grupo de pacientes con FM. De acuerdo con nuestra hipótesis, en estas pacientes, encontramos correlaciones significativas entre la amplitud de N2 y las quejas: las amplitudes menores indicaron una mayor disfunción cognitiva. Estos resultados sugieren una relación entre una escasa implicación de recursos neurales en la tarea (es decir, una menor monitorización de los estímulos) y una mayor impresión subjetiva de déficits cognitivos. En línea con nuestros hallazgos, Walitt et al. encontraron una relación entre las quejas subjetivas de las pacientes con FM y una disminución de la respuesta BOLD (en la circunvolución supramarginal/el córtex somatosensorial primario, la ínsula posterior, el córtex temporal inferior izquierda, el córtex parietal inferior izquierda y el córtex occipital bilateral) durante la ejecución de una tarea de memoria de trabajo (*n-back*) (Walitt et al., 2016). Además, otros estudios también han hallado correlaciones entre las quejas autoinformadas y los índices objetivos de rendimiento de la capacidad cognitiva (Landrø et al., 2013; Leavitt & Katz, 2006; Park et al., 2001; Tesio et al., 2015; Verdejo-Garcia et al., 2009).

En general, los hallazgos de nuestro estudio pueden interpretarse siguiendo la hipótesis propuesta por Eccleston et al. según la cual el procesamiento nociceptivo y los procesos cognitivos como la atención, la inhibición o el control cognitivo dependen de redes superpuestas (Eccleston, 1994; Eccleston & Crombez, 1999; Landrø et al., 2013; Tesio et al., 2015). Se sabe que tanto los estímulos dolorosos como las

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

tareas cognitivas (*n-back*, MSIT, *go/no-go*, etc.) activan regiones del córtex prefrontal y de los lóbulos parietales superiores, así como el CCA, el córtex cingulado medio, el área motora suplementaria y el córtex insular anterior (Schmidt-Wilcke et al., 2014). En los pacientes con dolor crónico, el procesamiento constante del dolor puede mermar los recursos neuronales necesarios para realizar tareas que requieren una alta carga atencional, afectando así al procesamiento cognitivo (Eccleston & Crombez, 1999; Glass et al., 2011; Schmidt-Wilcke et al., 2014; Seo et al., 2012). No obstante, existe cierta controversia sobre esta idea, ya que las interacciones entre dolor y cognición no están claramente definidas. En este sentido, algunos investigadores han observado un peor rendimiento de las pacientes con FM en las pruebas neuropsicológicas de atención y memoria (Dick et al., 2002, 2008; Gelonch et al., 2016; Glass & Park, 2001; Landrø et al., 2013; Ojeda et al., 2017; Park et al., 2001; Tesio et al., 2015) y en tareas de control cognitivo (Berryman et al., 2013; Cherry et al., 2009; Gelonch et al., 2016; Verdejo-Garcia et al., 2009); mientras que otros no (Glass et al., 2011; Suhr, 2003; Walitt et al., 2016). Estas inconsistencias de la literatura pueden explicarse por las diferencias en las muestras estudiadas, por la naturaleza de las pruebas utilizadas para evaluar las capacidades cognitivas, y por el nivel de demanda de dichas tareas. Teniendo esto en cuenta, sugerimos que las tareas simples pueden no ser lo suficientemente sensibles como para poner de manifiesto la discognición de las pacientes.

Concluyendo, observamos diferencias significativas entre las pacientes con FM y las controles sanas en los índices de actividad eléctrica cerebral obtenidos durante la ejecución de la MSIT y una asociación de estos índices con el rendimiento conductual de la tarea y con las quejas subjetivas. Encontramos menor amplitud de N2 en las pacientes, que correlacionó con su disfunción cognitiva subjetiva. Además, los datos sobre el componente P3 sugieren que las pacientes pueden tener dificultades para modular los recursos atencionales necesarios para realizar actividades con distintas cargas cognitivas. En conjunto, los resultados de la amplitud de N2 y P3 nos permiten comprender mejor la disfunción cognitiva en FM: una mala monitorización de los estímulos puede conducir a una menor flexibilidad cognitiva y a un peor

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

rendimiento en tareas que requieren control cognitivo. Por lo tanto, nuestros datos aportan evidencia favorable a la hipótesis sobre el solapamiento de las redes implicadas en el dolor y en la función ejecutiva, ayudando así a explicar por qué los problemas cognitivos son concomitantes en las patologías de dolor crónico. Por último, estos hallazgos pueden ayudar al diagnóstico y tratamiento de estas pacientes: el uso de biomarcadores de actividad eléctrica cerebral podría contribuir a caracterizar su discognición y establecer perfiles para diseñar estrategias de tratamiento más individualizadas.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6 ESTUDIO 4

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ESTUDIO 4

Efectos de la estimulación eléctrica transcraneal por corriente continua (tDCS) sobre el rendimiento y la actividad eléctrica cerebral asociados a una tarea de control cognitivo en pacientes con fibromialgia.

6.1 INTRODUCCIÓN

Como se ha indicado previamente, la *fibrofog* es uno de los principales síntomas de la FM. Supone un déficit cognitivo principalmente en facetas como la memoria, la atención y el control inhibitorio, junto con alteraciones en la actividad neural (Glass et al., 2011; Seo et al., 2012; Samartin-Veiga et al., 2019). Dada su complejidad y multifactorialidad, es escaso el conocimiento sobre el abordaje terapéutico de esta disfunción cognitiva. En primer lugar, teniendo en cuenta los beneficios del ejercicio físico en otras patologías (Etnier et al., 2019; Oertel-Knöchel et al., 2014), se ha sugerido que esta terapia también podría mejorar el rendimiento cognitivo en pacientes con FM. Sin embargo, los resultados actuales no son concluyentes: algunos autores han reportado una relación entre un mejor rendimiento en las capacidades físicas y un mejor funcionamiento cognitivo (Cherry et al., 2009, 2012), mientras que otros no encuentran esta relación (Etnier et al., 2009). En segundo lugar, otro de los enfoques terapéuticos más utilizado para el manejo de la discognición es la terapia farmacológica, orientada a modificar los mecanismos del SNC disfuncionales. Concretamente, se han recomendado los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina para el tratamiento del dolor y de los síntomas neuropsicológicos (Fitzcharles et al., 2013; Stahl, 2009). Sin embargo, estos tratamientos tampoco llegan a alcanzar los niveles de eficacia deseados.

Una de las alternativas terapéuticas a tener en cuenta son las terapias de neuromodulación, ya que pueden alterar la actividad eléctrica cerebral de manera no invasiva y con efectos secundarios reducidos. Concretamente, la estimulación transcraneal por corriente continua (tDCS) es una de las técnicas más usadas para mejorar el rendimiento

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

cognitivo. La mayor parte de los estudios realizan la estimulación sobre el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL), puesto que es un área cortical que juega un papel principal durante las tareas cognitivas (Andrews et al., 2011; Brunoni & Vanderhasselt, 2014; Fregni et al., 2005; Silva et al., 2017). Sin embargo, el verdadero potencial de la tDCS para la mejora del rendimiento cognitivo es incierto (Dedoncker et al, 2016). En esta línea, varios estudios en población sana afirman que la tDCS es capaz de mejorar el rendimiento de la memoria de trabajo (Fregni, Gimenes, et al., 2006; Hoy et al., 2013), mientras que otros autores indican que los efectos de la tDCS en la cognición son pequeños (Hill et al., 2016); están limitados a los tiempos de reacción y no a la precisión de la respuesta (Brunoni & Vanderhasselt, 2014; Dedoncker et al., 2016); están reservados para una pequeña proporción de respondedores (Luque-Casado et al., 2020); o son inexistentes (Dumont et al., 2018; Horvath et al., 2015; Medina & Cason, 2017). Además, varios estudios realizados también en la población general encontraron una mejora del control cognitivo tras la tDCS, evaluado a través de la adaptación al conflicto (Gbadeyan et al., 2016), de la flexibilidad cognitiva y del control inhibitorio (Mansouri et al., 2016), de la velocidad de procesamiento (Plewnia et al., 2015) y del control cognitivo emocional (Vanderhasselt et al., 2013).

Dado que los beneficios cognitivos de la tDCS pueden diferir entre personas sanas y personas con alguna disfunción en el SNC (Burgmer, Pogatzkizahn, et al., 2009), la tDCS ha sido utilizada para aliviar los síntomas neuropsicológicos en poblaciones clínicas. En pacientes con Parkinson se ha encontrado que la tDCS mejora la memoria (Boggio et al., 2006); en pacientes con Alzheimer mejora la memoria de reconocimiento (Ferrucci et al., 2008); y en pacientes con cáncer con dificultades cognitivas inducidas por la quimioterapia produce mejoras mnémicas y en la función ejecutiva (Knotkova et al., 2014). En pacientes con FM es escaso el conocimiento que tenemos sobre el efecto de la tDCS en la cognición. La literatura actual se ha centrado principalmente en el efecto de la tDCS anódica sobre el CPFDL izquierdo en combinación con el entrenamiento cognitivo. Concretamente, se ha encontrado que su combinación con entrenamiento en memoria mejora la memoria de trabajo y la fluidez

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

verbal (Santos et al., 2018), mientras que su combinación con una tarea de control inhibitorio mejora el rendimiento de las redes atencionales y aumenta el umbral del dolor (Silva et al., 2017). Además, en menor medida, se ha evaluado el efecto de la tDCS sobre otras dianas corticales implicadas en la percepción del dolor, puesto que la FM es una condición de dolor crónico y se ha sugerido que puede existir un solapamiento de la red de procesamiento nociceptivo con las redes de procesamiento cognitivo de alto orden (Eccleston, 1994; Moore et al., 2012). En esta línea, Fregni et al., evaluaron el efecto de la tDCS sobre el córtex motor primario (M1) en la sintomatología cognitiva, encontrando solamente una mejora en la velocidad de respuesta, pero no en otros aspectos neurocognitivos (Fregni, Gimenes, et al., 2006). De manera complementaria, hay autores que sugieren que la tDCS de alta definición (HD-tDCS) tiene potencial para modular regiones específicas del encéfalo (Gbadeyan et al., 2016), por lo que sería interesante estudiar el efecto de la tDCS en la cognición sobre áreas de procesamiento nociceptivo más profundas como el córtex opérculo-insular (COI).

Sabemos que la tDCS modula la actividad neuronal, modificando el potencial de membrana de las neuronas piramidales cercanas al electrodo de estimulación (Moreno-Duarte et al., 2014). El empleo de medidas electrofisiológicas en ensayos con tDCS puede aportar información sobre cómo se produce esta modulación. Concretamente, el electroencefalograma (EEG) se ha utilizado como herramienta para monitorizar la respuesta al tratamiento, encontrándose evidencia sobre la modulación de los ritmos cerebrales durante y después de la tDCS (Roy et al., 2014; Spitoni et al., 2013), así como un aumento del componente P300 de los potenciales relacionados con eventos (ERPs) durante las tareas cognitivas *n-back* y *oddball* tras la tDCS (Mendes et al., 2021). Sin embargo, en FM, el conocimiento sobre los efectos de la tDCS en la actividad neural es escaso y se ha centrado exclusivamente en la actividad cerebral en reposo (de Melo et al., 2020).

En respuesta a las lagunas comentadas, y en congruencia con el Estudio 3 de esta tesis doctoral (Donde encontramos una alteración en índices neurales de procesamiento durante una tarea de control cognitivo en pacientes con FM), el objetivo principal del presente estudio fue evaluar

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

el efecto de la tDCS aplicada en diferentes dianas corticales en comparación con un grupo placebo sobre el rendimiento y actividad neural asociados a una tarea de control cognitivo. Para ello, realizamos quince sesiones de 20 minutos de tDCS sobre el CPFDL, M1 o COI, en una muestra de 130 pacientes con FM. Antes y después del tratamiento, se registró la actividad eléctrica cerebral durante la ejecución de la tarea de control cognitivo *Multi-Source Interference Task* (MSIT). Para evaluar el posible efecto de la tDCS analizamos variables conductuales (tiempos de reacción y aciertos) y varios índices electrofisiológicos (amplitud y latencia de los componentes N2 y P3; amplitud, latencia y media del *Global Field Power* o -GFP-). El índice N2 se ha relacionado con la monitorización y detección del conflicto, la actualización de respuestas programadas y la inhibición exitosa de las mismas (Huster et al., 2013). P3 es una onda representativa del procesamiento de los estímulos *target* (objetivo) de la tarea, por lo que es un indicador de la carga atencional (Polich, 2007). Ambos índices fueron seleccionados por congruencia con el Estudio 3, donde encontramos en FM menores amplitudes de N2 y ausencia de modulación en la amplitud de P3 en función de la dificultad de la tarea (i.e., ensayos control e incongruentes; para más detalle ver Estudio 3). De manera complementaria, en este estudio hemos añadido el análisis del GFP, un índice más robusto (i.e., menos sensible al ruido en el registro) que puede aportar información adicional. Nuestra hipótesis principal es que encontraremos una mejoría del rendimiento cognitivo y cambios en la actividad eléctrica cerebral después de la tDCS activa y no tras la tDCS placebo, principalmente cuando la diana cortical es el CPFDL.

6.2 MÉTODOS

6.2.1 Participantes

En nuestro estudio participaron 130 mujeres con diagnóstico de FM que formaban parte de un estudio más amplio (describimos el reclutamiento y los criterios de inclusión/exclusión en el apartado *3.2. Métodos* del Estudio 1 de esta tesis doctoral). Para la realización de este estudio las pacientes debían tener una visión normal o corregida.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Además, se les aconsejó que no fumaran ni consumieran café, alcohol u otros medicamentos no prescritos antes de las evaluaciones.

6.2.2 Diseño y procedimiento

El diseño y procedimiento del estudio se recoge en el apartado *3.2. Métodos* del Estudio 1.

Antes y después de las quince sesiones de tDCS, realizamos un registro de EEG durante la ejecución de una tarea de control cognitivo (MSIT) evaluando la ejecución de la tarea y la actividad cerebral asociada a la misma (ver Figura 15).

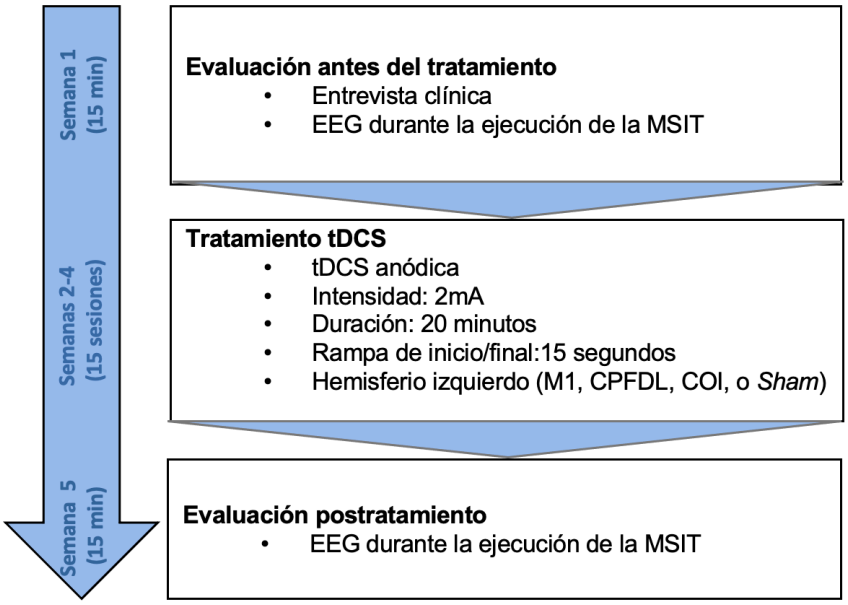


Figura 15. Esquema del diseño experimental Estudio 4.
El ensayo clínico constaba de una evaluación inicial, con una pequeña entrevista y un registro EEG durante la MSIT (*Multi-Source Interceference Task*), el tratamiento con tDCS y una evaluación postratamiento que consistía en un registro EEG durante la ejecución de la misma tarea cognitiva. CPFDL: Estimulación activa del córtex prefrontal dorsolateral; M1: Estimulación activa del córtex motor primario; COI: estimulación activa del córtex opérculo-insular; Sham: estimulación simulada; EEG: Electroencefalograma.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6.2.3 Métodos de evaluación

Las evaluaciones pre- y postratamiento se realizaron en el laboratorio de neuromodulación de la Universidad de Santiago de Compostela y en los centros hospitalarios que participaron en el ensayo clínico (para más detalle ver el apartado *3.2 Método* del Estudio 1).

Antes del registro de la actividad eléctrica cerebral, se realizó una entrevista semiestructurada, para determinar la edad, el nivel educativo y la dominancia manual (derecha/izquierda) de las pacientes. Posteriormente, los registros EEG se realizaron en habitaciones individuales, con luz tenue y lo más aisladas posible de los sonidos externos.

6.2.4 Tarea MSIT

En un primer lugar, la investigadora explicó las instrucciones de la tarea y comprobó la comprensión de ésta mientras la participante realizaba 10 ensayos de prueba. En la pantalla de un ordenador portátil (de 18") se presentaban series de tres dígitos. La tarea consistía en responder con la mano dominante en el teclado del ordenador (con el dedo índice -tecla "1"-, el dedo corazón -tecla "2"-, o el dedo anular -tecla "3"-) a la identidad del número diferente de cada serie, evitando responder a su posición (para más detalles sobre la descripción de la tarea MSIT ver el apartado de *3.2 Métodos* del Estudio 3 y *Anexo VI*).

En total, durante la tarea se presentaron 6 bloques de 40 estímulos, i.e., cada participante debía responder a un total de 240 estímulos. El tiempo de presentación de cada estímulo fue de 900 ms y el intervalo entre estímulos fluctuaba aleatoriamente entre 1700 y 2200 ms. Se registraron las respuestas realizadas entre los 150 ms tras la presentación del estímulo y el inicio de la presentación del siguiente estímulo. La tarea se diseñó y presentó utilizando el programa PsychoPy (Peirce, 2009).

6.2.5 Registro y procesamiento del EEG

Cada participante se sentó en una silla cómoda, se le colocó un gorro de neopreno con electrodos para el registro del EEG y se aplicó pasta conductora en cada electrodo para reducir las impedancias hasta

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

los niveles deseados. Para ello, se utilizó el dispositivo StarStim 8 (Neuroelectrics® Barcelona, España). Este dispositivo es un sistema híbrido que permite tanto estimulación tDCS como el registro EEG. Dadas sus características físicas (tamaño, autonomía y resistencia), el StarStim 8 permite realizar de manera simple la estimulación tDCS y la adquisición de índices electrofisiológicos de manera ambulatoria.

En nuestro protocolo hemos utilizado siete canales de registro conectados a electrodos redondos de Ag/AgCl (diámetro 3,14 cm^2) (Pistim, Neuroelectrics® Barcelona, España) situados en F3, Fz, F4, C3, Cz, C4 y Pz (siguiendo el Sistema Internacional 10/20). Se conectaron dos canales más a una pinza de registro situada en el lóbulo de la oreja izquierda: el CMS (de sus siglas en inglés *Common Mode Sense*) y el DLR (de sus siglas en inglés *Driven Right Leg*). El CMS funcionó como la referencia del registro EEG y el DRL como electrodo de tierra. Para el registro de los datos, se utilizó el software asociado NIC (V1.4.12) de Neuroelectrics (Neuroelectrics®, Barcelona, España), que, conectado vía Bluetooth al *StarStim* 8, permite la adquisición inalámbrica de datos con una frecuencia de muestreo de 500 Hz y con un filtro de paso de banda de 0-125 Hz. Las impedancias de los electrodos se mantuvieron por debajo de 10 KΩ.

Los datos del EEG se analizaron *off-line* utilizando el programa EEGlab v.3.13 (Delorme & Makeig, 2004). Se extrajeron épocas desde 1000 ms antes del estímulo hasta 1998 ms después del estímulo. Los segmentos de EEG con artefactos se rechazaron manualmente tras una inspección visual. Posteriormente, los datos se filtraron digitalmente utilizando un filtro de paso alto de 0,5 Hz y un filtro de paso bajo de 30 Hz. Utilizando un análisis de componentes independientes (ICA; de sus siglas en inglés *Independent Component Analysis*) se eliminaron los componentes asociados a la actividad ocular y muscular. Para obtener los ERPs, se promediaron las épocas con respuesta correcta por separado para los ensayos control e interferencia, y se aplicó una corrección de la línea de base de -200 a 0 ms. Para cada participante, se obtuvo la amplitud del componente N2, como el pico de voltaje mínimo entre 250-400 ms en el electrodo Fz; mientras que la amplitud de P3 se calculó como el voltaje máximo entre 300-700 ms en el electrodo Pz. Estas ventanas temporales y electrodos fueron seleccionados por

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

mostrar la mayor modulación de los componentes N2 y P3[26]. Teniendo en cuenta el escaso número de electrodos utilizados, calculamos el GFP dado que es una medida robusta ante el ruido. El GFP se define como una medida de la potencia global de los campos de potencial eléctrico del cuero cabelludo; concretamente se calcula como la media de la raíz de todas las diferencias de potencial al cuadrado entre todos los electrodos (i.e., corresponde a la desviación estándar de los voltajes medidos en cada muestra temporal) (Lehmann & Skrandies, 1980; Michel, 2009). En nuestro estudio, calculamos el pico y la latencia del GFP en la ventana temporal 300-1000 ms; y la media del GFP en la ventana temporal 400-600 ms.

6.2.6 Tratamiento con tDCS

Para la descripción del procedimiento de la tDCS y del protocolo de doble ciego ver el apartado Métodos del Estudio 1.

6.2.7 Análisis estadísticos

Para comprobar que los grupos eran comparables antes de iniciar la tDCS, realizamos un análisis Chi-cuadrado en la variable nivel de estudios y ANOVAs de un factor en la variable edad, en las variables conductuales obtenidas en la MSIT (porcentaje de aciertos y tiempo de reacción; TRs) y en los índices obtenidos a partir del EEG (amplitud de N2, amplitud de P3, amplitud del GFP, latencia del GFP y media del GFP), registradas en la evaluación pretratamiento.

Para determinar el efecto del tratamiento, se calcularon ANOVAs de medidas repetidas para cada variable resultado con dos factores intra-sujeto: Tiempo (pre- y postratamiento) y Condición (control e interferencia); y con un factor inter-sujeto: Grupo (CPFDL, M1, COI y *Sham*). Además, realizamos análisis *post-hoc* (con la corrección de

[26] Las ventanas temporales de los ERPs N2 y P3 fueron seleccionadas *ad hoc* tanto en el Estudio 3 como en el 4. Las diferencias entre las ventanas temporales seleccionadas en ambos estudios se pueden deber al equipo de registro o al método de recolección de los datos (en el Estudio 3 se hacen a través de la conexión por cable mientras que en el Estudio 4 se realizan mediante la conexión *bluetooth* que deriva los datos a un servidor local).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Bonferroni-Holm para comparaciones múltiples) si el efecto o la interacción eran significativos, y calculamos el tamaño del efecto de los resultados a través del índice eta parcial al cuadrado (*partial-eta-squared*; ηp^2)[27]. Todos los análisis estadísticos se hicieron con el programa SPSS (v. 20) manteniendo el nivel de significación por debajo de 0,05.

6.3 RESULTADOS

6.3.1 Descripción de la muestra y Línea base

Las 130 pacientes que cumplían los criterios de inclusión/exclusión se asignaron de forma aleatoria a los cuatro grupos de tratamiento (CPFDL, M1, COI y *Sham*). Once pacientes renunciaron a participar antes de comenzar el tratamiento y otras 11 abandonaron una vez iniciado. Además, dado que la estimulación tDCS se realizaba en el hemisferio izquierdo y la respuesta a la MSIT se realizaba con la mano derecha, para homogeneizar la muestra eliminamos a 4 participantes zurdas. Por último, excluimos de los análisis a otras 14 participantes debido a una realización errónea de la tarea. En total, 90 pacientes realizaron la tarea cognitiva distribuidas de la siguiente manera: 23 pacientes en el grupo tDCS - CPFDL (edad ($\bar{x} \pm \sigma$): 50,36±9,75); 25 en el grupo tDCS - M1 (edad ($\bar{x} \pm \sigma$): 49,26±8,92); 19 en el grupo tDCS - COI (edad ($\bar{x} \pm \sigma$): 52,79 ±7,79) y 23 pacientes en el grupo de tDCS - *Sham* (edad ($\bar{x} \pm \sigma$): 50,74 ±9,36) (ver Figura 16). Cabe indicar que, de éstas, 28 participantes se excluyeron de los análisis EEG por baja calidad del registro.

[27] Se considera un tamaño de efecto grande si $\eta p^2 > 0,14$; mediano si $\eta p^2 > 0,06$; pequeño si $\eta p^2 > 0,01$.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

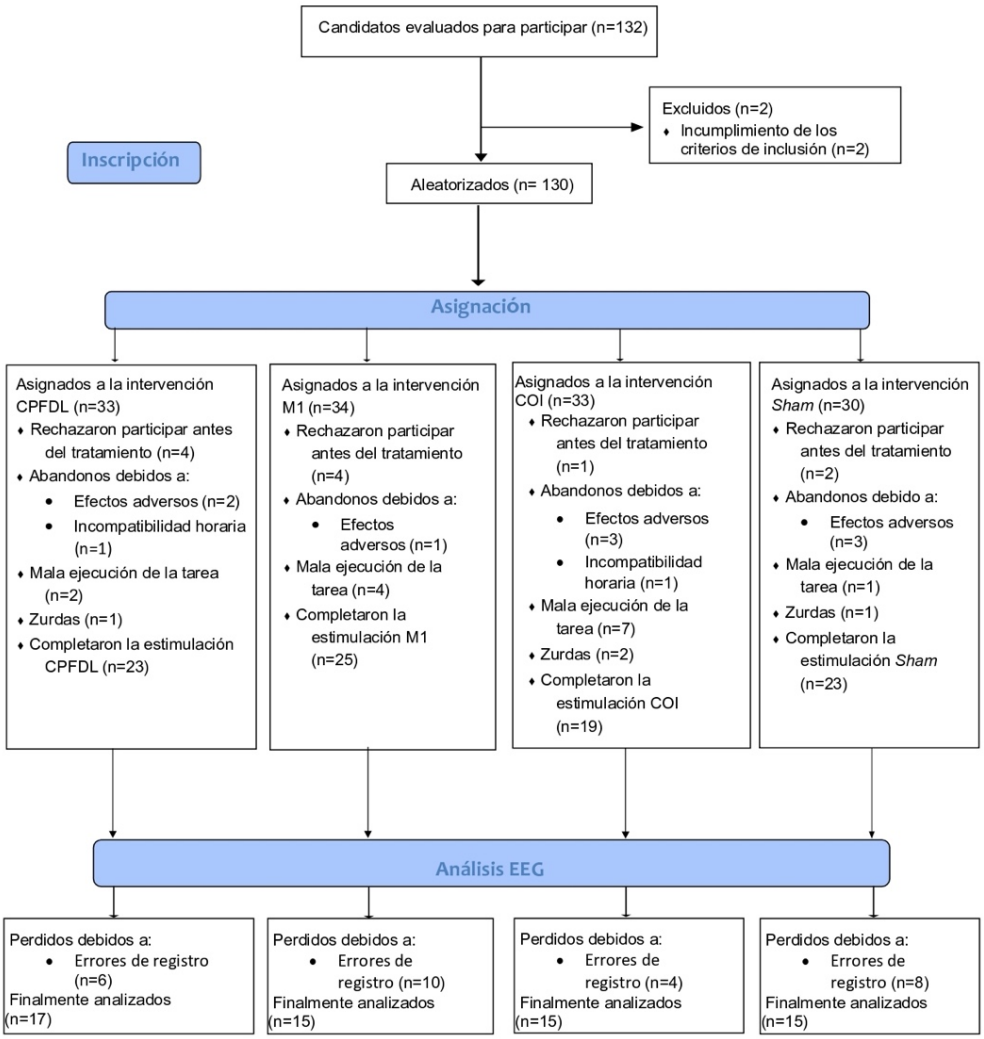


Figura 16. Diagrama de flujo de las participantes en la aleatorización y en los análisis de datos EEG en el Estudio 4 (modelo CONSORT; 2010).
CPFDL: Estimulación activa del córtex prefrontal dorsolateral; M1: Estimulación activa del córtex motor primario; COI: estimulación activa del córtex opérculo-insular. Sham: estimulación simulada.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Todos los grupos eran comparables antes de iniciar el tratamiento. El análisis Chi-cuadrado no encontró diferencias entre ellos en el nivel de estudios (Chi^2 =0,773) y los ANOVAs de un factor no mostraron diferencias significativas en edad ($F_{(3,85)}$=0,59; p=0,623); ni en las variables resultado (tanto las conductuales como los índices EEG) medidas en la evaluación pretratamiento (ver Tabla 15 y Tabla 16).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 15. Descriptivos (media y desviación típica) de las variables conductuales antes y después de las sesiones de tDCS. Además, resultados de los ANOVA de un factor de las variables evaluadas antes de iniciar el tratamiento. Los aciertos se presentan en porcentaje y los tiempos de reacción en ms.

			Evaluación Pretratamiento				Evaluación Postratamiento				ANOVA un factor (línea base)	
			CPFDL (n= 23) $\bar{x}$ (σ)	M1 (n= 25) $\bar{x}$ (σ)	COI (n= 19) $\bar{x}$ (σ)	Sham (n= 23) $\bar{x}$ (σ)	CPFDL (n= 23) $\bar{x}$ (σ)	M1 (n= 25) $\bar{x}$ (σ)	COI (n= 19) $\bar{x}$ (σ)	Sham (n= 23) $\bar{x}$ (σ)	F	p
Variables conductuales	Control	Aciertos	97,21 (5,80)	97,92 (4,80)	98,14 (3,02)	94,72 (10,52)	99,31 (1,13)	98,98 (2,30)	97,13 (8,50)	98,32 (3,08)	1,23	0,305
		TRs	767,39 (124,73)	812,00 (156,04)	819,42 (155,88)	820,97 (206,11)	696,09 (119,50)	747,20 (142,43)	797,37 (208,38)	745,65 (170,48)	0,54	0,655
	Interferencia	Aciertos	80,50 (24,78)	87,38 (15,29)	84,56 (12,41)	73,74 (35,18)	85,59 (23,60)	87,99 (21,23)	88,12 (20,51)	90,59 (16,10)	1,43	0,240
		TRs	1039,13 (174,90)	1082,40 (208,21)	1117,37 (179,13)	1033,95 (229,26)	956,52 (198,16)	1372,80 (1792,15)	1048,95 (174,10)	1028,70 (213,99)	1,38	0,253

CPFDL: Estimulación activa del córtex prefrontal dorsolateral; M1: Estimulación activa del córtex motor primario; COI: estimulación activa del córtex opérculo-insular; Sham: estimulación simulada; TRs: tiempos de reacción.

Tabla 16. Descriptivos (media y desviación típica) de los índices electrofisiológicos registrados en el pre- y postratamiento y resultados de los ANOVA de un factor de estas variables registradas en la línea base. Los valores de amplitud se presentan en µV y las latencias en ms.

			Evaluación Pretratamiento				Evaluación Postratamiento				ANOVA un factor (línea base)	
			CPFDL (n= 17) $\bar{x}$ (σ)	M1 (n= 15) $\bar{x}$ (σ)	COI (n= 15) $\bar{x}$ (σ)	Sham (n= 15) $\bar{x}$ (σ)	CPFDL (n= 17) $\bar{x}$ (σ)	M1 (n= 15) $\bar{x}$ (σ)	COI (n= 15) $\bar{x}$ (σ)	Sham (n= 15) $\bar{x}$ (σ)	F	p
Variables EEG	Interferencia	Amplitud N2	-1,18 (2,38)	-0,39 (1,71)	-0,79 (3,30)	-1,31 (3,38)	-2,34 (3,72)	-0,89 (1,72)	-0,40 (3,40)	-1,16 (3,59)	0,35	0,792
		Amplitud P3	5,59 (3,61)	5,66 (2,85)	5,26 (4,00)	4,86 (5,89)	8,18 (4,80)	5,97 (3,19)	5,74 (4,23)	5,86 (6,46)	0,11	0,951
		Amplitud GFP	2,16 (1,42)	2,59 (1,70)	2,97 (1,36)	3,33 (3,38)	2,95 (1,09)	2,14 (0,91)	3,09 (1,00)	2,60 (1,88)	0,90	0,445
		Latencia GFP	615,29 (227,52)	547,60 (158,07)	592,27 (158,50)	606,00 (221,18)	515,64 (150,35)	462,00 (170,36)	645,07 (219,47)	540,27 (203,09)	0,36	0,779
		Media GFP	1,53 (0,87)	1,84 (1,19)	2,05 (0,88)	2,40 (2,83)	2,34 (0,96)	1,59 (0,87)	2,16 (0,90)	1,95 (1,12)	0,79	0,51
	Control	Amplitud N2	-0,98 (3,09)	0,37 (2,24)	-0,11 (3,61)	-0,90 (4,24)	-1,87 (3,12)	-0,59 (1,65)	-0,27 (2,81)	-1,04 (2,38)	0,577	0,633
		Amplitud P3	5,41 (3,25)	5,82 (2,72)	5,48 (3,62)	5,31 (5,59)	6,72 (4,40)	5,13 (2,70)	5,17 (3,65)	5,61 (5,71)	0,05	0,986
		Amplitud GFP	1,90 (0,92)	2,65 (1,92)	2,74 (1,06)	3,15 (2,86)	2,74 (1,22)	1,98 (0,86)	2,92 (1,10)	2,81 (1,98)	1,31	0,280
		Latencia GFP	562,82 (208,74)	587,20 (192,40)	662,40 (229,92)	598,53 (231,51)	598,71 (229,28)	591,73 (222,38)	743,20 (264,61)	571,47 (221,95)	0,60	0,616
		Media GFP	1,39 (0,79)	1,64 (0,93)	1,64 (0,80)	1,94 (1,77)	1,88 (0,77)	1,47 (0,77)	1,79 (0,79)	1,86 (1,11)	0,62	0,603

CPFDL: Estimulación activa del córtex prefrontal dorsolateral; M1: Estimulación activa del córtex motor primario; COI: estimulación activa del córtex opérculo-insular; Sham: estimulación simulada; GFP: *Global Field Power*.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6.3.2 Efecto de la tDCS sobre las variables conductuales e índices EEG

Los resultados el efecto del tratamiento en las variables conductuales e índices del EEG se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17. Resultados de los análisis ANOVA de medidas repetidas en las variables conductuales y en las variables electrofisiológicas registradas durante la MSIT antes y después del tratamiento con tDCS.

		Efecto de la tDCS (ANOVA)						
		Tiempo	Condición	Grupo	Tiempo* Condición	Tiempo* Grupo	Condición* Grupo	Tiempo* Condición* Grupo
		F(p)	F(p)	F(p)	F(p)	F(p)	F(p)	F(p)
Variables conductuales	Aciertos	7,27 (0,008)	51,67 (0,000)	0,61 (0,609)	3,54 (0,063)	1,38 (0,253)	0,41 (0,747)	0,31 (0,818)
	TRs	0,06 (0,814)	36,71 (0,000)	1,09 (0,357)	0,81 (0,372)	0,71 (0,55)	0,91 (0,441)	0,84 (0,478)
Variables EEG	N2	2,61 (0,11)	9,51 (0,003)	0,75 (0,526)	0,77 (0,385)	1,23 (0,306)	0,19 (0,902)	0,43 (0,730)
	P3	2,92 (0,093)	2,25 (0,139)	0,27 (0,849)	11,24 (0,001)	1,77 (0,163)	0,91 (0,442)	0,21 (0,890)
	Amplitud GFP	0,03 (0,871)	2,41 (0,126)	0,828 (0,484)	0,25 (0,619)	2,55 (0,064)	0,638 (0,594)	0,77 (0,515)
	Latencia GFP	0,19 (0,668)	4,44 (0,039)	2,38 (0,079)	3,45 (0,070)	0,77 (0,516)	0,77 (0,514)	0,41 (0,74)
	Media GFP	0,22 (0,638)	25,58 (0,000)	0,50 (0,683)	0,08 (0,773)	1,74 (0,17)	0,74 (0,534)	1,15 (0,337)

TRs: Tiempos de Reacción; EEG: electroencefalograma; GFP: Global Field Power.

En ambas variables conductuales, los ANOVAs de medidas repetidas mostraron un efecto significativo de la Condición, con menos aciertos y TRs más largos en la condición de interferencia. Los tamaños de efecto de estos resultados fueron grandes tanto para los aciertos (ηp^2=0,378) como para los TRs (ηp^2=0,299). Además, se encontró un efecto del Tiempo en el porcentaje de aciertos, con un mayor número de aciertos después del tratamiento (tamaño de efecto mediano, ηp^2=0,078).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Dentro de las variables electrofisiológicas, la amplitud de N2 mostró un efecto significativo de la Condición, con mayores amplitudes en la condición control que de interferencia con un tamaño de efecto grande (ηp^2=0,141) (ver Figura 17). Sin embargo, la amplitud de N2 no mostró un efecto significativo de Tiempo, de Grupo ni de interacción entre ambos.

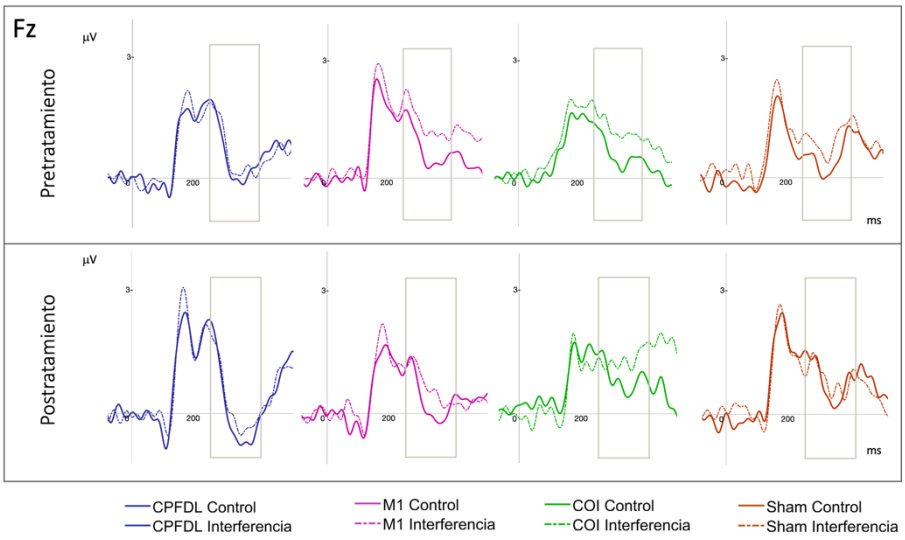


Figura 17. N2 en el electrodo Fz durante la tarea MSIT antes y después de quince sesiones de tDCS (en los grupos CPFDL, M1, COI y Sham).
Podemos observar en la figura el registro en de N2 en Fz durante las dos condiciones de la tarea MSIT (control: línea continua; interferencia: línea discontinua) en los grupos de tratamiento (CPFDL -estimulación activa sobre el córtex prefrontal dorsolateral-: azul; M1 -estimulación activa sobre el córtex motor primario-: púrpura; COI -estimulación activa sobre el córtex opérculo insular-: verde; Sham -estimulación simulada-: naranja). En la parte superior de la figura se presenta el registro de la amplitud de N2 antes de las sesiones de tDCS; y en la parte inferior de la figura, después de las quince sesiones). Para el cálculo de las amplitudes medias de N2 utilizamos la ventana temporal con mayores amplitudes, i.e. 250-400 ms después de la presentación del estímulo (rectángulos grises en la figura). Se observan mayores amplitudes de N2 (onda negativa más pronunciada) ante la condición control de la MSIT.

La amplitud de P3 mostró un efecto significativo de la interacción Tiempo*Condición (con un tamaño de efecto grande, ηp^2=0,162). Las comparaciones *post-hoc* (corregidas con *Bonferroni-Holm*) mostraron

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

que en la condición control hubo diferencias en la amplitud de P3 entre la evaluación pretratamiento y la evaluación postratamiento, con mayores amplitudes en esta última (p=0,012); y que solamente en la evaluación postratamiento se encontraron diferencias significativas en la amplitud de P3 entre la condición control e interferencia, con mayores amplitudes en la condición control (p=0,003) (ver Figura 18).

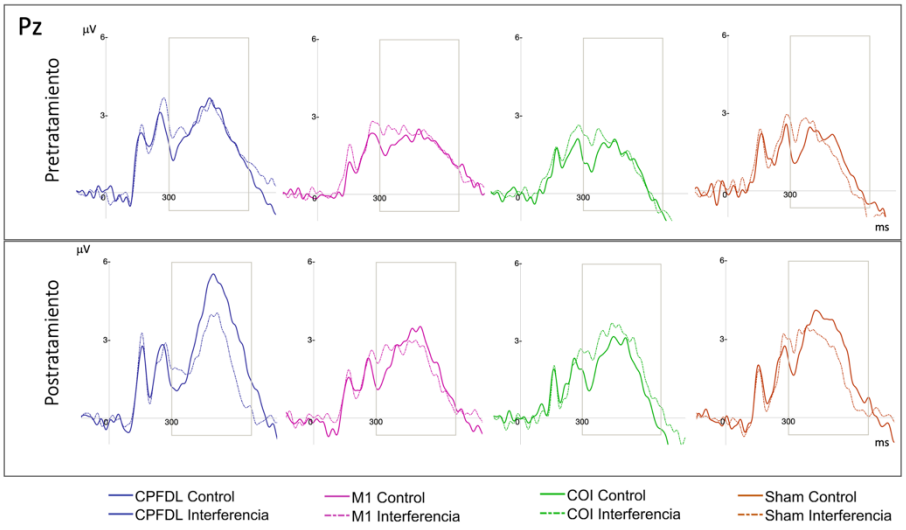


Figura 18. P3 en el electrodo Pz durante la tarea MSIT antes y después del tratamiento con tDCS (en los grupos CPFDL, M1, COI y Sham).
En la figura se representa el registro de la onda P3 en el electrodo Pz durante las dos condiciones de la tarea MSIT (control: línea continua; interferencia: línea discontinua) en los diferentes grupos de tratamiento (CPFDL -estimulación activa sobre el córtex prefrontal dorsolateral-: azul; M1 -estimulación activa sobre el córtex motor primario-: púrpura; COI -estimulación activa sobre el córtex opérculo insular-: verde; Sham -estimulación simulada-: naranja). En la parte de arriba, se encuentra el registro realizado antes del tratamiento y en la parte de abajo, el registro una vez concluyeron las 15 sesiones de tDCS. Las mayores amplitudes de P3 se presentaron en la ventana temporal 300-700 ms después de la presentación del estímulo (rectángulos grises en la figura). En el registro posterior al tratamiento podemos observar una diferencia en la amplitud de P3 entre condiciones de la tarea y un aumento de la amplitud de esta onda ante la condición control en el postratamiento respecto al pretratamiento.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El análisis del GFP mostró un efecto de la Condición en su latencia (mayores latencias en general ante la condición de interferencia; tamaño de efecto mediano, $\eta p^2=0,07$) y en su media (mayor media ante la condición control; con un tamaño de efecto grande, $\eta p^2=0,306$); sin embargo, no encontramos diferencias significativas entre condiciones en la amplitud del pico del GFP (ver Figura 19). Para ninguno de los parámetros del GFP se encontraron efectos significativos del Grupo, ni interacción de éste con la Condición. Con respecto al factor Tiempo, visualmente se observa un aumento de la media del GFP en la evaluación posterior al tratamiento en comparación con la evaluación pretratamiento, especialmente en los grupos de estimulación activa sobre el CPFDL y sobre el COI; sin embargo, este efecto no fue significativo.

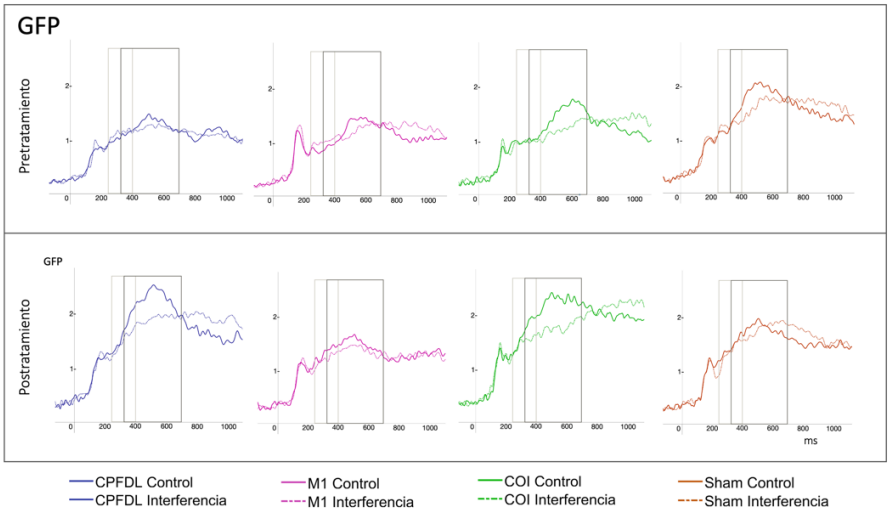


Figura 19. Media del *Global Field Power* (GFP) durante la tarea MSIT antes y después del tratamiento con tDCS (en los grupos CPFDL, M1, COI y Sham).
En la figura se presenta la media del GFP ante los estímulos control e interferencia de la tarea MSIT antes (arriba) y después (abajo) de la intervención con tDCS en los 4 grupos de tratamiento (CPFDL -estimulación activa sobre el córtex prefrontal dorsolateral-: azul; M1 -estimulación activa sobre el córtex motor primario-: púrpura; COI -estimulación activa sobre el córtex opérculo insular-: verde; Sham -estimulación simulada-: naranja). Los rectángulos grises muestran las ventanas temporales para la medición de N2 (250-400ms; gris claro) y P3 (300-700ms; gris oscuro). Se encontraron diferencias entre condiciones (con mayores medias y latencias más cortas ante la condición control).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6.4 DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la tDCS sobre diferentes dianas corticales (CPFDL, M1, COI) en el rendimiento en una tarea de control cognitivo (MSIT) y en la actividad neural asociada, en pacientes con FM. Seleccionamos esta tarea puesto que la evidencia previa indica que los procesos de control inhibitorio están alterados en estas pacientes (Correa et al., 2011; Samartin-Veiga et al., 2019). Nuestra hipótesis de partida era que esperábamos encontrar una mejor ejecución de la tarea y cambios en los índices de actividad EEG tras la tDCS activa en comparación con la simulada, especialmente usando la estimulación sobre el CPFDL.

A nivel conductual, no encontramos una diferencia entre los efectos de la estimulación activa y la simulada, ni tampoco entre las diferentes dianas de tratamiento activo. Sin embargo, todos los grupos de pacientes mejoraron en la ejecución de la tarea después de las 15 sesiones de tDCS, presentando un menor número de errores. Posiblemente estos resultados se debieron a un efecto de aprendizaje, y por lo tanto, suponen un efecto inespecífico de la intervención, que no permite avalar los beneficios de esta técnica sobre el rendimiento cognitivo en FM.

Hasta el momento, la diana de estimulación tDCS más estudiada para mejorar la función cognitiva ha sido el CPFDL por varias razones: la evidencia robusta sobre el papel central de esta área en las funciones ejecutivas, en la atención y en la memoria (Mansouri et al., 2009), su hipoactivación durante las tareas cognitivas y su relación con un peor rendimiento cognitivo en pacientes con FM (Seo et al., 2012). En este estudio esperábamos mejorar el funcionamiento cognitivo en la FM modulando la actividad de la CPFDL con la tDCS anódica (excitadora) a través de mecanismos de potenciación a largo plazo. Sin embargo, nuestros resultados no aportan evidencia a favor de esta hipótesis. Congruentemente con nuestros hallazgos, la estimulación cerebral sobre la CPFDL por si misma tampoco mejoró el rendimiento cognitivo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

general más que la tDCS simulada (Fregni, Gimenes, et al., 2006). Estudios previos de tDCS en FM han encontrado que la estimulación sobre este área da lugar a una mejora en el rendimiento cognitivo cuando se combina con un entrenamiento en memoria (Santos et al., 2018) o con una tarea de control inhibitorio (Silva et al., 2017). De manera similar, en población sana, se ha encontrado que la tDCS combinada con una tarea de control cognitivo mejoró la adaptación al conflicto (Gbadeyan et al., 2016), la flexibilidad cognitiva y control inhibitorio (Mansouri et al., 2016) y la velocidad de procesamiento (Plewnia et al., 2015).

Las discrepancias entre nuestros hallazgos (ausencia de diferencias entre la estimulación activa y la simulada) y la literatura previa pueden tener varias explicaciones. En primer lugar, es posible que el efecto de la tDCS se vea potenciado mediante la realización simultánea de una tarea cognitiva, tal y como se ha realizado en la mayoría de estudios previos (Gbadeyan et al., 2016; Mansouri et al., 2016; Plewnia et al., 2015; Santos et al., 2018; Silva et al., 2017). La estimulación provocada por la tDCS no es suficiente para provocar potenciales de acción en las neuronas bajo el electrodo, sino que modula el potencial de membrana alterando la excitabilidad neuronal (Bikson et al., 2013). Por lo tanto, activar las redes implicadas en el control cognitivo mediante la ejecución simultánea de la tarea podría potenciar los efectos despoladizadores de la tDCS anódica, llegando a provocar una activación neuronal suficiente como para alcanzar fenómenos de neuroplasticidad (mediante la potenciación a largo plazo) y repercutir en el rendimiento de las pacientes. En nuestro estudio no realizamos la tarea simultáneamente a la estimulación tDCS, y esto puede haber sido un factor relevante a la hora de no encontrar efectos superiores tras la tDCS activa.

En segundo lugar, otra posible explicación es la existencia de diferencias importantes entre nuestro protocolo de estimulación y los utilizados previamente. Se sabe que aspectos como como la intensidad de la estimulación y el número de sesiones son relevantes en los efectos fisiológicos que produce la tDCS (Batsikadze et al., 2013; Fricke et al., 2011; Jacobson et al., 2012; Moliadze et al., 2012; Pirulli et al., 2013, 2014). Varios ensayos usaron una intensidad de estimulación de 1mA

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(Gbadeyan et al., 2016; Mansouri et al., 2016; Plewnia et al., 2015; Silva et al., 2017), menor que la utilizada en nuestro estudio, y todos los estudios se realizaron con un menor número de sesiones de tDCS (Gbadeyan et al., 2016; Mansouri et al., 2016; Plewnia et al., 2015; Santos et al., 2018; Silva et al., 2017). Aunque esperábamos que mayores intensidades de estimulación y un mayor número de sesiones provocasen efectos más claros de la tDCS activa, nuestros resultados no apoyan este supuesto. Cabe decir que algunos estudios previos usaron el mismo grupo de participantes para la estimulación simulada y activa, y compararon el efecto de sendas estimulaciones (Gbadeyan et al., 2016; Mansouri et al., 2016; Vanderhasselt et al., 2013). Este diseño experimental pudo comprometer la adecuada valoración del efecto de la tDCS ya que no se evaluó el rendimiento cognitivo antes de las sesiones de estimulación (i.e., hay una ausencia de línea base) y la separación entre la tDCS activa y simulada (entre 2 y 7 días) pudo no ser suficiente como período de lavado o *washout.*

Por otra parte, pocos estudios han evaluado el efecto de la tDCS, aplicada sobre áreas de procesamiento nociceptivo, sobre la discognición en la FM. Se ha propuesto que la red neural de procesamiento nociceptivo y atencional/mnémico están solapadas. Así, el dolor crónico (i.e. el procesamiento continuado de información dolorosa) podría mermar recursos disponibles para el procesamiento cognitivo, dando lugar a alteraciones atencionales, mnémicas y en la concentración (Eccleston, 1994; Eccleston & Crombez, 1999; Landrø et al., 2013; Schmidt-Wilcke et al., 2014; Tesio et al., 2015). Teniendo esto en cuenta, hipotetizamos que la tDCS aplicada en áreas de procesamiento nociceptivo, o que han mostrado eficacia para el alivio del dolor, mejoraría el funcionamiento cognitivo. En nuestro estudio aplicamos la tDCS sobre M1 y sobre el COI. Por una parte, la estimulación sobre M1 no dio lugar a mayores beneficios que la estimulación placebo en el rendimiento cognitivo. Nuestros resultados coinciden con lo reportado por Fregni et al., (2006) que no encontraron mejoría en el rendimiento cognitivo general ni en el control inhibitorio evaluado durante la tarea *Stroop* después de la tDCS activa frente al placebo. Además, puesto que M1 no es un área implicada directamente en el procesamiento cognitivo de funciones superiores, como era de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

esperar su estimulación en población sana no dio lugar a una mejora del rendimiento cognitivo (Gbadeyan et al., 2016). Por otra parte, la estimulación del COI tampoco produjo mayores beneficios que la estimulación simulada en la ejecución de la tarea de control cognitivo. El COI es una diana cortical para la tDCS propuesta por nuestro grupo de investigación, por lo que no hay estudios previos sobre el efecto de su estimulación. Además de su papel principal en el procesamiento nociceptivo, el córtex insular es un área de integración cognitivo-emocional (Gu et al., 2013); su parte anterior está implicada en el procesamiento atencional (Menon & Uddin, 2010; Nelson et al., 2010) y en el control cognitivo (Brass & Haggard, 2007; Cole & Schneider, 2007; Dosenbach et al., 2007; Fan et al., 2014; Ramautar et al., 2006; Wu et al., 2018, 2019). Teniendo esto en cuenta, esperábamos mejorar el estado cognitivo de las pacientes estimulando esta región, pero nuestros hallazgos tampoco apoyaron esta hipótesis.

A nivel de actividad eléctrica cerebral tampoco hemos encontrado ningún efecto de la diana cortical utilizada ni diferencias entre los grupos de estimulación activa frente a la simulada. Cabe decir que el grupo CPDFL presentó un mayor aumento de la actividad cerebral en la evaluación postratamiento frente a los otros grupos, pero estas diferencias no alcanzaron el nivel de significación. La literatura actual sobre el efecto de la tDCS en la actividad neural de las pacientes con FM es escasa; hasta donde sabemos, solamente se ha publicado un estudio analizando la actividad cerebral en reposo. En este estudio se informó de una disminución de la amplitud de alfa 2 (actividad cerebral dentro del rango de frecuenta 11-12 Hz) en regiones frontales y parietales tras cinco sesiones de tDCS anódica sobre M1 (de Melo et al., 2020). Puesto que el aumento de la amplitud alfa se asocia comúnmente con la desactivación e inhibición cortical (Klimesch et al., 2007), estos hallazgos aportan evidencia sobre el efecto excitador de la tDCS anódica. La ausencia de diferencias entre los grupos de estimulación tDCS activa y simulada aquí encontrados arroja dudas sobre la capacidad de esta intervención para generar cambios en la actividad cerebral. La tDCS modula la excitabilidad cortical sin generar actividad neural por si misma, por lo que es probable que se observen cambios en parámetros de sincronización cerebral durante el reposo,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

pero no en actividad cerebral elicitada por una tarea (como en el caso de los potenciales evocados). Sin embargo, se necesitan más estudios en población sana y clínica que combinen ambas técnicas (tDCS y ERPs) para corroborar esta hipótesis.

Asimismo, en nuestro estudio hemos encontrado que, independientemente del grupo de estimulación, hay un efecto de la intervención en la amplitud de P3: en la evaluación postratamiento las pacientes presentaron diferencias significativas entre las condiciones de la tarea (mayores amplitudes de P3 ante la condición control), que no estaban presentes en la evaluación pretratamiento. En el Estudio 3, tampoco encontramos diferencias entre las condiciones de control e interferencia en las pacientes en P3, lo que se interpretó como una asignación de recursos atencionales inadecuada durante la realización de la tarea (Samartin-Veiga et al., 2019). Es decir, nuestros hallazgos actuales muestran que después de la intervención hay un ajuste de las estrategias para resolver la tarea, sugiriendo una asignación más eficiente de los recursos en función del estímulo presentado (control o interferencia). En un reciente meta-análisis, Mendes et al. establecieron que la tDCS anódica sobre el CPFDL puede modular la onda P3 elicitada en las tareas *n-back* o *oddball*, pero no hay estudios previos con tareas de control inhibitorio (Mendes et al., 2021). Sin embargo, en nuestro estudio es difícil atribuir este efecto a la tDCS, teniendo en cuenta que también aparece en el grupo *Sham*. Una explicación de nuestros hallazgos es el efecto de aprendizaje, dado que en la evaluación postratamiento las pacientes ya conocían la tarea. Otra posible explicación es la existencia de un efecto neurobiológico del protocolo de tDCS simulada. En esta línea, Nikolin et al. evaluaron el efecto de la tDCS sobre la actividad eléctrica cerebral durante una tarea de memoria de trabajo en sujetos sanos, encontrando que la tDCS simulada (0,034 mA) provocó un aumento de la amplitud de P3 (Nikolin et al., 2018); y Boonstra et al. evaluaron el efecto de la tDCS durante el reposo e informaron de una disminución en la frecuencia media del EEG después de la estimulación simulada (realizada con una rampa de 2mA de 30 segundos al inicio y al final de la sesión de estimulación) (Boonstra et al., 2016). Estos hallazgos sugieren que la estimulación aplicada en los protocolos de tDCS simulada podría ser

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

suficiente para alterar la función neuronal. Para esclarecer esta cuestión, es necesaria la realización de más estudios que combinen la tDCS con técnicas de registro de la actividad cerebral y que comparen los resultados de la tDCS activa y simulada con un grupo que no reciba ningún tipo de intervención.

En relación con los otros índices neurales (N2 y GFP), hemos encontrado que se vieron influidos por el efecto de la condición de la MSIT. Por una parte, en la condición control, encontramos mayores amplitudes del componente N2, un índice de control ejecutivo (Nieuwenhuis et al., 2003), que está implicado tanto en la monitorización de conflictos y errores como en la capacidad de cancelar una respuesta preparada (Botvinick et al., 2004). Por otra parte, el GFP presentó un efecto de la condición en su latencia de pico (más corta en la condición control) y en su amplitud (con una mayor media ante la condición control). Las mayores amplitudes de N2 y del GFP registradas ante la condición de control indican que estos índices son sensibles a la evaluación de la interferencia; sin embargo, este aumento de actividad cerebral ante la condición fácil (condición control), podría reflejar una alteración en el procesamiento del conflicto y una asignación ineficiente de los recursos.

En su conjunto, a pesar de que los resultados de este estudio partieron de un registro ambulatorio donde las condiciones no fueron óptimas, son similares a los obtenidos en el Estudio 3 de esta tesis doctoral (Samartin-Veiga et al., 2019), donde se registró la actividad eléctrica cerebral utilizando un equipo de 62 canales. Por lo tanto, aunque hay pocos estudios que hayan usado el dispositivo StarStim 8 para adquisición del EEG (tanto en reposo como durante la ejecución de una tarea) (Dubreuil-Vall et al., 2020), nuestros hallazgos apoyan su uso ya que permite el registro de la actividad neuronal de manera fácil y rápida con una calidad suficiente para una primera aproximación. Sin embargo, debemos ser cautelosos con estos resultados y tratarlos como datos preliminares ya que en nuestro estudio tuvimos que eliminar un número elevado de participantes por la calidad del registro obtenido. En este sentido, sería interesante llevar a cabo un ensayo similar realizando los registros en el laboratorio, donde las condiciones nos permiten

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

realizar el EEG en un contexto más controlado y con un equipo de registro con características técnicas superiores.

En conclusión, dado que la disfunción cognitiva es un síntoma característico de la FM, en este estudio analizamos el efecto de la tDCS en la ejecución de una tarea de control cognitivo. Hay estudios previos que indican que la tDCS anódica modula la actividad eléctrica cortical alterada de las pacientes y que, combinada con una tarea cognitiva puede mejorar la memoria de trabajo, la fluidez verbal y el control de las interferencias. En este estudio, no pudimos concluir que la tDCS activa obtiene mejores resultados que la tDCS simulada. Los efectos del tratamiento observados en índices de actividad eléctrica cerebral, en concreto el componente P3, pueden deberse a un efecto fisiológico de la tDCS (tanto activa como simulada) o al aprendizaje. Puesto que el mecanismo de acción de la tDCS durante el procesamiento cognitivo aún no está claro (Chan et al., 2021; Mendes et al., 2021), para determinar la eficacia de la tDCS sobre la disfunción cognitiva en FM son necesarios más estudios que evalúen tanto variables neuropsicológicas como neurofisiológicas y que hagan uso de un grupo sin intervención para controlar mejor el efecto placebo.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

7 DISCUSIÓN

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

DISCUSIÓN

7.1 DISCUSIÓN GENERAL DE LOS RESULTADOS

La fibromialgia (FM) es un síndrome crónico que cursa con dolor generalizado, fatiga, problemas de sueño, alteraciones del estado de ánimo y déficits cognitivos, y supone un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes que lo sufren. A pesar de su alta prevalencia y de la gravedad de los síntomas, no existe todavía un tratamiento completamente eficaz. Las terapias de neuromodulación han surgido en los últimos años como una alternativa prometedora para el abordaje de condiciones de dolor crónico con alteraciones en la modulación central del dolor, es decir, con sensibilización central (SC) (O'Connell et al., 2011, 2018). Está ampliamente aceptado que la SC y las alteraciones en la modulación endógena del dolor son mecanismos etiopatogénicos esenciales en la FM (Baek et al., 2016; Boomershine, 2015; Walitt et al., 2016), por lo que estas terapias basadas en la modulación de mecanismos centrales disfuncionales pueden ser efectivas. Entre ellas, una revisión reciente otorga un nivel de eficacia A (eficaz) a la estimulación eléctrica transcraneal por corriente continua (tDCS) como tratamiento del dolor en FM (Baptista et al., 2019). Sin embargo, hay estudios que encuentran que la tDCS no siempre tiene efectos beneficiosos en FM (Attal et al., 2016; de Melo et al., 2020; Fagerlund et al., 2015; Fregni, Gimenes, et al., 2006; Jales Junior et al., 2015; Mendonca et al., 2016; Riberto, 2011; Roizenblatt et al., 2007).

Estas discrepancias en la literatura podrían ser consecuencia de la presencia de sesgos o de las diferencias en los protocolos de estimulación utilizados en los estudios. En este sentido, se ha reportado que algunos estudios pueden estar sesgados debido principalmente a la ausencia de grupo placebo, a la falta de un protocolo de doble ciego o al uso de tamaños muestrales escasos con poder estadístico insuficiente (Lloyd et al., 2020). Asimismo, hay una gran heterogeneidad en los protocolos de estimulación utilizados (la diana de estimulación seleccionada, el número de sesiones, el tiempo de estimulación, la intensidad de la corriente, etc.). Hoy en día sabemos que todas estas variables influyen directamente en el efecto fisiológico de la tDCS

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(Batsikadze et al., 2013; Fricke et al., 2011; Jacobson et al., 2012; Moliadze et al., 2012; Pirulli et al., 2013, 2014) y, por ende, en el posible alivio de los síntomas de la enfermedad. Además, se ha subrayado la necesidad de seleccionar cuidadosamente las variables resultado en los ensayos clínicos (Ablin et al., 2013; Mease et al., 2005). En relación con el efecto de la tDCS en el tratamiento de la FM, la mayoría de los ensayos clínicos se enfocan solamente en evaluar el dolor como variable resultado, obviando el resto de la sintomatología del síndrome (Zhu et al., 2017). Aunque el dolor es uno de los principales síntomas de la FM y uno de los más incapacitantes, para determinar la eficacia de un tratamiento es necesario el uso de un enfoque más global, que evalúe todo el espectro de síntomas, la significación clínica de una posible mejoría, y su impacto en la calidad de vida y el funcionamiento diario. Finalmente, en la literatura actual son escasos los estudios con evaluaciones de seguimiento, y los que hay, utilizan períodos temporales cortos (Fregni, Gimenes, et al., 2006; Khedr et al., 2017; Valle et al., 2009). Teniendo en cuenta el efecto de la tDCS en la neuroplasticidad existe la necesidad de evaluar la durabilidad de los efectos de la técnica, así como los posibles cambios que se produzcan en la actividad neural de los pacientes.

En este contexto, hemos diseñado un ensayo clínico para esclarecer la efectividad de la tDCS en la FM atendiendo a las limitaciones de la investigación previa. Para ello, utilizamos un diseño experimental robusto, calculando previamente el tamaño muestral necesario para contar con el poder estadístico suficiente; controlando el efecto placebo y el cegamiento; prerregistrando el protocolo de estimulación y de evaluación de las principales variables resultado; y llevando a cabo el seguimiento más largo realizado hasta el momento. Asimismo, hemos comparado el efecto de la tDCS sobre diferentes dianas de estimulación: las clásicas- el córtex motor primario (M1) y el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL)- y una nueva diana propuesta por nuestro grupo de investigación- el córtex opérculo-insular (COI)-, debido a su papel central en el procesamiento de información nociceptiva. Hemos evaluado el efecto y la durabilidad de la tDCS activa frente a la simulada en la totalidad de los síntomas de la FM, centrándonos en cada síntoma principal por separado, en la mejoría

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

global de las pacientes y, finalmente, en la afectación cognitiva del síndrome y en la actividad neural asociada. Aunque todos los resultados han sido discutidos en cada uno de los estudios individuales, a continuación, realizaremos una síntesis de los principales hallazgos obtenidos, los pondremos en relación con la literatura existente y analizaremos sus limitaciones e impacto para la investigación futura.

En primer lugar, buscamos determinar el efecto de la diana cortical de estimulación tDCS en el cuadro sintomatológico de la FM (evaluando individualmente el dolor clínico, el dolor experimental, la fatiga, las quejas cognitivas, el estado anímico y las alteraciones en el sueño). Esperábamos encontrar un mayor alivio y más duradero (especialmente en el dolor), tras la estimulación de una diana cortical implicada explícitamente en el procesamiento de estimulación nociceptiva, es decir, el COI. Sin embargo, nuestros resultados no confirmaron esta hipótesis. Para todas las variables autoinformadas hemos encontrado que no hay un efecto superior de la tDCS activa (independientemente de la diana) en comparación con la simulada, exceptuando el estado de ánimo. Estos resultados no apoyan las revisiones sistemáticas previas que indican un nivel B (Lefaucheur et al., 2017) o A (Baptista et al., 2019) de eficacia de la tDCS, y cuestionan el uso de este tratamiento en FM. Nuestros hallazgos fueron obtenidos con un diseño experimental pre-registrado en una amplia muestra de pacientes con FM, con un protocolo tDCS de quince sesiones y con control de sesgos (grupo placebo y protocolo de doble ciego). Además, para mayor robustez, se mantuvieron los mismos hallazgos utilizando dos abordajes estadísticos complementarios (marco estadístico clásico y bayesiano).

En relación con el efecto diferencial entre la estimulación activa y simulada en el estado de ánimo de las pacientes, debe considerarse con cautela, ya que solamente está respaldado bajo el marco estadístico clásico (con evidencia anecdótica en el bayesiano). Nuestros resultados son un ejemplo de la importancia de usar marcos estadísticos complementarios en la validación de los tratamientos (y en la investigación en general), de cara a reducir la posibilidad de falsos positivos. En este sentido, la estadística clásica, a pesar de su popularidad como marco inferencial, tiene varias restricciones que han dado lugar a críticas en la literatura respecto a su uso en solitario

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(Amrhein et al., 2019; Rouder et al., 2016; van den Bergh et al., 2020). En concreto, el valor *p* nos informa sobre si aceptar o refutar la hipótesis nula; pero no evalúa si los datos favorecen la aceptación de la hipótesis nula en comparación con la hipótesis alternativa (Quintana & Williams, 2018). Por este motivo, el marco bayesiano puede utilizarse de manera complementaria ya que, en este enfoque, ambas hipótesis (nula y alternativa) son evaluadas en función de su éxito para predecir los resultados (Quintana & Williams, 2018; van den Bergh et al., 2020).

En el segundo estudio, centrado en evaluar el efecto de la tDCS en la calidad de vida global de las pacientes con FM, obtuvimos resultados muy similares a los obtenidos con la evaluación de cada síntoma por separado. Antes de iniciar el tratamiento comprobamos que las pacientes presentaban una afectación de la calidad de vida (QoL) mayor que las personas sanas y que otras poblaciones clínicas (Arostegui & Núñez-Antón, 2008). Congruentemente con los hallazgos del Estudio 1, después de las 15 sesiones de tDCS, la afectación de la QoL mejoró en todos los grupos de tratamiento (también en el grupo placebo). Para la adecuada interpretación de estos resultados, comprobamos que el efecto de la intervención fue clínicamente importante (evaluado con el MCID; de sus siglas en inglés *Minimal Clinically Important Difference*) tanto en la QoL como en el impacto de la enfermedad. Aunque hay algunos estudios previos que analizan el efecto de los tratamientos empleando el SF-36 (el cuestionario más utilizado en la literatura para la evaluación de la QoL), no hemos encontrado ninguno que haya evaluado el MCID. Como se indica en las guías para el diseño de ensayos clínicos (Ablin et al., 2013; Mease et al., 2005), destacamos la importancia de incluir índices de respuesta globales para la validación de los tratamientos, puesto que su fin último es mejorar la calidad de vida de quien los recibe y reducir su sufrimiento. Además, consideramos necesario ampliar el conocimiento y el uso de índices como el MCID que evalúan el impacto real de un tratamiento y ayudan a la aplicabilidad de los resultados de la investigación (que suelen interpretarse en función de la estadística) a la práctica clínica.

En conjunto los resultados del Estudio 1 y del Estudio 2 mostraron un efecto inespecífico de la tDCS, que sólo se observó para las variables autoinformadas. Con respecto al umbral de dolor por presión (PPT; de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

sus siglas en inglés Pain Pressure Threshold), aunque con la estadística clásica se encontró una reducción significativa de los PPT después de la intervención en todos los grupos, estos hallazgos no fueron confirmados por el marco estadístico bayesiano. En la literatura previa se informa de resultados similares, con efectos de la tDCS en el dolor clínico evaluado con escalas de autoinforme (como las Escalas Visual-Analógicas -VAS-; o las Escalas de Calificación Numérica -NRS-) pero no en las evaluaciones del dolor experimental, evaluadas con los PPT (Fregni, Boggio, et al., 2006; Mendonca et al., 2016; Valle et al., 2009; Zhu et al., 2017).

Estos hallazgos nos hacen reflexionar sobre la importancia de la elección de las variables resultado en los ensayos clínicos. En la investigación básica y clínica, hay un uso muy extendido de índices de dolor basados en autoinforme (VAS o NRS), aunque algunos autores señalan la falta de fiabilidad o la poca estabilidad en el tiempo de estas variables e inciden en la necesidad de complementarlas con medidas multidimensionales del dolor para evaluar el efecto de los tratamientos, como el Cuestionario de Dolor de McGill (Chiarotto et al., 2019; de Williams et al., 2000; DeLoach et al., 1998). En 2017, la iniciativa IMMPACT (de sus siglas en inglés *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials*) estableció que los protocolos empleados en ensayos clínicos deberían incluir la evaluación de los biomarcadores con más evidencia para el dolor crónico (i.e., la evaluación sensorial cuantitativa, la biopsia por punción en la piel para la evaluación de neuropatía de fibra fina y la imagen cerebral). Sin embargo, algunos autores opinan que antes de emplear estos índices de forma sistemática en la literatura y en la práctica clínica, se debe acumular más conocimiento sobre su caracterización en los diferentes síndromes de dolor crónico (Reckziegel et al., 2019).

El efecto inespecífico del tratamiento hallado tanto en el Estudio 1 como en el Estudio 2 de esta tesis doctoral puede explicarse teniendo en cuenta diversas consideraciones, que tratamos a continuación.

Por un lado, el diseño experimental pudo influir en nuestros resultados, aunque éste se haya realizado teniendo en cuenta la literatura previa y el tamaño de efecto esperado de la tDCS, es posible que un efecto de la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

tDCS de pequeño tamaño haya quedado enmascarado por un efecto mayor de la intervención (entendido como la suma del efecto de la situación de investigación, apoyo social por contacto con otras pacientes durante el tratamiento, expectativas de mejora, deseabilidad social hacia las investigadoras, etc.). En cualquier caso, nuestros datos destacan la importancia de todas estas variables contextuales en la respuesta clínica y apoyan la necesidad de un enfoque biopsicosocial en el tratamiento del dolor crónico, en el que deben combinarse el tratamiento farmacológico, ejercicio, neuromodulación… con la terapia psicológica y el apoyo social. Además, a pesar de que nuestro estudio haya contado con un número elevado de sesiones- 15 en comparación con la media de 5 en el resto de la literatura (Lloyd et al., 2020)- es posible que no hayan sido suficientes para alcanzar un efecto en el alivio de los síntomas superior al efecto del placebo. O contrariamente, es posible que el mayor número de sesiones y tamaño muestral haya potenciado el efecto placebo (debido al efecto de las expectativas, a los vínculos entre pares, etc.), tal como se ha informado en otros estudios (Tuttle et al., 2015).

Por otro lado, podríamos concluir que es posible que la tDCS no sea eficaz para el tratamiento de la FM pero sí para otros problemas de dolor crónico (e.g., dolor neuropático). En esta línea, es numerosa la literatura que indica que la tDCS es probablemente efectiva (nivel B) para el tratamiento de los síndromes de dolor crónico como el dolor neuropático, la migraña y el dolor postoperatorio (Fregni et al., 2021). El mecanismo de acción de la tDCS en el dolor se sustenta en la modificación de la plasticidad "maladaptativa" provocada por el mantenimiento del dolor (i.e., sensibilización central -SC-). Se ha sugerido que la tDCS modula la vía endógena nociceptiva a través de la modificación del potencial de membrana en los circuitos neuronales mediante la inhibición o la interrupción de las señales nociceptivas (Chervyakov et al., 2015; Duarte et al., 2018; Flor, 2014; Zaghi et al., 2010). Sin embargo, aunque la SC es una hipótesis explicativa ampliamente aceptada en la etiopatogénesis de la FM, este mecanismo aún no está demostrado (Baek et al., 2016; Boomershine, 2015; Walitt et al., 2016), por lo que la ausencia de efecto de la tDCS encontrada en nuestro estudio puede deberse a que las pacientes con FM evaluadas no

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

presentaban SC. Muy relacionado con esto, se ha reportado que la SC probablemente no esté presente en todos los pacientes con FM, sino solamente en un subgrupo donde los síntomas son más acusados (Guler et al., 2020; Rehm et al., 2021). Para un mejor entendimiento de esta cuestión, sería interesante categorizar las pacientes antes del tratamiento con tDCS en base a una evaluación de la modulación endógena del dolor. Para ello, proponemos que en el futuro se utilicen métodos de Evaluación Sensorial Cuantitativa (QST; de sus siglas en inglés *Quantitative Sensory Testing*), como la sumación temporal o la modulación condicionada del dolor (Arendt-Nielsen, 2015; Arendt-Nielsen & Yarnitsky, 2009; Backonja et al., 2013; Cruz-Almeida & Fillingim, 2014).

En los Estudios 3 y 4 de esta tesis doctoral nos hemos enfocado en la sintomatología cognitiva. Realizamos previamente un estudio enfocado a determinar los mecanismos neurales implicados en la disfunción cognitiva de la FM (Estudio 3), para luego determinar el efecto de la tDCS en el rendimiento cognitivo y actividad neural durante la realización de una tarea cognitiva (Estudio 4). En ambos estudios utilizamos una tarea diseñada para explorar los procesos de control atencional y procesamiento de la interferencia- la *MultiSource Interferece Task* (MSIT)- durante el registro del EEG.

En el Estudio 3, comparamos pacientes con FM con controles sanas y observamos que las pacientes tenían una ejecución similar en el número de aciertos, pero tiempos de reacción más lentos, así como algunas alteraciones en los índices ERPs (de sus siglas en inglés *Event Related Potentials).* En primer lugar, la onda N2- un correlato neural de la detección y monitorización de conflictos (Huster et al., 2013)- presentó amplitudes menores en pacientes con FM, lo que puede indicar una menor implicación de recursos neurales en el procesamiento de los estímulos de la MSIT. En segundo lugar, las pacientes no modularon la amplitud de la onda P3 en función de la condición de la tarea (control vs interferencia). P3 es un índice de procesamiento atencional (Polich, 2007), por lo que estos datos denotan una asignación disfuncional de recursos atencionales por parte de las pacientes, al no adaptar éstos a la dificultad de la tarea. En su conjunto, estos hallazgos, apoyan la idea de que cognición y dolor pueden compartir redes neurales. Concretamente,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

esta idea puede sustentarse en las menores amplitudes de N2, ya que su fuente neural está en el córtex cingulado anterior (CCA), un área implicada en la monitorización del conflicto (Botvinick et al., 2004; Van veen & Carter, 2002) y en el procesamiento nociceptivo (Bliss et al., 2016; May, 2008; Tatu et al., 2018). Muy relacionada con la hipótesis de solapamiento de las redes, también se ha propuesto que el dolor puede dificultar los procesos de control atencional *top-down*. Este tipo de orientación atencional es endógena y se encarga de filtrar información irrelevante que, de no bloquearse, consumiría recursos neurales (Legrain et al., 2009). En la FM, el dolor sería el estímulo distractor que consume recursos que no pueden ser utilizados para la realización exitosa de tareas cognitivas simultáneas. Por lo tanto, el solapamiento de las dos redes (cognición y dolor) y los déficits de control atencional explicarían la actividad neural reducida encontrada durante la tarea de interferencia cognitiva en pacientes con FM.

Asimismo, tal como habíamos hipotetizado, estas alteraciones en la actividad eléctrica correlacionaron significativamente con las quejas de las pacientes sobre sus déficits de atención, memoria y concentración. Dado que es el síntoma central de la FM menos estudiado (Perrot & Russell, 2014), nuestros resultados aportan evidencia fisiológica sobre las bases neurales de la discognición (concretamente informan de alteraciones electrofisiológicas durante el procesamiento del control cognitivo) y suponen un punto de partida para utilizar los ERPs como biomarcadores para la caracterización y diagnóstico de estas pacientes.

Finalmente, sabiendo que la sintomatología cognitiva en FM es limitante para las pacientes, puesto que se relaciona con un mayor riesgo de accidentes durante la realización de tareas que requieren demandas atencionales elevadas y con una mayor incidencia de trastornos del estado de ánimo (McCracken & Iverson, 2001; Roth et al., 2005), consideramos de gran importancia su abordaje terapéutico. Dado que la tDCS puede modular la actividad neural, tiene potencial para mejorar el rendimiento cognitivo y suponer un avance en el tratamiento no invasivo de la discognición. Diseñamos el Estudio 4 con el fin de determinar el efecto de la tDCS aplicada sobre diferentes dianas corticales en la ejecución de la MSIT y en la actividad cerebral asociada. Hemos encontrado que, a nivel conductual, todos los grupos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

de pacientes incrementaron su porcentaje de aciertos en la tarea tras la estimulación con tDCS. Sin embargo, a nivel cortical, los índices N2 y el *Global Field Power* (GFP) no mostraron ningún efecto de la tDCS. En P3 encontramos que en la evaluación postratamiento todos los grupos de pacientes modularon la amplitud de este componente en función de la condición (control vs. interferencia), modulación que no se observaba en la evaluación pretratamiento (de forma congruente con los hallazgos del Estudio 3). En general, los resultados apoyan una mejoría en la ejecución de la tarea tras la intervención y un ajuste de las estrategias de procesamiento cognitivo para resolverla de una manera más eficiente. Sin embargo, este efecto inespecífico parece más bien poco probable que se deba a la tDCS (ya que está presente en todos los grupos evaluados, incluido el placebo).

A la hora de explicar nuestros resultados no podemos descartar que la disminución del número de errores y la modulación de P3 se deban al aprendizaje. A pesar de que se ha encontrado que las pacientes con FM presentan un déficit en procesos de aprendizaje/memoria (Wu et al., 2018); se ha encontrado en sujetos sanos que en períodos de tiempo cortos entre evaluaciones (como el utilizado en este ensayo clínico de 15 días) el efecto de la práctica en tareas que impliquen las funciones ejecutivas es alto (Bartels et al., 2010). Por lo tanto, aunque la repetición de la misma tarea antes y después del tratamiento nos permite evaluar el nivel de cambio entre sendas evaluaciones, introduce el efecto de la práctica en los datos del estudio, variable que debemos tener en cuenta en la interpretación de los resultados (Lezak & Lezak, 2004; McCaffrey et al., 2000).

Asimismo, es posible que el efecto de la tDCS este siendo enmascarado por el efecto placebo. Como hemos indicado anteriormente, el diseño experimental utilizado pudo favorecer la presencia de factores inespecíficos que promueven la mejoría de las pacientes (e.g., el efecto de la situación de investigación, apoyo social de los pares, las expectativas, la deseabilidad social hacia las investigadoras, etc.).

Muy relacionado con esto, es posible que las variables electrofisiológicas seleccionadas no fuesen lo suficientemente sensibles como para detectar el efecto de la tDCS en la modulación cortical o para

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

diferenciarlo del efecto del aprendizaje o del placebo. Para esclarecer esta cuestión sería interesante haber evaluado otros índices de actividad neural, como la sincronización de la actividad cerebral y la conectividad entre regiones. Ambos índices presentan alteraciones en pacientes con FM (González-Villar et al., 2020) y recientemente se ha reportado que la tDCS durante el reposo puede modular las oscilaciones cerebrales (de Melo et al., 2020). Teniendo en cuenta nuestro diseño experimental (donde las quince sesiones de tDCS fueron aplicadas durante el reposo de las participantes), el uso de estos índices podría haber sido una alternativa para evaluar el efecto de la tDCS. No obstante, estos análisis no pudieron realizarse teniendo en cuenta el limitado número de canales del equipo EEG utilizado (sólo 8).

Otra explicación a nuestros resultados es el posible efecto de la estimulación simulada en si misma. Actualmente, sabemos que los procedimientos de estimulación simulada en los ensayos tDCS son fundamentales debido a la gran respuesta placebo presente en este tipo de ensayos (Vase & Wartolowska, 2019) y a la necesidad de controlar el cegamiento de los participantes para que no se sobreestimen los efectos del tratamiento (Wood et al., 2008). Sin embargo, el efecto de la tDCS simulada sigue siendo desconocido. Concretamente, este efecto se puede dividir en dos subefectos: el efecto placebo y los efectos neurobiológicos (derivados del uso de corrientes eléctricas débiles, aunque sea sólo al inicio y final de la sesión, como en nuestro caso). Se ha indicado que en los estudios con una sola sesión de tDCS es poco probable que la estimulación simulada produzca cambios duraderos en la excitabilidad cortical (Nitsche et al., 2008). Sin embargo, con un mayor número de sesiones, este efecto podría verse potenciado. En esta línea, algunos autores han reportado que los protocolos de estimulación de tDCS simulada (tanto una estimulación leve de 0,034 mA, como una rampa de subida y de bajada de 2mA durante 30 segundos al inicio y al final de la sesión) podrían ser suficientes para realizar cambios eléctricos en la actividad cortical (Boonstra et al., 2016; Fertonani et al., 2015; Nikolin et al., 2018). No obstante, otros autores no encuentran dichos efectos neurobiológicos del protocolo de simulación (Dyke et al., 2016; Stagg et al., 2013). Estas discrepancias en la literatura pueden explicarse por la heterogeneidad de los protocolos utilizados

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(Fonteneau et al., 2019). Por lo tanto, se necesita más investigación para que podamos determinar si específicamente nuestro protocolo de estimulación simulada pudo dar lugar a cambios plásticos en el Sistema Nervioso Central (SNC) de las pacientes.

Con el fin de aclarar estas cuestiones (el efecto de la práctica, el enmascaramiento del efecto de la tDCS por el efecto placebo, la poca sensibilidad de los índices electrofisiológicos seleccionados y el efecto electrofisiológico de la tDCS simulada), sería interesante por una parte, realizar un ensayo clínico con un registro electrofisiológico con un equipo más potente que nos permita realizar análisis más adecuados para evaluar la modulación cortical y, por otra parte, incluir en este ensayo un grupo que no reciba ni tratamiento activo ni simulado. Así, podríamos separar de manera precisa el efecto de la práctica del efecto de la intervención (independientemente de la condición tDCS activa o simulada), y comparar el efecto del tratamiento activo, el efecto del tratamiento simulado y la ausencia de intervención en el rendimiento cognitivo y en la actividad eléctrica cerebral de las pacientes con FM.

7.2 LIMITACIONES

La primera limitación a tener en cuenta es la muestra seleccionada. En este sentido, aunque nuestro estudio contaba con una de las mayores muestras de participantes hasta la fecha, los análisis se realizaron dividiendo la muestra en cuatro grupos de tratamiento y comparando los efectos entre ellos, por lo que el número de participantes pudo no ser suficiente para detectar efectos de la tDCS de pequeño tamaño. Además, el número de participantes por cada condición (grupo de tratamiento) no ha permitido realizar análisis de estratificación para definir si existen subgrupos de pacientes que se benefician más de la tDCS. El hecho de que la muestra estuviera compuesta exclusivamente por mujeres pudo ser también una variable que sesgó los resultados. Aunque la mayoría de los diagnósticos de FM son en mujeres (Wolfe et al., 1995), este aspecto representa una limitación en nuestro estudio en cuanto a su generalización a la población masculina. Por ello, antes de descartar la tDCS como tratamiento de la FM, consideramos que

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

podría ser interesante replicar este estudio con una muestra mayor y evaluando su efecto en ambos sexos.

La segunda limitación es la localización de la estimulación. Por un lado, debemos destacar que todas las dianas corticales estimuladas en esta tesis se localizaron en el hemisferio izquierdo. En la estimulación de las dianas clásicas (M1 y CPFDL), tomamos esta decisión para mantener la coherencia con la literatura anterior; ya que solamente dos estudios estimularon bilateralmente el CPFDL sin resultados concluyentes (To et al., 2017; Yoo et al., 2018). En la estimulación del COI, puesto que nuestro estudio es el primero que utiliza este área como diana de tDCS, hemos estimulado el hemisferio izquierdo por concordancia con el protocolo de estimulación en las dianas clásicas. Así pues, para todas las dianas, evaluar la eficacia de la tDCS en el hemisferio derecho es una asignatura pendiente. Este análisis puede ser especialmente relevante en el COI derecho, más relacionado con el procesamiento del dolor que el izquierdo, por lo que su estimulación podría ser más eficaz (Galhardoni et al., 2019). Por otro lado, no podemos asegurar que el montaje de HD-tDCS elaborado haya estimulado realmente el COI. Este montaje se basa en los datos de una investigación previa realizada por Bradley et al. (en prep.) donde mediante modelos computacionales, se calculó la intensidad de corriente necesaria y la localización de cada electrodo para alcanzar esta estructura cortical. Aunque las simulaciones por ordenador y el uso de un montaje de alta definición aumentan la probabilidad de alcanzar estructuras corticales profundas (Huang & Parra, 2019), no hay más investigación en este campo que corrobore este montaje. Además, la baja resolución espacial de la tDCS (los campos eléctricos generados son amplios entre las ubicaciones de los electrodos), la baja intensidad de la corriente de estimulación y las diferencias anatómicas individuales de las participantes, pudieron influir en la estructura cortical que finalmente recibió la estimulación (Shahid et al., 2014).

Consideramos que una tercera limitación es no haber incluido otras variables resultado que aporten índices más "objetivos" de los mecanismos centrales del dolor. La mayor parte de las variables de nuestro estudio eran subjetivas y orientadas a evaluar la sintomatología y estado general de las pacientes con FM. Aunque este tipo de variables

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

resultado son necesarias para determinar la eficacia de un tratamiento (el dolor es una experiencia esencialmente subjetiva), es cierto que son más susceptibles a sesgos (como la deseabilidad social en relación con los investigadores). De manera complementaria, teniendo en cuenta que el mecanismo de acción de la tDCS es la modulación de la plasticidad desadaptativa provocada por la SC, sería importante incluir la evaluación de las vías de modulación endógenas del dolor en los protocolos de evaluación. Para ello, podría usarse el QST, que aporta índices como la sumación temporal o la modulación condicionada al dolor, que son específicos para la evaluación de la modulación pronociceptiva y antinociceptiva, respectivamente (Arendt-Nielsen, 2015; Arendt-Nielsen & Yarnitsky, 2009; Backonja et al., 2013; Cruz-Almeida & Fillingim, 2014).

Como ya se ha indicado anteriormente, una cuarta limitación de esta tesis es la ausencia de un grupo sin intervención. El efecto observado en el grupo de estimulación simulada pudo deberse a una gran respuesta al placebo (Shaibani et al., 2017) o a un efecto neurobiológico (Fonteneau et al., 2019). Para evaluar adecuadamente la magnitud de la respuesta placebo sería interesante comparar un grupo con estimulación simulada y un grupo no tratado (Kirsch, 2013; Vase & Wartolowska, 2019). Además, para determinar el posible efecto neurobiológico de la estimulación simulada, sería necesario realizar más ensayos clínicos que combinen la tDCS con técnicas de registro de la actividad cerebral para ampliar el conocimiento sobre este efecto y optimizar los protocolos. Como alternativa a los protocolos de estimulación simulada, algunos autores han sugerido que el grupo placebo no debe recibir ningún tipo de estimulación y utilizar pretratamientos tópicos que reduzcan el eritema y minimicen la parestesia tanto en el grupo de estimulación activa como en el grupo placebo para mantener el cegamiento de los participantes (Guarienti et al., 2015; McFadden et al., 2011).

La quinta limitación considerada es el efecto de la medicación en el SNC. En ningún estudio de esta tesis pedimos a las participantes que suspendieran su medicación prescrita. Esta decisión fue tomada tanto para preservar la generalización de los resultados (la población de personas diagnosticadas con FM consume gran diversidad de fármacos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

y generaríamos un sesgo si eliminásemos esta característica), como por razones éticas (evitar un empeoramiento de los síntomas de las pacientes). Sin embargo, muchos de estos fármacos (como los ansiolíticos y antidepresivos) pueden afectar al SNC y, por lo tanto, al efecto de la tDCS y a los índices electrofisiológicos registrados en los Estudios 3 y 4. En el ensayo clínico con tDCS para controlar este efecto se indicó a las participantes que mantuviesen la pauta estable durante la duración del mismo. Puesto que estas pacientes tienen una pauta de medicación compleja y diferente, el tamaño muestral de nuestro estudio no fue suficiente para analizar el posible efecto de los fármacos en la eficacia de la tDCS. Sería interesante que investigaciones futuras esclareciesen esta cuestión. Además, siguiendo la recomendación de estudios previos, en nuestro ensayo excluimos a las pacientes que tomaban fármacos antiepilépticos, que pueden influir en la eficacia de la tDCS (Antal et al., 2010; Castillo-Saavedra et al., 2016; McLaren et al., 2018). Sin embargo, este criterio de exclusión pudo generar un sesgo en la generalización de nuestros resultados; por lo que sugerimos que en la investigación futura se controle como covariable el efecto de estos fármacos, evitando la exclusión de gran parte de las pacientes con FM.

La sexta y última limitación de este trabajo es la calidad del registro EEG incluido en el Estudio 4. Para este registro usamos el dispositivo híbrido StarStim 8 que permite tanto la estimulación tDCS como la adquisición de una señal EEG de manera ambulatoria, inalámbrica y sencilla. Aunque estos registros se llevaron a cabo en un ambiente tranquilo, las condiciones de adquisición no son comparables con las que hubiésemos tenido en un laboratorio (e.g., el uso de una jaula de Faraday para reducir las interferencias electromagnéticas o el aislamiento de ruidos externos y estímulos distractores). Además, el número de canales de los que dispone el StarStim 8 es escaso (8 canales de registro en comparación con el equipo de 62 canales utilizado en el Estudio 3). Estas características pudieron comprometer la calidad de los datos obtenidos (dificultando la eliminación de ruidos en los ICAS-*Independent Component Analysis*-), limitaron el tipo de análisis que se pudo realizar y supusieron la eliminación de varios participantes del análisis estadístico de los índices electrofisiológicos. Por lo tanto,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

consideramos que debemos ser cautelosos con los resultados obtenidos, i.e., no podemos descartar que la ausencia de efectos en los índices electrofisiológicos se deba a una falta de sensibilidad de los datos recogidos. Aunque lo hemos intentado corregir incluyendo los análisis de un índice más robusto como el GFP, creemos que sería interesante en estudios futuros realizar análisis de conectividad o análisis tiempo-frecuencia con datos obtenidos con un equipo de registro más potente. En este sentido, cabe decir que los nuevos dispositivos StarStim incluyen un mayor número de canales y pueden realizar el registro EEG de manera simultánea a la tDCS activa sin comprometer la calidad de los datos (Civile et al., 2020; Hagiwara et al., 2020; Luna et al., 2020). Esto abre un abanico de posibilidades para el uso de la tDCS, permitiendo observar el efecto de la estimulación en el cerebro en tiempo real y determinar los parámetros de dosificación individual en la práctica clínica (Dubreuil-Vall et al., 2017).

7.3 IMPLICACIONES DE ESTA TESIS DOCTORAL

A nivel general, nuestros resultados tienen implicaciones para la investigación y para la práctica clínica.

A nivel científico, nos hacen reflexionar sobre la importancia de la publicación de estudios metodológicamente sólidos con resultados contrarios a las hipótesis de partida. Actualmente hay un sesgo de publicación hacia resultados positivos que dificulta el avance del conocimiento científico (Hopewell et al., 2001; Matosin et al., 2014). La necesidad de transparencia en la publicación es especialmente relevante en los ensayos clínicos, donde los hallazgos tienen consecuencias directas para la salud de las personas. El hecho de no publicar resultados negativos sesga las conclusiones de la revisiones sistemáticas y conduce a una literatura acumulada que sobreestima los beneficios de los tratamientos, llevando a la práctica clínica tratamientos menos eficaces de lo esperado y dificultando la implementación de intervenciones basadas en la evidencia (Johnson & Dickersin, 2007). Para conseguir un conocimiento científico sólido es imprescindible el prerregistro de los protocolos de los ensayos clínicos,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

con una clara especificación de las variables resultado y de los análisis estadísticos previstos. Además, estos últimos deben ser seleccionados cuidadosamente de manera que evalúen los efectos clínicos del tratamiento- tanto de manera específica en cada uno de los síntomas, como también índices de evaluación del estado de salud global-, junto con biomarcadores objetivos- que nos ayuden a determinar el efecto de un tratamiento a nivel fisiológico-. Asimismo, puesto que en el prerregistro se calcula el tamaño muestral antes del inicio del ensayo, nos aseguramos de que la potencia estadística de los resultados que obtendremos será suficiente para alcanzar conclusiones robustas y con impacto real.

A nivel clínico, nuestra investigación destaca la importancia de diseñar protocolos de evaluación exhaustivos de las pacientes con FM, donde se evalúe el cuadro sintomatológico al completo y se incluya una valoración de las vías de modulación endógena del dolor. Si conseguimos estratificar a las pacientes en función de sus características clínicas, podremos orientar las intervenciones de manera personalizada y alcanzaremos un alivio de los síntomas más efectivo. Además, consideramos que la mejoría que encontramos en todos los grupos de tratamiento (incluyendo el grupo placebo) tiene implicaciones en el abordaje clínico del dolor crónico. El dolor es una experiencia sensitiva y emocional compleja que está influía por factores fisiológicos, emocionales, cognitivos y contextuales. Los resultados de esta tesis nos indican que las pacientes percibieron una mejora en todos los aspectos clínicos de su enfermedad probablemente causada por variables inespecíficas (como el trato con las investigadoras, el apoyo entre pares, las expectativas de mejora, etc.). Por lo tanto, de acuerdo con varios estudios previos (Nielson & Weir, 2001; Salathé et al., 2018), nuestros hallazgos destacan la importancia de implementar un enfoque biopsicosocial en la práctica clínica. Esta implicación es especialmente relevante ya que el dolor crónico es actualmente uno de los mayores problemas sanitarios y supone una elevada carga económica social (Breivik et al., 2006). Concretamente, afecta al 19% de los adultos europeos (Langley, 2011) y solamente el 30% de los casos son tratados con éxito (Borsook et al., 2011). Con un enfoque biopsicosocial podríamos potenciar el efecto de los tratamientos cuidando los aspectos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

contextuales y sociales durante la práctica clínica y combinando el efecto de diferentes terapias (como la farmacológica, la psicológica-conductual y el ejercicio físico). De esta manera, reduciríamos el sufrimiento de los pacientes y la carga social y económica asociadas a estas enfermedades.

7.4 LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Teniendo en cuenta los resultados, las limitaciones y las implicaciones de este trabajo, consideramos que las líneas de continuidad de esta tesis doctoral son las siguientes.

En primer lugar, dada la alta prevalencia de los trastornos que cursan con dolor crónico y la escasez de alternativas terapéuticas eficaces, se necesita ampliar el conocimiento sobre la eficacia de las técnicas de neuromodulación para el tratamiento de diferentes patologías que presenten SC del dolor. En este sentido, con el objetivo de determinar el efecto de la tDCS sobre el dolor crónico, proponemos realizar un ensayo clínico con una amplia muestra de participantes contando con un grupo de estimulación activa, un grupo de estimulación simulada y un grupo sin tratamiento. Además, teniendo en cuenta que el efecto placebo encontrado en esta tesis doctoral pudo estar propiciado por la situación de intervención, consideramos interesante realizar el estudio con un protocolo de tDCS en casa. Este tipo de intervención también propiciaría la adherencia al tratamiento, ya que es una alternativa más cómoda al permitir realizar las sesiones de tratamiento en un ambiente tranquilo y con un horario flexible.

Por otra parte, consideramos de gran relevancia evaluar el efecto de otras técnicas de neuromodulación en el tratamiento del dolor crónico. En esta línea, proponemos realizar un ensayo clínico donde se compare el efecto de la tDCS con el efecto de la Estimulación Transcraneal por Corriente Alterna (tACS; de sus siglas en inglés *Transcranial Alternating Current Stimulation*) (Peng & Tang, 2016). Puesto que los pacientes con dolor crónico presentan alteraciones en la conectividad funcional entre regiones corticales y una desincronización de los ritmos cerebrales (González-Roldán et al., 2016; González-Villar et al., 2020;

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Lim et al., 2016; Mykland et al., 2019; Vuckovic et al., 2014), la tACS podría ser beneficiosa dado que coordina las oscilaciones de la activad neural mediante su sincronización con la fase de la estimulación (Woods et al., 2016). Pocos estudios han profundizado en estos efectos para el tratamiento del dolor crónico, pero los resultados son prometedores. En esta línea, un estudio reciente informó que la estimulación con tACs en la frecuencia de alfa aumenta significativamente las oscilaciones alfa en la región somatosensorial, y que este aumento se correlaciona con el alivio del dolor (Ahn et al., 2019).

Finalmente, consideramos que debería explorarse más a fondo si ciertas modalidades de tDCS simulada tienen un efecto neurobiológico y, en caso afirmativo, cuáles. Para ello, destacamos la importancia de incluir en los protocolos de evaluación de los ensayos clínicos el registro de la actividad cerebral. Asimismo, sugerimos ampliar la investigación de los efectos clínicos acumulativos de la tDCS simulada de baja intensidad y repetida, ya que la evidencia es contradictoria: mientras que hay estudios que sugieren que la tDCS activa (1-2mA) no es lo suficientemente intensa para ser efectiva (Liu et al., 2018), hay autores que sugieren que los protocolos de tDCS simulada son suficientes para generar efectos (Loo et al., 2018).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

8 CONCLUSIONES

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CONCLUSIONES

Los resultados de esta tesis doctoral han permitido la elaboración de las siguientes conclusiones:

- Tanto la tDCS activa como la simulada produjeron una mejoría en los síntomas principales de la FM: dolor clínico y experimental, fatiga, problemas cognitivos y trastornos del sueño. Esta mejoría se mantuvo durante 6 meses.
- Únicamente para las alteraciones afectivas, el efecto de la tDCS activa fue superior a la simulada, pero la evidencia de este efecto no fue lo suficientemente robusta.
- A lo largo de las sesiones de tDCS se observó una mejora del dolor, aunque esta evolución fue fluctuante y no fue posible establecer el número mínimo de sesiones necesarias para aliviar este síntoma.
- La tDCS es una técnica segura y bien tolerada por las pacientes con FM, ya que no encontramos diferencias entre los efectos adversos presentes después de la tDCS activa y simulada.
- La intervención realizada, tanto tDCS activa como simulada, mejoró la calidad de vida de las pacientes y el impacto de su enfermedad. Estos efectos fueron clínicamente significativos y se mantuvieron durante 6 meses.
- En una tarea de control cognitivo, las pacientes mostraron peor rendimiento y alteraciones en la actividad eléctrica cerebral- i.e., una menor implicación de recursos neurales y una asignación deficiente de los recursos atencionales-, en comparación con las controles sanas.
- La tDCS tanto activa como simulada provocó una mejoría en el rendimiento cognitivo de esta tarea y una mejor asignación de los recursos neurales atencionales.
- Las quejas cognitivas en FM se relacionaron con la amplitud de los índices de potenciales evocados (N2 y P3) durante la ejecución de una tarea de control cognitivo.
- No hubo diferencia de efectos entre las dianas corticales seleccionadas (M1, CPFDL y COI) en ninguna de las variables analizadas.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- Nuestros resultados arrojan dudas sobre la eficacia de la tDCS como tratamiento de la FM y destacan la importancia del efecto placebo.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CONCLUSIONS

Considering the results of this doctoral thesis, we can draw the following conclusions:

- Both active and sham tDCS produced an improvement in the main symptoms of FM: clinical and experimental pain, fatigue, cognitive problems, and sleep disorders. This improvement was maintained for 6 months.
- Only for affective disturbances, the effect of active tDCS was superior to sham, but the evidence for this effect was not robust enough.
- Throughout the tDCS sessions, we observed an improvement in pain, although this evolution was fluctuating. Moreover, we could not establish the minimum number of sessions necessary to alleviate this symptom.
- tDCS is a safe and well tolerated technique by patients with FM, since no differences were found between the adverse effects present after active and sham tDCS.
- The intervention, both active and sham tDCS, improved patients' quality of life and the impact of their disease. These effects were clinically significant and were maintained for 6 months.
- During a cognitive control task, patients showed poorer performance and alterations in brain electrical activity - i.e., lower neural resources involvement and inadequate allocation of attentional resources - compared to healthy women.
- Both active and sham tDCS improved cognitive performance on this task and produced a more efficient allocation of attentional neural resources.
- Cognitive complaints in FM were related to the amplitude of evoked potential indices (N2 and P3) during the performance of a cognitive control task.
- There was no difference in effects between the selected cortical targets (M1, DLPDC and OIC) in any of the variables analyzed.
- Our results question the efficacy of tDCS as a treatment for FM and highlight the importance of the placebo effect.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

9 ANEXOS

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO I. ARTÍCULOS PUBLICADOS

Artículos derivados de los estudios principales de esta tesis

Samartin-Veiga, N., Pidal-Miranda, M., González-Villar, A. J., Bradley, C., Garcia-Larrea, L., O'Brien, A. T., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2021). Transcranial direct current stimulation of three cortical targets is no more effective than placebo as treatment for fibromyalgia: a double-blind sham-controlled clinical trial. *Pain*. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000002493

Empleado en:
Capítulo 3: Estudio 1.

Contribución específica en la publicación:
Samartin-Veiga N. participó en el diseño experimental, en la adquisición y análisis de los datos, en la interpretación y discusión de los resultados y en la escritura del manuscrito original.

Índices de calidad:
Índice de impacto (2020): 6,961
Cuartil (2020): Q1 en *Neuroscience, Anesthesiology* y *Clinical neurology*.

Autorización de la revista:
La revista *PAIN*, donde se ha publicado el artículo original que se ha empleado en el Estudio 1 de la presente tesis doctoral, permite la reutilización del manuscrito final por parte de la autora como parte de su tesis siguiendo la política de Wolters Kluwer a la que se acoge (*https://bit.ly/3O7xn1e*)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Samartin-Veiga, N., González-Villar A. J., Pidal-Miranda M., Vázquez-Millán A., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2022). Active and sham transcranial direct current stimulation (tDCS) improved quality of life in female patients with fibromyalgia. *Quality of Life Research*. 1-16. Doi: 10.1007/s11136-022-03106-1

Empleado en:
Capítulo 4: Estudio 2.

Índices de calidad:
Índice de impacto (2020): 4,147
Cuartil (2020): Q1 en *Health care science & services*, *Health policy & services* y *Public, environmental & occupational health.*

Contribución específica en la publicación:
Samartin-Veiga N. participó en el diseño experimental, en la adquisición y análisis de los datos, en la interpretación y discusión de los resultados y en la escritura del manuscrito original.

Autorización de la revista:
La revista *Quality of Life Research*, donde se ha publicado el artículo original que se ha empleado en el Estudio 2 de la presente tesis doctoral, permite la reutilización del artículo por parte de la autora como parte de su tesis al haberse publicado bajo la licencia *Creative Commons (https://bit.ly/3OgZ1ZR)*

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Samartin-Veiga, N., González-Villar, A. J., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2019). Neural correlates of cognitive dysfunction in fibromyalgia patients: Reduced brain electrical activity during the execution of a cognitive control task. *NeuroImage: Clinical. 23*, 101817. Doi: 10.1016/j.nicl.2019.101817

Empleado en:
Capítulo 5: Estudio 3.

Índices de calidad:
Índice de impacto (2019): 4,350
Cuartil (2019): Q2 en *Neuroimaging.*

Contribución específica en la publicación:
Samartin-Veiga N. participó en la adquisición y análisis de los datos, en la interpretación y discusión de los resultados y en la escritura del manuscrito original.

Autorización de la revista:
La revista *NeuroImage: Clinical*, donde se ha publicado el artículo original que se ha empleado en el Estudio 3 de la presente tesis doctoral, permite la reutilización del artículo por parte de la autora como parte de su tesis al haberse publicado bajo la licencia *Creative Commons (https://bit.ly/3rit1KE).*

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Otros artículos derivados de los datos de esta tesis

Gil-Ugidos, A., Rodríguez-Salgado, D., Pidal-Miranda, M., **Samartin-Veiga, N**., Fernández-Prieto, M., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2021). Working memory performance, pain and associated clinical variables in women with fibromyalgia. *Frontiers in psychology*, *12*. Doi: 10.3389/fpsyg.2021.747533

Índices de calidad:
Índice de impacto (2020): 2,988
Cuartil (2020): Q2 en *Psychology, multidisciplinary*.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Otros artículos relacionados con los objetivos de esta tesis

González-Villar, A. J., **Samartin-Veiga, N.**, Arias, M., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2017). Increased neural noise and impaired brain synchronization in fibromyalgia patients during cognitive interference. *Scientific reports*, *7*(1), 1-8. Doi: 10.1038/s41598-017-06103-4

Índices de calidad:
Índice de impacto (2017): 4,122
Cuartil (2017): Q1 en *Multidisciplinary Sciences*.

Fernandes, C., Pidal-Miranda, M., **Samartin-Veiga, N.**, & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2019). Conditioned pain modulation as a biomarker of chronic pain: a systematic review of its concurrent validity. *Pain*, *160*(12), 2679-2690. Doi: 10.1097/j.pain.0000000000001664

Índices de calidad:
Índice de impacto (2019): 5,483
Cuartil (2019): Q1 en *Neuroscience, Anesthesiology* y *Clinical neurology*.

Samartin-Veiga, N., González-Villar, A. J., Triñanes, Y., Gómez-Perretta, C., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2020). Effects of intensity, attention and medication on auditory-evoked potentials in patients with fibromyalgia. *Scientific reports*, *10*(1), 1-12.Doi: 10.1038/s41598-020-78377-0

Índices de calidad:
Índice de impacto (2020): 4,380
Cuartil (2020): Q1 en *Multidisciplinary Sciences*.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO II. PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DEL ESTUDIO 1

Entrevista clínica

FECHA: _____ **CÓDIGO:**_____

Información personal y de contacto:

Dirección:_____

Tlf:_____ **E-mail:**_____

Fecha de nacimiento:_____ **Edad:**_____ **Peso:**_____ **Estatura:**_____

Estado Civil: □Soltera □Casada □Separada □Viuda **Nº de hijos:**_____

Nivel de estudios: □Ninguno □Elemental □Bachillerato □FP □Universitarios

Ocupación: □Estudiante □Ama de casa □Parada □Trabajo a tiempo parcial

□Trabajo a tiempo total □Jubilada **Profesión:**_____

Hábitos de vida:

¿Sigue una dieta especial? Si□ No□ _____ **¿Considera que sigue una dieta equilibrada?** Si□ No□

¿Fuma? Si□ No□ **En caso de que fume, ¿desde cuándo?**_____ **¿cuánto?**_____

¿Hace deporte? Si□ No□ **¿Con qué frecuencia?** _____minutos/día **¿Cuál/es?**_____

Historia Clínica:

Diagnóstico de FM: Si□ No□ **Edad a la que fue diagnosticada:**_____

¿Antecedente familiar con fibromialgia/dolor de cabeza/disfunción temporo-mandibular/irritación de la vejiga/colon irritable?

¿Cuál?_____Parentesco:_____

Dolor en cuadrante: □Sup/Drcho □Sup/Izdo □Inf/Drcho □Inf/Izdo □Raquis

¿Diagnóstico de alguna otra enfermedad? ¿Cuál/es?

¿Enfermedad que causa síntomas similares a la FM?
Si□ No□ ¿Cuál?_____

¿Patología tiroidea?
Si□ No□ ¿Cuál?_____

¿Autoinmunes (reumáticas de otro tipo)?
Si□ No□ ¿Cuál?_____

¿Enfermedad que cause dolor crónico o fatiga?
Si□ No□ ¿Cuál?_____

¿Digestivas?
Si□ No□ ¿Cuál?_____

¿Depresión previa a FM?
Si□ No□ ¿Cuando?_____

¿Insomnio previo a FM?
Si□ No□ ¿Cuando?_____

CÓDIGO FM:
□**3A** □**3B** □**4A** □**4B** □**5**

Historia de vida:

¿Cuándo tuvo su primera menstruación? _____ **¿Es/era dolorosa?** Si□ No□

¿Menopausia? Si□ No□ **¿Fecha de la última menstruación?**_____

¿Acontecimiento vital estresante? Si□ No□ ¿Cuál?

_____

_____

¿Ha sido víctima de algún tipo de violencia/abuso? Si□ No□ ¿Cuál?

_____

_____

Tratamiento actual: **¿Cuánto tiempo lleva con el tratamiento actual?** _____

Analgésicos/antiinflamatorios:

Opioides:

Sedantes:

Antidepresivos/ansiolíticos:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Variables resultado

Cuestionario de impacto de la fibromialgia revisado: FIQ-R 3a Dolor y FIQ-R 3b fatiga (marcado en rojo)

Spanish version of Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR)

1.- Instrucciones: Para cada pregunta marque una **X** en la casilla que mejor **indique la dificultad con la que ha realizado cada una de las siguientes actividades a causa de la fibromialgia durante la última semana (o la última vez que lo realizó).**

	DIFICULTAD	
a) Peinarse	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Máxima**
b) Caminar 20 minutos sin necesidad de pararse	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Máxima**
c) Preparar la comida	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Máxima**
d) Barrer, fregar o pasar la aspiradora	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Máxima**
e) Levantar y transportar una bolsa de la compra llena	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Máxima**
f) Subir escaleras	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Máxima**
g) Cambiar la ropa de la cama	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Máxima**
h) Estar sentada en una silla durante 45 minutos	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Máxima**
i) Hacer la compra	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Máxima**

2.- Instrucciones: Para cada pregunta marque una **X** en la casilla que mejor **indique la influencia global que ha ejercido su fibromialgia en los últimos 7 días**

a) La fibromialgia me impidió hacer lo que tenía proyectado esta semana	**Nunca** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Siempre**
b) Los síntomas de mi fibromialgia me superaron totalmente (me abruman).	**Nunca** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Siempre**

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.- Instrucciones: Para cada pregunta marque una **X** en la casilla que mejor **indique la intensidad de los síntomas de su fibromialgia durante los últimos 7 días**

a) Dolor	**Ningún dolor**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Dolor insoportable**
b) Energía	**Muchísima energía**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Ninguna energía**
c) Rigidez	**Ninguna rigidez**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Rigidez intensa**
d) Calidad del sueño	**Me levanto descansada**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Me levanto muy cansada**
e) Depresión	**Nada deprimida**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Muy deprimida**
f) Problemas de memoria	**Buena memoria**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Muy mala memoria**
g) Ansiedad	**Nada ansiosa**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Muy ansiosa**
h) (Hiper)Sensibilidad al tacto	**Ninguno**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Muchísimo**
i) Problemas de equilibrio	**Ninguno**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Severos**
j) Grado de sensibilidad al ruido intenso, la luz brillante, los olores, el frío	**Ninguna sensibilidad**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Mucha sensibilidad**

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS)

HADS: Hospital, ansiedad y depresión.

No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea cada pregunta y subraye la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana. No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta: en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

A.1. Me siento tensa o nerviosa:
3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:
0. Ciertamente, igual que antes
1. No tanto como antes
2. Solamente un poco
3. Ya no disfruto con nada

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:
3. Sí, y muy intenso
2. Sí, pero no muy intenso
1. Sí, pero no me preocupa
0. No siento nada de eso

D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:
0. Igual que siempre
1. Actualmente, algo menos
2. Actualmente, mucho menos
3. Actualmente, en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:
3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

D.3. Me siento alegre:
3. Nunca
2. Muy pocas veces
1. En algunas ocasiones
0. Gran parte del día

A.4. Soy capaz de permanecer sentada tranquila y relajada:
0. Siempre
1. A menudo
2. Raras veces
3. Nunca

D.4. Me siento lenta y torpe:
3. Gran parte del día
2. A menudo
1. A veces
0. Nunca

A.5. Experimento una desagradable sensación de "nervios y hormigueos" en el estómago:
0. Nunca
1. Sólo en algunas ocasiones
2. A menudo
3. Muy a menudo

D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal:
3. Completamente
2. No me cuido como debería hacerlo
1. Es posible que no me cuide como debiera
0. Me cuido como siempre lo he hecho

A.6. Me siento inquieta como si no pudiera parar de moverme:
3. Realmente mucho
2. Bastante
1. No mucho
0. Nunca

D.6. Espero las cosas con ilusión:
0. Como siempre
1. Algo menos que antes
2. Mucho menos que antes
3. En absoluto

A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:
3. Muy a menudo
2. Con cierta frecuencia
1. Raramente
0. Nunca

D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:
0. A menudo
1. Algunas veces
2. Pocas veces
3. Casi nunca

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Cuestionario de fallos de memoria de la vida cotidiana (MFE)

MODIFICACIÓN DEL CUESTIONARIO DE FALLOS DE MEMORIA EN LA VIDA COTIDIANA (MFE-30)

¿TIENE USTED PROBLEMAS DE MEMORIA? ☐ No ☐ Sí

INSTRUCCIONES

A continuación hay una lista de 30 fallos de la memoria que pueden ocurrir en la vida cotidiana. Marque en la opción que mejor le represente. Señale con una X sobre la casilla NUNCA O CASI NUNCA si cree que esa afirmación no es correcta sobre usted; POCAS VECES si es algo que le ha pasado, pero en contadas ocasiones; A VECES SÍ Y A VECES NO, si le sucede o no le sucede con la misma frecuencia; MUCHAS VECES si es algo que le pasa a menudo; y SIEMPRE O CASI SIEMPRE si la afirmación representa algo muy habitual en usted.

POR FAVOR, RESPONDA A TODAS LAS PREGUNTAS.

		NUNCA O CASI NUNCA	POCAS VECES	A VECES SÍ Y A VECES NO	MUCHAS VECES	SIEMPRE O CASI SIEMPRE
1	Los fallos de mi memoria me causan problemas en la vida cotidiana					
2	Olvido dónde he puesto alguna cosa. Pierdo cosas por casa					
3	Olvido lugares en los que otros me dicen que he estado antes					
4	Tengo dificultades para seguir una historia por televisión					
5	No me adapto a los cambios en mis actividades diarias. Sigo por error antiguas rutinas					
6	Tengo que volver a comprobar si he hecho alguna cosa que tenía la intención de hacer					
7	Olvido cuándo ocurrieron algunas cosas					
8	Olvido llevar conmigo objetos que necesito (llaves, gafas, monedero...) o me los dejo y tengo que volver a buscarlos					
9	Olvido algo que me dijeron ayer o hace pocos días					
10	Empiezo a leer algo sin darme cuenta de que ya lo había leído antes					
11	Divago en las conversaciones y me dejo llevar hacia temas sin importancia					

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

		NUNCA O CASI NUNCA	POCAS VECES	A VECES SÍ Y A VECES NO	MUCHAS VECES	SIEMPRE O CASI SIEMPRE
12	No reconozco a parientes o amigos cuando me cruzo con ellos por la calle					
13	Tengo dificultades para aprender nuevas habilidades o destrezas					
14	Tengo una palabra "en la punta de la lengua". Sé lo que quiero decir pero no encuentro la expresión adecuada					
15	Olvido cosas que quería hacer o que había planeado hacer. Se me olvidan las citas					
16	Olvido detalles de lo que hice o me ocurrió el día anterior					
17	Olvido el tema de una conversación o tengo que preguntar: ¿de qué estábamos hablando?					
18	Pierdo el hilo cuando leo un periódico, una revista o un libro y tengo que volver a empezar					
19	Olvido dar recados importantes a la gente					
20	Olvido detalles sobre mi mismo (mi edad, mi teléfono…)					
21	Mezclo o confundo detalles de cosas que me han contado otras personas					
22	Olvido anécdotas o chistes que me han contado anteriormente					
23	Olvido detalles de cosas que hago habitualmente (lo que tengo que hacer o la hora a la que debo hacerlo)					
24	Olvido caras de personas famosas que veo con frecuencia por televisión o en fotografías					
25	Olvido dónde guardo las cosas o las busco sitios equivocados					
26	Me pierdo o sigo una dirección errónea en viajes, paseos o edificios en los que he estado antes					
27	Hago algo dos veces por error cuando sólo había que hacerlo una (p.e. echar sal en la comida)					
28	Repito a alguien lo que acabo de contarle o le hago dos veces la misma pregunta					
29	Olvido cómo se usa un objeto o aparato nuevo aunque ya lo hubiera usado antes					
30	Olvido el nombre de personas conocidas					

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI)

Las siguientes cuestiones hacen referencia a sus hábitos de sueño sólo durante el último mes. Sus respuestas deben reflejar fielmente lo ocurrido la mayoría de días y noches del último mes. Por favor conteste a todas las preguntas.

1. Durante el último mes, ¿a qué hora solía acostarse por la noche?

HORA HABITUAL DE ACOSTARSE _____

2. Durante el último mes, ¿cuánto tiempo (en minutos) le ha costado quedarse dormido después de acostarse por las noches?

NUMERO DE MINUTOS PARA CONCILIAR EL SUEÑO _____

3. Durante el último mes, ¿a qué hora se ha levantado habitualmente por la mañana?

HORA HABITUAL DE LEVANTARSE _____

4. Durante el último mes, ¿cuántas horas de sueño real ha mantenido por las noches? (puede ser diferente del numero de horas que estuvo acostado)

HORAS DE SUEÑO POR NOCHE _____

Para cada una de las cuestiones siguientes, seleccionar la respuesta más adecuada a su situación. Por favor conteste todas las preguntas.

5. Durante el último mes, ¿con qué frecuencia ha tenido un sueño alterado a consecuencia de....?

(a) no poder conciliar el sueño después de 30 minutos de intentarlo

○ No me ha ocurrido durante el último mes	○ Menos de una vez a la semana	○ Una o dos veces a la semana	○ Tres o más veces a la semana

(b) despertarse en mitad de la noche o de madrugada

○ No me ha ocurrido durante el último mes	○ Menos de una vez a la semana	○ Una o dos veces a la semana	○ Tres o más veces a la semana

(c) tener que ir al baño

○ No me ha ocurrido durante el último mes	○ Menos de una vez a la semana	○ Una o dos veces a la semana	○ Tres o más veces a la semana

(d) no poder respirar adecuadamente

○ No me ha ocurrido durante el último mes	○ Menos de una vez a la semana	○ Una o dos veces a la semana	○ Tres o más veces a la semana

(e) tos o ronquidos

○ No me ha ocurrido durante el último mes	○ Menos de una vez a la semana	○ Una o dos veces a la semana	○ Tres o más veces a la semana

(f) sensación de frío

○ No me ha ocurrido durante el último mes	○ Menos de una vez a la semana	○ Una o dos veces a la semana	○ Tres o más veces a la semana

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(g) sensación de calor

O No me ha ocurrido durante el último mes	O Menos de una vez a la semana	O Una o dos veces a la semana	O Tres o más veces a la semana

(h) pesadillas

O No me ha ocurrido durante el último mes	O Menos de una vez a la semana	O Una o dos veces a la semana	O Tres o más veces a la semana

(i) sentir dolor

O No me ha ocurrido durante el último mes	O Menos de una vez a la semana	O Una o dos veces a la semana	O Tres o más veces a la semana

(j) otra causa(s), describir: _____

_____

_____

¿Con qué frecuencia ha tenido un sueño alterado a consecuencia de este problema?

O No me ha ocurrido durante el último mes	O Menos de una vez a la semana	O Una o dos veces a la semana	O Tres o más veces a la semana

6. Durante el último mes, ¿cómo calificaría, en general, la calidad de su sueño?

Bastante buena O
Buena O
Mala O
Bastante mala O

7. Durante el último mes, ¿con que frecuencia tuvo que tomar medicinas (prescritas o automedicadas) para poder dormir?

O No las he necesitado durante el último mes	O Menos de una vez a la semana	O Una o dos veces a la semana	O Tres o más veces a la semana

8. Durante el último mes, ¿con que frecuencia tuvo dificultad para mantenerse despierto mientras conducía, comía o desarrollaba alguna actividad social?

O No me ha ocurrido durante el último mes	O Menos de una vez a la semana	O Una o dos veces a la semana	O Tres o más veces a la semana

9. Durante el último mes, ¿cómo de problemático ha resultado para usted el mantener el entusiasmo por hacer las cosas?

No ha resultado problemático en absoluto O
Sólo ligeramente problemático O
Moderadamente problemático O
Muy problemático O

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Umbrales de dolor por presión (PPT)

PROTOCOLO REGISTRO CON ALGÓMETRO

Pre-tratamiento Post-tratamiento

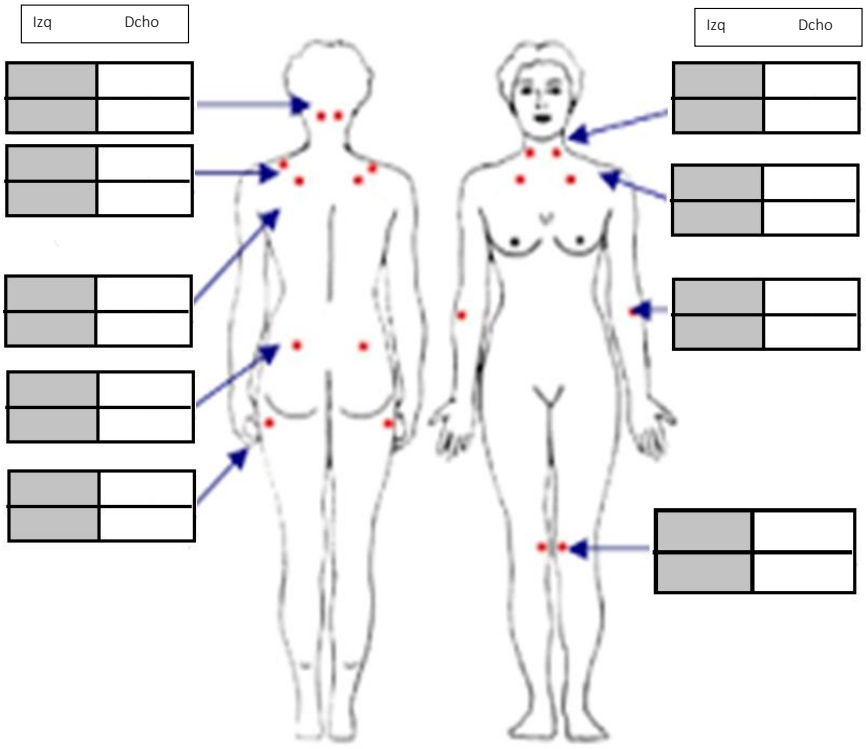
CÓDIGO:

U: Umbral T: Tolerancia

Punto de control: Pulgar

U

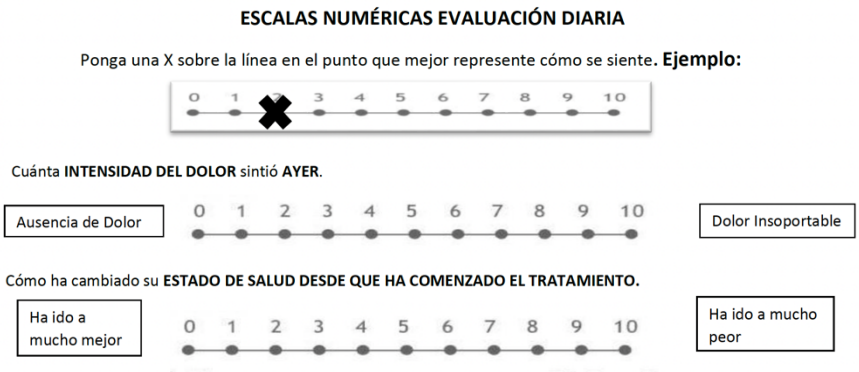
T



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Cuestionarios durante las sesiones

Escalas de Calificación Numérica diaria de dolor y de salud general



USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Cuestionario de efectos secundarios de la tDCS

tDCS: Cuestionario de efectos adversos.

Sujeto: ____ Sesión: ____

Nombre: _____

Fecha: _____

Ha sentido alguno de los siguientes síntomas o efectos secundarios?	Introduzca un valor (1-4) en el siguiente espacio 1. Ausente 2. Leve 3. Moderado 4. Grave	Si han estado presentes: están relacionados con la tDCS? 1. No 2. Remotamente 3. Posiblemente sí 4. Probablemente sí 5. Definitivamente sí	Comentarios
Dolor de cabeza			
Dolor de cuello			
Dolor en el cuero cabelludo			
Cosquilleo			
Picor			
Quemazón			
Rojez en la piel			
Adormecimiento			
Problemas de concentración			
Cambios de humor repentinos			
Sensación de cansancio			
Sensación de náusea			
Otros (especificar)			

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO III. MATERIAL SUPLEMENTARIO DEL ESTUDIO 1

Tabla S1. Prueba de comparación de modelos de variantes LMR para las variables clínicas (FIQ3a-dolor, FIQ3b-fatiga, HADS, MFE, PSQI y PPT). Selección del modelo en función del AIC (cuanto más bajo, mejor es el ajuste del modelo a los datos).

Modelos LMR para FIQ-R 3a Dolor	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	1948,5	2012,1	-958,27
Imputación de la media	1865,3	1928,9	-916,67
Imputación de la mediana	1870,6	1934,2	-919,29
Modelos LMR para FIQ-R 3b Fatiga	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	2039,5	2103,1	-1003,74
Imputación de la media	1960,8	2024,4	-964,42
Imputación de la mediana	1966,6	2030,1	-967,28
Modelos LMR para HADS	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	2601,1	2664,7	-1284,5
Imputación de la media	2529,1	2592,7	-1248,6
Imputación de la mediana	2530,9	2594,5	-1249,5
Modelos LMR para MFE	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	3503,5	3567,1	-1735,8
Imputación de la media	3386,4	3449,9	-1677,2
Imputación de la mediana	3389,2	3452,8	-1678,6
Modelos LMR para PSQI	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	2165,1	2228,6	-1066,5
Imputación de la media	2108,0	2171,6	-1038,0
Imputación de la mediana	2111,7	2175,3	-1039,8
Modelos LMR para PPT	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	937,15	1000,73	-452,58
Imputación de la media	821,15	884,73	-394,58
Imputación de la mediana	823,75	887,33	-395,87

AIC: criterio de información de Akaike; BIC: criterio de información bayesiano; LOCFB: Última observación llevada a cabo; FIQ-R: Cuestionario de impacto de la fibromialgia revisado; HADS: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria; MFE: Cuestionario de fallos de memoria de la vida cotidiana; PSQI: Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh; PPT: Umbrales de dolor por presión.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla S2. Prueba de comparación de modelos de variantes LMR para las NRS diarias de dolor. Selección del modelo en función del AIC (cuanto más bajo, mejor es el ajuste del modelo a los datos).

Modelos LMR para NRS diaria de dolor	AIC	BIC	logLik
Imputación del LOCFB	6256,6	6587,4	-3068,3
Imputación de la media	5855,5	6186,4	-2867,8
Imputación de la mediana	5873,4	6204,3	-2876,7

AIC: criterio de información de Akaike; BIC: criterio de información bayesiano; LOCFB: Última observación llevada a cabo; NRS: Escala de Calificación Numérica.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla S3. Análisis ANOVA del modelo LMR sin imputación de los datos en las variables clínicas evaluadas antes del tratamiento.

Variable	Grados de libertad (num;denom)	F	p
FIQ-R 3a Dolor			
Grupo	3; 129	0,503	0,1453
Tiempo	2; 114,26	5,035	0,0212
Tiempo*Grupo	6; 113,98	0,397	0,7995
FIQ-R 3b Fatiga			
Grupo	3; 128,56	1,828	0,1453
Tiempo	2; 115,63	3,986	0,0212
Tiempo*Grupo	6; 115,80	0,51	0,7995
HADS			
Grupo	3; 129,25	0,206	0,8919
Tiempo	2; 105,74	13,279	<0,0001
Tiempo*Grupo	6; 105,17	2,189	0,0497
MFE			
Grupo	3; 135,13	2,026	0,1132
Tiempo	2; 135,13	2,86	0,0607
Tiempo*Grupo	6; 135,13	1,494	0,1847
PSQI			
Grupo	3; 129,94	0,671	0,5714
Tiempo	2; 107,47	6,28	0,0026
Tiempo*Grupo	6; 106,19	1,15	0,339
PPT			
Grupo	3; 115,44	0,418	0,7405
Tiempo	2; 106,00	4,035	0,0205
Tiempo*Grupo	6; 105,68	0,448	0,8448

FIQ-R: Cuestionario de impacto de la fibromialgia revisado; HADS: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria; MFE: Cuestionario de fallos de memoria de la vida cotidiana; PSQI: Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh; PPT: Umbrales de dolor por presión.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla S4. Análisis ANOVA del modelo LMR sin imputación de los datos en las NRS diarias de dolor evaluadas durante el tratamiento.

NRS Dolor	Grados de libertad (num;denom)	F	p
Grupo	3; 127,770	0.524	0,666
Tiempo	17; 597,680	9.266	<0,0001
Tiempo*Grupo	51; 590,280	1.326	0,070

NRS: Escala de Clasificación Numérica

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla S5. Porcentaje de pacientes que declararon efectos secundarios relacionados con la tDCS y su frecuencia (número de días). Resultados de la comparación (pruebas Chi-cuadrado) entre los grupos de tDCS activa (incluyendo M1, CPFDL y COI) frente a la tDCS simulada.

Efectos secundarios (moderados/severos)	Nº de días / Grupo	0	1-5	6-10	11-15
Dolor de cabeza Chi^2= 2,160; n.s.	Simulada	61,5%	26,9%	11,5%	0,0%
	Activa	61,9%	31,0%	4,8%	2,4%
Dolor de cuello Chi^2= 6,125; n.s.	Simulada	61,5%	30,8%	3,8%	3,8%
	Activa	79,8%	19,0%	0,0%	1,2%
Dolor en el cuero cabelludo Chi^2= 3,923; n.s.	Simulada	80,8%	15,4%	0,0%	3,8%
	Activa	79,8%	17,9%	2,4%	0,0%
Hormigueo Chi^2 = 4,203; n.s.	Simulada	38,5%	57,7%	0,0%	3,8%
	Activa	39,3%	42,9%	11,9%	6,0%
Picor Chi^2= 1,635; n.s.	Simulada	26,9%	53,8%	11,5%	7,7%
	Activa	23,8%	46,4%	11,9%	17,9%
Quemazón Chi^2= 1,687; n.s.	Simulada	65,4%	30,8%	0,0%	3,8%
	Activa	60,7%	28,6%	6,0%	4,8%
Enrojecimiento Chi^2= 2,123; n.s.	Simulada	84,6%	11,5%	0,0%	3,8%
	Activa	73,8%	14,3%	6,0%	6,0%
Adormecimiento Chi^2= 2,911; n.s.	Simulada	84,6%	15,4%	0,0%	0,0%
	Activa	70,2%	22,6%	4,8%	2,4%
Problemas de concentración Chi^2= 0,859; n.s.	Simulada	76,9%	15,4%	7,7%	0,0%
	Activa	72,6%	22,6%	4,8%	0,0%
Estado de ánimo Chi^2= 3,388; n.s.	Simulada	84,6%	11,5%	3,8%	0,0%
	Activa	90,5%	9,5%	0,0%	0,0%
Cansancio Chi^2= 0,547; n.s.	Simulada	69,2%	19,2%	11,5%	0,0%
	Activa	70,2%	20,2%	8,3%	1,2%
Náuseas Chi^2= 0.785; n.s.	Simulada	73,1%	26,9%	0,0%	0,0%
	Activa	75,0%	22,6%	2,4%	0,0%

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

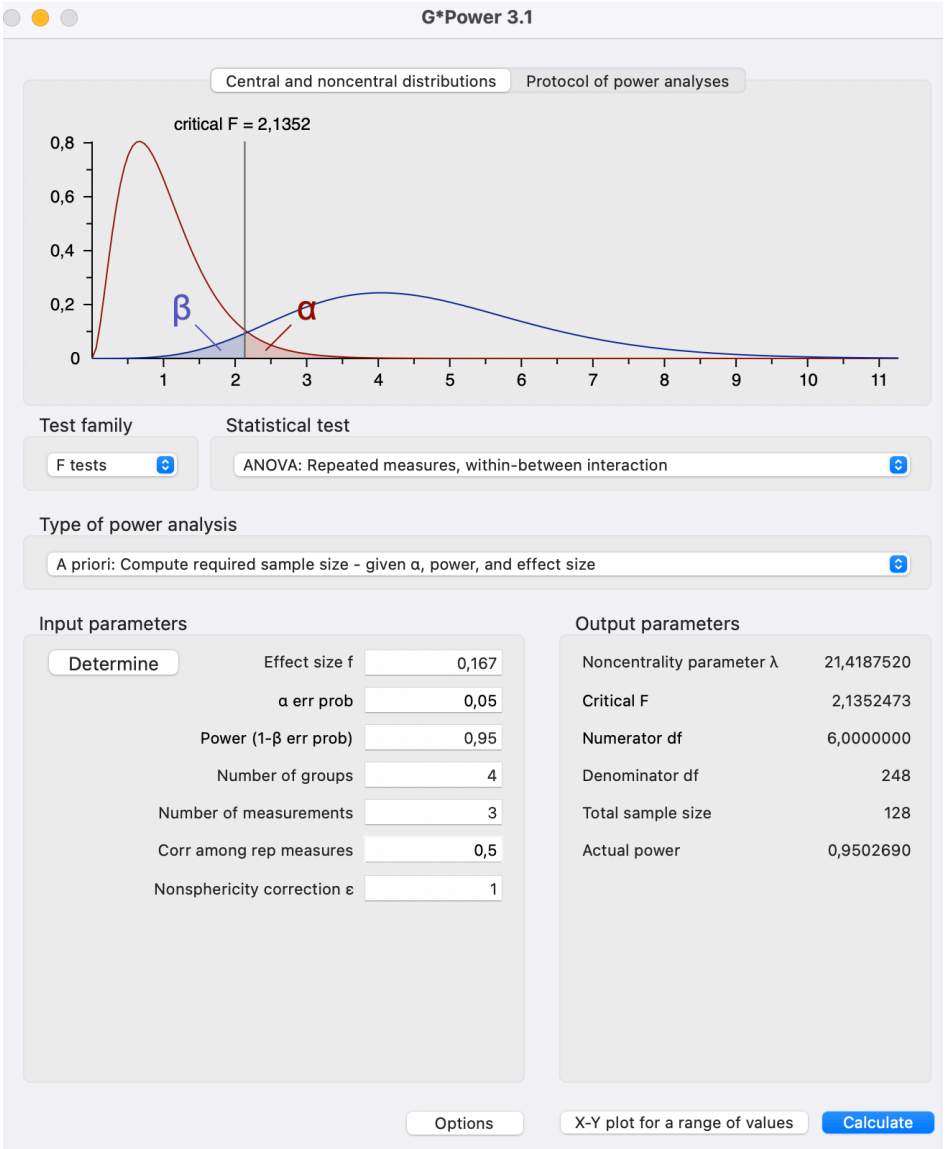


Figura S1. Cálculo del tamaño de muestra necesario para alcanzar un poder estadístico de f=0,167 (i.e., pequeño/mediano).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO IV. PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DEL ESTUDIO 2

Evaluación de la gravedad de la FM

Fibromyalgia Survey Questionnaire (FSQ)

I. Usando la escala que se indica a continuación, indique la gravedad de sus síntomas durante la semana pasada, colocando una X en la casilla correspondiente:

> 0. No ha sido un problema.
> 1. Problemas ligeros o leves, presentes ocasionalmente.
> 2. Problemas moderados, presentes a menudo.
> 3. Problemas severos o graves, presentes continuamente.

Cansancio/fatiga:..... ☐0 ☐1 ☐2 ☐3

Problemas de atención, concentración o memoria: ..... ☐0 ☐1 ☐2 ☐3

Despertar por la mañana con la sensación de no haber descansado: ☐0 ☐1 ☐2 ☐3

II. ¿Ha tenido molestias a causa de alguno de los siguientes síntomas en los últimos 6 meses?

Dolor abdominal o retortijones:..... ☐SI ☐NO

Depresión:..... ☐SI ☐NO

Dolor de cabeza:..... ☐SI ☐NO

III. Por favor, indique si ha tenido dolor o molestia en los últimos 7 días en cada una de las áreas que se indican a continuación. Marque una X en la casilla correspondiente, asegurándose de que marca el lado del cuerpo (izquierdo o derecho) correspondiente.

☐ Hombro izquierdo. ☐ Hombro derecho.	☐ Parte superior de la pierna izquierda. ☐ Parte superior de la pierna derecha.	☐ Parte superior de la espalda. ☐ Parte inferior de la espalda.
☐ Lado izquierdo de la cadera. ☐ Lado derecho de la cadera.	☐ Parte inferior de la pierna izquierda. ☐ Parte inferior de la pierna derecha.	☐ Cuello.
☐ Parte superior del brazo izquierdo. ☐ Parte superior del brazo derecho.	☐ Lado izquierdo de la mandíbula. ☐ Lado derecho de la mandíbula.	☐ Sin dolor en todas esas áreas.
☐ Parte inferior del brazo izquierdo ☐ Parte inferior del brazo derecho.	☐ Pecho. ☐ Abdomen.	

IV. En conjunto, ¿los síntomas señalados en los apartados **I, II** y **III** han estado presentes durante al menos 3 meses? ..... ☐SI ☐NO

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Variables resultado

Short Form Health Survey (SF-36)

Cuestionario de Salud SF36

(versión 2)

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras pero cada una es diferente.Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una ☒ la casilla que mejor describa su respuesta.

¡Gracias por contestar a estas preguntas!

1. En general, usted diría que su salud es:

Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?:

Mucho mejor ahora que hace un año	Algo mejor ahora que hace un año	Más o menos igual que hace un año	Algo peor ahora que hace un año	Mucho peor ahora que hace un año

3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
Esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores			
Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar 1 hora.			
Coger o llevar la bolsa de la compra.			
Subir varios pisos por la escalera.			
Subir un solo piso por la escalera.			
Agacharse o arrodillarse.			
Caminar un kilómetro o más.			
Caminar varios centenares de metros.			
Caminar unos 100 metros.			
Bañarse o vestirse por si mismo			

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?					
¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?					
¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?					
¿Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)?					

5. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, por algún problema emocional?					
¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?					
¿Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas menos cuidadosamente que de costumbre, por algún problema emocional?					

6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho

7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Si, muy poco	Si, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia…

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
se sintió llena de vitalidad?					
estuvo muy nerviosa?					
se sintió tan baja de moral que nada podía animarle?					
se sintió calmada y tranquila?					
tuvo mucha energía?					
se sintió desanimada y deprimida?					
se sintió agotada?					
se sitió feliz?					
se sintió cansada?					

10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Solo alguna vez	Nunca

11. Por favor diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.					
Estoy tan sano como cualquiera.					
Creo que mi salud va a empeorar.					
Mi salud es excelente					

Gracias por contestar a estas preguntas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Cuestionario de impacto de la fibromialgia revisado (FIQ-R)

Spanish version of Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR)

1.- Instrucciones: Para cada pregunta marque una **X** en la casilla que mejor **indique la dificultad con la que ha realizado cada una de las siguientes actividades a causa de la fibromialgia durante la última semana (o la última vez que lo realizó).**

	DIFICULTAD
a) Peinarse	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ **Máxima**
b) Caminar 20 minutos sin necesidad de pararse	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ **Máxima**
c) Preparar la comida	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ **Máxima**
d) Barrer, fregar o pasar la aspiradora	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ **Máxima**
e) Levantar y transportar una bolsa de la compra llena	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ **Máxima**
f) Subir escaleras	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ **Máxima**
g) Cambiar la ropa de la cama	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ **Máxima**
h) Estar sentada en una silla durante 45 minutos	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ **Máxima**
i) Hacer la compra	**Ninguna** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ **Máxima**

2.- Instrucciones: Para cada pregunta marque una **X** en la casilla que mejor **indique la influencia global que ha ejercido su fibromialgia en los últimos 7 días**

a) La fibromialgia me impidió hacer lo que tenía proyectado esta semana	**Nunca** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ **Siempre**
b) Los síntomas de mi fibromialgia me superaron totalmente (me abruman).	**Nunca** ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐ **Siempre**

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.- Instrucciones: Para cada pregunta marque una **X** en la casilla que mejor **indique la intensidad de los síntomas de su fibromialgia durante los últimos 7 días**

a) Dolor	**Ningún dolor**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Dolor insoportable**
b) Energía	**Muchísima energía**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Ninguna energía**
c) Rigidez	**Ninguna rigidez**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Rigidez intensa**
d) Calidad del sueño	**Me levanto descansada**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Me levanto muy cansada**
e) Depresión	**Nada deprimida**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Muy deprimida**
f) Problemas de memoria	**Buena memoria**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Muy mala memoria**
g) Ansiedad	**Nada ansiosa**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Muy ansiosa**
h) (Hiper)Sensibilidad al tacto	**Ninguno**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Muchísimo**
i) Problemas de equilibrio	**Ninguno**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Severos**
j) Grado de sensibilidad al ruido intenso, la luz brillante, los olores, el frío	**Ninguna sensibilidad**	☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐	**Mucha sensibilidad**

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO V. MATERIAL SUPLEMENTARIO DEL ESTUDIO 2

Tabla S6. Prueba de comparación de modelos de variantes LMR para las variables (puntuación total y subescalas de SF-36 y FIQ-R). Selección del modelo en función del AIC (cuanto más bajo, mejor es el ajuste del modelo a los datos).

Modelos LMR para SF-36 media	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	3148,9	3212,3	-1558,5
Imputación de la media	3054,6	3118,0	-1511,3
Imputación de la mediana	3053,4	3116,8	-1510,7
Modelos LMR para SF-36 Función Física	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	3331,8	3395,1	-1649,9
Imputación de la media	3255,8	3319,1	-1611,9
Imputación de la mediana	3259,6	3323,0	-1613,8
Modelos LMR para SF-36 Rol Físico	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	3480,1	3543,4	-1724,0
Imputación de la media	3391,6	3454,9	-1679,8
Imputación de la mediana	3394,2	3457,6	-1681,1
Modelos LMR para SF-36 Dolor Corporal	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	3324,8	3388,2	-1646,4
Imputación de la media	3242,9	3306,2	-1605,4
Imputación de la mediana	3246,2	3309,5	-1607,1
Modelos LMR para SF-36 Salud General	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	3213,4	3276,7	-1590,7
Imputación de la media	3120,6	3183,9	-1544,3
Imputación de la mediana	3120,6	3183,9	-1544,3
Modelos LMR para SF-36 Vitalidad	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	3218,8	3282,2	-1593,4
Imputación de la media	3136,1	3199,4	-1552,0
Imputación de la mediana	3137,2	3200,5	-1552,6
Modelos LMR para SF-36 Función Social	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	3556,5	3619,9	-1762,3
Imputación de la media	3503,5	3566,9	-1735,8
Imputación de la mediana	3509,2	3572,6	-1738,6
Modelos LMR para SF-36 Salud Mental	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	3197,9	3261,3	-1583,0
Imputación de la media	3119,2	3182,6	-1543,6

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Imputación de la mediana	3122,2	3185,5	-1545,1
Modelos LMR para SF-36 Rol Emocional	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	3607,9	3671,3	-1788,0
Imputación de la media	3536,2	3599,6	-1752,1
Imputación de la mediana	3540,5	3603,9	-1754,3
Modelos LMR para FIQ-R Total	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	3399,8	3463,1	-1683,9
Imputación de la media	3308,6	3371,9	-1638,3
Imputación de la mediana	3309,0	3372,3	-1638,5
Modelos LMR para FIQ-R Síntomas	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	2873,5	2936,8	-1420,8
Imputación de la media	2787,1	2850,5	-1377,6
Imputación de la mediana	2789,9	2853,2	-1378,9
Modelos LMR para FIQ-R Impacto	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	2426,1	2489,4	-1197,0
Imputación de la media	2347,6	2410,9	-1157,8
Imputación de la mediana	2350,3	2413,7	-1159,2
Modelos LMR para FIQ-R Función	**AIC**	**BIC**	**logLik**
Imputación del LOCFB	2551,4	2614,7	-1259,7
Imputación de la media	2447,8	2511,2	-1207,9
Imputación de la mediana	2448,6	2511,9	-1208,3

AIC: criterio de información de Akaike; BIC: criterio de información bayesiano; LOCFB: Última observación llevada a cabo; SF-36: *Short Form Health Survey*; FIQ-R: Cuestionario de impacto de la fibromialgia revisado.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla S7. Resultados de los ANOVAs de medidas repetidas sin imputación de datos para las puntuaciones totales y subescalas del SF-36 y del FIQ-R. Estos análisis mostraron un efecto significativo del Tiempo para todas las variables (excepto para la subescala Función física del SF-36). No hubo un efecto significativo de Grupo o de interacción Tiempo*Grupo para ninguna de las variables evaluadas. Por lo tanto, todos los grupos mejoraron en cuanto a la calidad de vida y al impacto de la FM después de la tDCS, y esta mejora se mantuvo durante seis meses.

ANOVA sin imputación							
	Efecto Tiempo			Efecto Grupo		Tiempo*Grupo	
	F	p	ηp^2	F	p	F	p
SF-36 media	20,53	0,00	0,19	0,73	0,54	0,43	0,86
Función física	1,18	0,31	-	0,03	0,99	0,74	0,62
Rol físico	18,58	0,00	0,17	0,22	0,88	0,63	0,71
Dolor corporal	59,48	0,00	0,39	0,25	0,87	0,40	0,88
Salud general	8,91	0,00	0,09	1,12	0,34	0,84	0,54
Vitalidad	7,02	0,00	0,07	0,14	0,99	0,32	0,81
Función social	8,60	0,00	0,09	0,21	0,89	0,15	0,99
Salud mental	119,18	0,00	0,54	0,50	0,69	0,40	0,88
Rol emocional	14,08	0,00	0,13	0,95	0,42	0,94	0,47
FIQ-R total	28,19	0,00	0,23	0,19	0,90	0,12	0,99
FIQ-R Síntomas	33,71	0,00	0,30	0,22	0,88	0,30	0,94
FIQ-R Impacto	11,43	0,00	0,11	0,27	0,85	0,29	0,94
FIQ-R Función	12,00	0,00	0,11	0,15	0,93	0,60	0,73

SF-36: *Short Form Health Survey*; FIQ-R: Cuestionario de impacto de la fibromialgia revisado.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO VI. PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DEL ESTUDIO 3

Evaluación Clínica

Fibromyalgia Survey Questionnaire (FSQ)

I. Usando la escala que se indica a continuación, indique la gravedad de sus síntomas durante la semana pasada, colocando una X en la casilla correspondiente:

> 0. No ha sido un problema.
> 1. Problemas ligeros o leves, presentes ocasionalmente.
> 2. Problemas moderados, presentes a menudo.
> 3. Problemas severos o graves, presentes continuamente.

Cansancio/fatiga:..... ☐0 ☐1 ☐2 ☐3

Problemas de atención, concentración o memoria: ..... ☐0 ☐1 ☐2 ☐3

Despertar por la mañana con la sensación de no haber descansado: ☐0 ☐1 ☐2 ☐3

II. ¿Ha tenido molestias a causa de alguno de los siguientes síntomas en los últimos 6 meses?

Dolor abdominal o retortijones:..... ☐SI ☐NO

Depresión:..... ☐SI ☐NO

Dolor de cabeza:..... ☐SI ☐NO

III. Por favor, indique si ha tenido dolor o molestia en los últimos 7 días en cada una de las áreas que se indican a continuación. Marque una X en la casilla correspondiente, asegurándose de que marca el lado del cuerpo (izquierdo o derecho) correspondiente.

☐ Hombro izquierdo. ☐ Hombro derecho.	☐ Parte superior de la pierna izquierda. ☐ Parte superior de la pierna derecha.	☐ Parte superior de la espalda. ☐ Parte inferior de la espalda.
☐ Lado izquierdo de la cadera. ☐ Lado derecho de la cadera.	☐ Parte inferior de la pierna izquierda. ☐ Parte inferior de la pierna derecha.	☐ Cuello.
☐ Parte superior del brazo izquierdo. ☐ Parte superior del brazo derecho.	☐ Lado izquierdo de la mandíbula. ☐ Lado derecho de la mandíbula.	☐ Sin dolor en todas esas áreas.
☐ Parte inferior del brazo izquierdo ☐ Parte inferior del brazo derecho.	☐ Pecho. ☐ Abdomen.	

IV. En conjunto, ¿los síntomas señalados en los apartados **I, II** y **III** han estado presentes durante al menos 3 meses? ..... ☐SI ☐NO

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Escalas visual-analógicas (VAS)

ESCALAS ANALÓGICO-VISUALES

Ponga una X sobre la línea en el punto que mejor represente la INTENSIDAD DEL DOLOR que ha sufrido DURANTE EL ÚLTIMO MES.



0 — **Ausencia de Dolor**

10 — **Dolor Insoportable**

Ponga una X sobre la línea en el punto que mejor represente su ESTADO DE SALUD durante el ÚLTIMO MES.



0 — **Perfecto estado de salud**

10 — **Pésimo estado de salud**

Ponga una X sobre la línea en el punto que mejor represente su ESTADO DE ÁNIMO durante el ÚLTIMO MES.



0 — **Perfecto estado de ánimo**

10 — **Pésimo estado de ánimo**

Cuánto han interferido sus problemas relacionados con la fibromialgia en sus ACTIVIDADES COTIDIANAS EN EL ÚLTIMO MES.



0 — **Ninguna interferencia**

10 — **Máxima interferencia**

Cómo ha cambiado su ESTADO DE SALUD DESDE QUE LE DIAGNOSTICARON FIBROMIALGIA.



0 — **Ha ido a mucho mejor**

10 — **Ha ido a mucho peor**

Cómo ha sido su CALIDAD DE SUEÑO durante EL ÚLTIMO MES.



0 — **Sueño totalmente reparador**

10 — **Sueño en absoluto reparador**

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Cuestionario de fallos de memoria de la vida cotidiana (MFE)

MODIFICACIÓN DEL CUESTIONARIO DE FALLOS DE MEMORIA EN LA VIDA COTIDIANA (MFE-30)

¿TIENE USTED PROBLEMAS DE MEMORIA? ☐ No ☐ Sí

INSTRUCCIONES

A continuación hay una lista de 30 fallos de la memoria que pueden ocurrir en la vida cotidiana. Marque en la opción que mejor le represente. Señale con una X sobre la casilla NUNCA O CASI NUNCA si cree que esa afirmación no es correcta sobre usted; POCAS VECES si es algo que le ha pasado, pero en contadas ocasiones; A VECES SÍ Y A VECES NO, si le sucede o no le sucede con la misma frecuencia; MUCHAS VECES si es algo que le pasa a menudo; y SIEMPRE O CASI SIEMPRE si la afirmación representa algo muy habitual en usted.

POR FAVOR, RESPONDA A TODAS LAS PREGUNTAS.

		NUNCA O CASI NUNCA	POCAS VECES	A VECES SÍ Y A VECES NO	MUCHAS VECES	SIEMPRE O CASI SIEMPRE
1	Los fallos de mi memoria me causan problemas en la vida cotidiana					
2	Olvido dónde he puesto alguna cosa. Pierdo cosas por casa					
3	Olvido lugares en los que otros me dicen que he estado antes					
4	Tengo dificultades para seguir una historia por televisión					
5	No me adapto a los cambios en mis actividades diarias. Sigo por error antiguas rutinas					
6	Tengo que volver a comprobar si he hecho alguna cosa que tenía la intención de hacer					
7	Olvido cuándo ocurrieron algunas cosas					
8	Olvido llevar conmigo objetos que necesito (llaves, gafas, monedero...) o me los dejo y tengo que volver a buscarlos					
9	Olvido algo que me dijeron ayer o hace pocos días					
10	Empiezo a leer algo sin darme cuenta de que ya lo había leído antes					
11	Divago en las conversaciones y me dejo llevar hacia temas sin importancia					

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

		NUNCA O CASI NUNCA	POCAS VECES	A VECES SÍ Y A VECES NO	MUCHAS VECES	SIEMPRE O CASI SIEMPRE
12	No reconozco a parientes o amigos cuando me cruzo con ellos por la calle					
13	Tengo dificultades para aprender nuevas habilidades o destrezas					
14	Tengo una palabra "en la punta de la lengua". Sé lo que quiero decir pero no encuentro la expresión adecuada					
15	Olvido cosas que quería hacer o que había planeado hacer. Se me olvidan las citas					
16	Olvido detalles de lo que hice o me ocurrió el día anterior					
17	Olvido el tema de una conversación o tengo que preguntar: ¿de qué estábamos hablando?					
18	Pierdo el hilo cuando leo un periódico, una revista o un libro y tengo que volver a empezar					
19	Olvido dar recados importantes a la gente					
20	Olvido detalles sobre mi mismo (mi edad, mi teléfono…)					
21	Mezclo o confundo detalles de cosas que me han contado otras personas					
22	Olvido anécdotas o chistes que me han contado anteriormente					
23	Olvido detalles de cosas que hago habitualmente (lo que tengo que hacer o la hora a la que debo hacerlo)					
24	Olvido caras de personas famosas que veo con frecuencia por televisión o en fotografías					
25	Olvido dónde guardo las cosas o las busco sitios equivocados					
26	Me pierdo o sigo una dirección errónea en viajes, paseos o edificios en los que he estado antes					
27	Hago algo dos veces por error cuando sólo había que hacerlo una (p.e. echar sal en la comida)					
28	Repito a alguien lo que acabo de contarle o le hago dos veces la misma pregunta					
29	Olvido cómo se usa un objeto o aparato nuevo aunque ya lo hubiera usado antes					
30	Olvido el nombre de personas conocidas					

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO VII. INSTRUCCIONES DE LA TAREA MSIT

Instrucciones MSIT:

En esta tarea aparecerán en el centro de la pantalla cada pocos segundos, los números (1, 2, 3). Uno de los números siempre será diferente a los otros 2. Usted tendrá que responder pulsando la tecla de acuerdo con la identidad, y no la posición, del número diferente. Es decir, si aparecen:

Ejemplo 1



Ejemplo 2



En ambos ejemplos deberá presionar la tecla 1

Los valores que corresponden a las teclas son:

- Dedo índice = 1
- Dedo corazón = 2
- Dedo anular = 3

Si es diestra responda con la mano derecha, si es zurda hágalo con la izquierda.

Primero hará unos ensayos de prueba para aprender a realizar la tarea correctamente.

Tendrá varios descansos durante la tarea. Intente no parpadear demasiado, solamente lo necesario, y mantener la mirada en el centro de la pantalla. No realice movimientos durante la tarea, aproveche los descansos para estirarse, toser o rascarse.

Debe intentar hacer la tarea lo más rápido posible, pero intentando no cometer errores.

Si no ha entendido algo, pregunte,

Muchas gracias.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO VIII. INFORMES DE ÉTICA

Estudios 1, 2 y 4 de esta tesis doctoral

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881546425. Correo-e: ceic@sergas.es

galicia

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Guillermo José Prada Ramallal, Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 20 de abril de 2017 el estudio**:**

Título: Estimulación no invasiva del córtex opérculo-insular para el control del dolor: un estudio en pacientes con fibromialgia (Fm) y voluntarios sanos
Versión Enmienda: modificación abril 2017
Tipo de estudio: Outros
Promotor: María Teresa Carrillo De la Peña
Código del Promotor:
Código de Registro: 2014/488

Y que este Comité acepta de conformidad con sus procedimientos normalizados de trabajo y tomando en cuenta los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registros, que dicha enmienda sea incorporada al estudio de investigación mencionado.

En Santiago de Compostela, a 26 de abril 2017.

El Secretario del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

XUNTA DE GALICIA · SECRETARÍA XERAL TÉCNICA · SECRETARÍA DE COMITÉS DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN · CONSELLERÍA DE SANIDADE

Guillermo José Prada Ramallal

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Secretaría Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaría Xeral. Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881546425. Correo-e: ceic@sergas.es

galicia

Guillermo José Prada Ramallal, Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

HACE CONSTAR QUE:

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes (RD 1090/2015 de ensayos clínicos, y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

- **Juan Manuel Vázquez Lago (Presidente).** Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Pilar Rodríguez Ledo (Vicepresidenta).** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **Guillermo José Prada Ramallal (Secretario).** Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago. Fundación Ramón Domínguez.
- **Lorenzo Armenteros del Olmo (Vicesecretario).** Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **Francisco Campos Pérez.** Biólogo. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela.
- **Rosana Castelo Domínguez.** Farmacéutica Atención Primaria. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Daniel De La Iglesia García.** Médico especialista en Digestivo. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Ricardo García Martínez.** Licenciado en Derecho. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **Jaime Gulín Dávila**. Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **Victor Herrán Carreira.** Paciente. ADIL-Asociación de Diabéticos Lucense.
- **María Jesús Lamas Díaz.** Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Carlos Rodríguez Moreno.** Médico especialista en Farmacología Clínica. Área de Gestión Integrada de Santiago.
- **Rafael Carlos Vidal Pérez.** Médico especialista en Cardiología. Área de Gestión Integrada de Lugo.
- **María Jesús Wandosell Picatoste.** Enfermera. Área de Gestión Integrada de Santiago.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor/investigador, en Santiago de Compostela, a 26 de abril de 2017.

El Secretario del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

XUNTA DE GALICIA · SECRETARÍA XERAL TÉCNICA · COMITÉS DE ÉTICA DA INVESTIGACIÓN · CONSELLERÍA DE SANIDADE

Guillermo José Prada Ramallal

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Estudio 3 de esta tesis doctoral

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 881542726 - Fax: 881542728
www.sergas.es

galicia

DICTAMEN DEL COMITÉ AUTONÓMICO DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 27/11/2014 el estudio:

Título: Biomarcadores de fibromialgia (FM): perfil genético, mecanismos endógenos de analgesia y procesamiento cerebral de estímulos dolorosos y emocionales en pacientes FM
Promotor: USC
Código de Registro: 2013/582

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, y la Circular nº 07 / 2004, investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
USC (Facultade de Psicoloxía)	Mª Teresa Carrillo de la Peña

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 881542726 - Fax: 881542728
www.sergas.es

galicia

Y HACE CONSTAR QUE:

1. El CAEIG cumple los requisitos legales vigentes (R.D 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).
1. El CAEIG tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
2. La composición actual del CAEIG es:

Manuel Portela Romero. (Presidente). Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Irene Zarra Ferro. (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.
Paula Mª López Vázquez, (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.
Juan Vázquez Lago (Secretario Suplente). Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Jesús Alberdi Sudupe. Médico especialista en Psiquiatría.
Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.
Xoán X. Casas Rodríguez. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Juana Mª Cruz del Río. Trabajadora Social.
Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.
José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.
José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.
Mª José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería
Marta Gil Pérez. Licenciada en Derecho. Miembro externo
Pilar Gayoso Diz. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria
Salvador Pita Fernández. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.
Susana María Romero Yuste. Médico Especialista en Reumatología.
Mª Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica.

En Santiago de Compostela, a 02 de diciembre de 2014

Paula M. López Vázquez

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ANEXO IX. PERMISOS CONCEDIDOS PARA EL USO DE IMÁGENES

6/12/21 13:31 https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/31f38b92-1529-489c-a6d4-99f91d426894/3471a88c-6c19-495b-b90a-436b680d8858

CCC Marketplace™

This is a License Agreement between The Journal of clinical investigation ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the CCC Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the CCC Terms and Conditions below.

Order Date	19-Nov-2021	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1162943-1	Publisher	AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION
ISSN	1558-8238	Portion	Image/photo/illustration

LICENSED CONTENT

Publication Title	JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION. ONLINE	Publication Type	e-Journal
Article Title	Central modulation of pain.	Start Page	3779
Author/Editor	American Society for Clinical Investigation.	End Page	3787
Date	01/01/1924	Issue	11
Language	English	Volume	120
Country	United States of America	URL	http://www.jci.org
Rightsholder	American Society for Clinical Investigation		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Worldwide
Number of images / photos / illustrations	1	Translation	Original language of publication
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the disabled?	No
Who will republish the content?	Academic institution	Minor editing privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental promotional use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	EUR
Rights Requested	Main product		

NEW WORK DETAILS

Title	Eficacia de la estimulación eléctrica transcraneal en el tratamiento de la fibromialgia: efectos sobre el dolor, la calidad de vida y el funcionamiento cognitivo.	Institution name	Universidade de Santiago de Compostela
		Expected presentation date	2021-12-31
Instructor name	Noelia Samartin Veiga		

ADDITIONAL DETAILS

Order reference number	N/A

https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/license/31f38b92-1529-489c-a6d4-99f91d426894/3471a88c-6c19-495b-b90a-436b680d8858 1/4

The requesting person / organization to appear on the license	The Journal of clinical investigation

REUSE CONTENT DETAILS

Title, description or numeric reference of the portion(s)	Figure 1	Title of the article/chapter the portion is from	Central modulation of pain.
Editor of portion(s)	Ossipov, Michael H; Dussor, Gregory O; Porreca, Frank	Author of portion(s)	Ossipov, Michael H; Dussor, Gregory O; Porreca, Frank
Volume of serial or monograph	120	Issue, if republishing an article from a serial	11
Page or page range of portion	3779-3787	Publication date of portion	2010-11-01

CCC Terms and Conditions

1. Description of Service; Defined Terms. This Republication License enables the User to obtain licenses for republication of one or more copyrighted works as described in detail on the relevant Order Confirmation (the "Work(s)"). Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") grants licenses through the Service on behalf of the rightsholder identified on the Order Confirmation (the "Rightsholder"). "Republication", as used herein, generally means the inclusion of a Work, in whole or in part, in a new work or works, also as described on the Order Confirmation. "User", as used herein, means the person or entity making such republication.

2. The terms set forth in the relevant Order Confirmation, and any terms set by the Rightsholder with respect to a particular Work, govern the terms of use of Works in connection with the Service. By using the Service, the person transacting for a republication license on behalf of the User represents and warrants that he/she/it (a) has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all such terms and conditions on behalf of User, and (b) shall inform User of all such terms and conditions. In the event such person is a "freelancer" or other third party independent of User and CCC, such party shall be deemed jointly a "User" for purposes of these terms and conditions. In any event, User shall be deemed to have accepted and agreed to all such terms and conditions if User republishes the Work in any fashion.

3. Scope of License; Limitations and Obligations.

   3.1. All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The license created by the exchange of an Order Confirmation (and/or any invoice) and payment by User of the full amount set forth on that document includes only those rights expressly set forth in the Order Confirmation and in these terms and conditions, and conveys no other rights in the Work(s) to User. All rights not expressly granted are hereby reserved.

   3.2. General Payment Terms: You may pay by credit card or through an account with us payable at the end of the month. If you and we agree that you may establish a standing account with CCC, then the following terms apply: Remit Payment to: Copyright Clearance Center, 29118 Network Place, Chicago, IL 60673-1291. Payments Due: Invoices are payable upon their delivery to you (or upon our notice to you that they are available to you for downloading). After 30 days, outstanding amounts will be subject to a service charge of 1-1/2% per month or, if less, the maximum rate allowed by applicable law. Unless otherwise specifically set forth in the Order Confirmation or in a separate written agreement signed by CCC, invoices are due and payable on "net 30" terms. While User may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the Order Confirmation, the license is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if complete payment for the license is not received on a timely basis either from User directly or through a payment agent, such as a credit card company.

   3.3. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) is "one-time" (including the editions and product family specified in the license), (ii) is non-exclusive and non-transferable and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Order Confirmation or invoice and/or in these terms and conditions. Upon completion of the licensed use, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work (except for copies printed on paper in accordance with this license and still in User's stock at the end of such period).

3.4. In the event that the material for which a republication license is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) which are identified in such material as having been used by permission, User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service or otherwise) for, any of such third party materials; without a separate license, such third party materials may not be used.

3.5. Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any license granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Republished with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc. " Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote but not as a separate electronic link) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.

3.6. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is defamatory, violates the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.

4. Indemnity. User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy or other tangible or intangible property.

5. Limitation of Liability. UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for this license. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors and assigns.

6. Limited Warranties. THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS". CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.

7. Effect of Breach. Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the license set forth in the Order Confirmation and/or these terms and conditions, shall be a material breach of the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions. Any breach not cured within 30 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such license without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

8. Miscellaneous.

8.1. User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to these terms and conditions, and CCC reserves the right to send notice to the User by electronic mail or otherwise for the purposes of notifying User of such changes or additions; provided that any such changes or additions shall not apply to permissions already secured and paid for.

8.2. Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online here:https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/privacy-policy

8.3. The licensing transaction described in the Order Confirmation is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions or any rights granted hereunder; provided, however, that User may assign such license in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in the new material which includes the Work(s) licensed under this Service.

8.4. No amendment or waiver of any terms is binding unless set forth in writing and signed by the parties. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the licensing transaction described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any terms set forth in the Order Confirmation and/or in these terms and conditions or CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.

8.5. The licensing transaction described in the Order Confirmation document shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such licensing transaction shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court.If you have any comments or questions about the Service or Copyright Clearance Center, please contact us at 978-750-8400 or send an e-mail to support@copyright.com.

v 1.1

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CCC Marketplace™

This is a License Agreement between The Journal of clinical investigation ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the CCC Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the CCC Terms and Conditions below.

Order Date	19-Nov-2021	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1162945-1	Publisher	AMERICAN SOCIETY FOR CLINICAL INVESTIGATION
ISSN	1558-8238	Portion	Image/photo/illustration

LICENSED CONTENT

Publication Title	JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION. ONLINE	Publication Type	e-Journal
Article Title	Pain imaging in health and disease--how far have we come?	Start Page	3788
		End Page	3797
		Issue	11
Author/Editor	American Society for Clinical Investigation.	Volume	120
		URL	http://www.jci.org
Date	01/01/1924		
Language	English		
Country	United States of America		
Rightsholder	American Society for Clinical Investigation		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Worldwide
Number of images / photos / illustrations	1	Translation	Original language of publication
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the disabled?	No
		Minor editing privileges?	No
Who will republish the content?	Academic institution	Incidental promotional use?	No
Duration of Use	Life of current edition	Currency	EUR
Lifetime Unit Quantity	Up to 499		
Rights Requested	Main product		

NEW WORK DETAILS

Title	Eficacia de la estimulación eléctrica transcraneal en el tratamiento de la fibromialgia: efectos sobre el dolor, la calidad de vida y el funcionamiento cognitivo.	Institution name	Universidade de Santiago de Compostela
		Expected presentation date	2021-12-31
Instructor name	Noelia Samartin Veiga		

ADDITIONAL DETAILS

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Order reference number	N/A	The requesting person / organization to appear on the license	The Journal of clinical investigation

REUSE CONTENT DETAILS

Title, description or numeric reference of the portion(s)	Figure 1	Title of the article/chapter the portion is from	Pain imaging in health and disease--how far have we come?
Editor of portion(s)	Schweinhardt, Petra; Bushnell, M Catherine	Author of portion(s)	Schweinhardt, Petra; Bushnell, M Catherine
Volume of serial or monograph	120	Issue, if republishing an article from a serial	11
Page or page range of portion	3788-3797	Publication date of portion	2010-11-01

CCC Terms and Conditions

1. Description of Service; Defined Terms. This Republication License enables the User to obtain licenses for republication of one or more copyrighted works as described in detail on the relevant Order Confirmation (the "Work(s)"). Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") grants licenses through the Service on behalf of the rightsholder identified on the Order Confirmation (the "Rightsholder"). "Republication", as used herein, generally means the inclusion of a Work, in whole or in part, in a new work or works, also as described on the Order Confirmation. "User", as used herein, means the person or entity making such republication.

2. The terms set forth in the relevant Order Confirmation, and any terms set by the Rightsholder with respect to a particular Work, govern the terms of use of Works in connection with the Service. By using the Service, the person transacting for a republication license on behalf of the User represents and warrants that he/she/it (a) has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all such terms and conditions on behalf of User, and (b) shall inform User of all such terms and conditions. In the event such person is a "freelancer" or other third party independent of User and CCC, such party shall be deemed jointly a "User" for purposes of these terms and conditions. In any event, User shall be deemed to have accepted and agreed to all such terms and conditions if User republishes the Work in any fashion.

3. Scope of License; Limitations and Obligations.

   3.1. All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The license created by the exchange of an Order Confirmation (and/or any invoice) and payment by User of the full amount set forth on that document includes only those rights expressly set forth in the Order Confirmation and in these terms and conditions, and conveys no other rights in the Work(s) to User. All rights not expressly granted are hereby reserved.

   3.2. General Payment Terms: You may pay by credit card or through an account with us payable at the end of the month. If you and we agree that you may establish a standing account with CCC, then the following terms apply: Remit Payment to: Copyright Clearance Center, 29118 Network Place, Chicago, IL 60673-1291. Payments Due: Invoices are payable upon their delivery to you (or upon our notice to you that they are available to you for downloading). After 30 days, outstanding amounts will be subject to a service charge of 1-1/2% per month or, if less, the maximum rate allowed by applicable law. Unless otherwise specifically set forth in the Order Confirmation or in a separate written agreement signed by CCC, invoices are due and payable on "net 30" terms. While User may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the Order Confirmation, the license is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if complete payment for the license is not received on a timely basis either from User directly or through a payment agent, such as a credit card company.

   3.3. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) is "one-time" (including the editions and product family specified in the license), (ii) is non-exclusive and non-transferable and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Order Confirmation or invoice and/or in these terms and conditions. Upon completion of the licensed use, User shall either secure a new permission for further use of the Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work (except for copies printed on paper in accordance with this license and still in User's stock at the end of such period).

3.4. In the event that the material for which a republication license is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) which are identified in such material as having been used by permission, User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service or otherwise) for, any of such third party materials; without a separate license, such third party materials may not be used.

3.5. Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any license granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Republished with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc. " Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote but not as a separate electronic link) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.

3.6. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is defamatory, violates the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.

4. Indemnity. User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy or other tangible or intangible property.

5. Limitation of Liability. UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for this license. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors and assigns.

6. Limited Warranties. THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS". CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.

7. Effect of Breach. Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the license set forth in the Order Confirmation and/or these terms and conditions, shall be a material breach of the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions. Any breach not cured within 30 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such license without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

8. Miscellaneous.

8.1. User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to these terms and conditions, and CCC reserves the right to send notice to the User by electronic mail or otherwise for the purposes of notifying User of such changes or additions; provided that any such changes or additions shall not apply to permissions already secured and paid for.

8.2. Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online here:https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/privacy-policy

8.3. The licensing transaction described in the Order Confirmation is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions or any rights granted hereunder; provided, however, that User may assign such license in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in the new material which includes the Work(s) licensed under this Service.

8.4. No amendment or waiver of any terms is binding unless set forth in writing and signed by the parties. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the licensing transaction described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any terms set forth in the Order Confirmation and/or in these terms and conditions or CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.

8.5. The licensing transaction described in the Order Confirmation document shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such licensing transaction shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court.If you have any comments or questions about the Service or Copyright Clearance Center, please contact us at 978-750-8400 or send an e-mail to support@copyright.com.

v 1.1

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

MDPI autoriza a Noelia Samartin Veiga la utilización de la Figura 1 incluida en el artículo ""Machado, S., Travassos, B., Teixeira, D. S., Rodrigues, F., Cid, L., & Monteiro, D. (2021). Could tDCS Be a Potential Performance-Enhancing Tool for Acute Neurocognitive Modulation in eSports? A Perspective Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(*7*), 3678. doi: 10.3390/ijerph18073678"" para su inclusión en su tesis doctoral o cualquier otro trabajo científico, siempre y cuando la fuente original sea correctamente citada.

De igual modo autorizamos la utilización de cualquier material publicado en cualquiera de nuestras revistas bajo la condición de que la fuente original sea correctamente citada.

En Barcelona, 20-12-2021

Fdo. Dr. Unai Vicario

Publisher en MDPI

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

CCC Marketplace™

This is a License Agreement between Cerebral Cortex ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the CCC Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the CCC Terms and Conditions below.

Order Date	19-Nov-2021	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1162948-1		
ISSN	1047-3211	Publisher	OXFORD UNIVERSITY PRESS
		Portion	Image/photo/illustration

LICENSED CONTENT

Publication Title	Cerebral cortex	Publication Type	Journal
Article Title	The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions.	Start Page	254
		End Page	267
		Issue	2
Date	01/01/1991	Volume	16
Language	English		
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland		
Rightsholder	Oxford University Press - Journals		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Worldwide
Number of images / photos / illustrations	1	Translation	Original language of publication
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the disabled?	No
		Minor editing privileges?	No
Who will republish the content?	Academic institution	Incidental promotional use?	No
Duration of Use	Life of current edition	Currency	EUR
Lifetime Unit Quantity	Up to 499		
Rights Requested	Main product		

NEW WORK DETAILS

Title	Eficacia de la estimulación eléctrica transcraneal en el tratamiento de la fibromialgia: efectos sobre el dolor, la calidad de vida y el funcionamiento cognitivo.	Institution name	Universidade de Santiago de Compostela
		Expected presentation date	2021-12-31
Instructor name	Noelia Samartin Veiga		

ADDITIONAL DETAILS

Order reference number	N/A

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

The requesting person / organization to appear on the license	Cerebral Cortex

REUSE CONTENT DETAILS

Title, description or numeric reference of the portion(s)	figure 9A	Title of the article/chapter the portion is from	The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions.
Editor of portion(s)	Eickhoff, Simon B; Schleicher, Axel; Zilles, Karl; Amunts, Katrin	Author of portion(s)	Eickhoff, Simon B; Schleicher, Axel; Zilles, Karl; Amunts, Katrin
Volume of serial or monograph	16	Issue, if republishing an article from a serial	2
Page or page range of portion	254-267	Publication date of portion	2006-02-01

CCC Terms and Conditions

1. Description of Service; Defined Terms. This Republication License enables the User to obtain licenses for republication of one or more copyrighted works as described in detail on the relevant Order Confirmation (the "Work(s)"). Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") grants licenses through the Service on behalf of the rightsholder identified on the Order Confirmation (the "Rightsholder"). "Republication", as used herein, generally means the inclusion of a Work, in whole or in part, in a new work or works, also as described on the Order Confirmation. "User", as used herein, means the person or entity making such republication.

2. The terms set forth in the relevant Order Confirmation, and any terms set by the Rightsholder with respect to a particular Work, govern the terms of use of Works in connection with the Service. By using the Service, the person transacting for a republication license on behalf of the User represents and warrants that he/she/it (a) has been duly authorized by the User to accept, and hereby does accept, all such terms and conditions on behalf of User, and (b) shall inform User of all such terms and conditions. In the event such person is a "freelancer" or other third party independent of User and CCC, such party shall be deemed jointly a "User" for purposes of these terms and conditions. In any event, User shall be deemed to have accepted and agreed to all such terms and conditions if User republishes the Work in any fashion.

3. Scope of License; Limitations and Obligations.

   3.1. All Works and all rights therein, including copyright rights, remain the sole and exclusive property of the Rightsholder. The license created by the exchange of an Order Confirmation (and/or any invoice) and payment by User of the full amount set forth on that document includes only those rights expressly set forth in the Order Confirmation and in these terms and conditions, and conveys no other rights in the Work(s) to User. All rights not expressly granted are hereby reserved.

   3.2. General Payment Terms: You may pay by credit card or through an account with us payable at the end of the month. If you and we agree that you may establish a standing account with CCC, then the following terms apply: Remit Payment to: Copyright Clearance Center, 29118 Network Place, Chicago, IL 60673-1291. Payments Due: Invoices are payable upon their delivery to you (or upon our notice to you that they are available to you for downloading). After 30 days, outstanding amounts will be subject to a service charge of 1-1/2% per month or, if less, the maximum rate allowed by applicable law. Unless otherwise specifically set forth in the Order Confirmation or in a separate written agreement signed by CCC, invoices are due and payable on "net 30" terms. While User may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the Order Confirmation, the license is automatically revoked and is null and void, as if it had never been issued, if complete payment for the license is not received on a timely basis either from User directly or through a payment agent, such as a credit card company.

   3.3. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, any grant of rights to User (i) is "one-time" (including the editions and product family specified in the license), (ii) is non-exclusive and non-transferable and (iii) is subject to any and all limitations and restrictions (such as, but not limited to, limitations on duration of use or circulation) included in the Order Confirmation or invoice and/or in these terms and conditions. Upon completion of the licensed use, User shall either secure a new permission for further use of the

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Work(s) or immediately cease any new use of the Work(s) and shall render inaccessible (such as by deleting or by removing or severing links or other locators) any further copies of the Work (except for copies printed on paper in accordance with this license and still in User's stock at the end of such period).

3.4. In the event that the material for which a republication license is sought includes third party materials (such as photographs, illustrations, graphs, inserts and similar materials) which are identified in such material as having been used by permission, User is responsible for identifying, and seeking separate licenses (under this Service or otherwise) for, any of such third party materials; without a separate license, such third party materials may not be used.

3.5. Use of proper copyright notice for a Work is required as a condition of any license granted under the Service. Unless otherwise provided in the Order Confirmation, a proper copyright notice will read substantially as follows: "Republished with permission of [Rightsholder's name], from [Work's title, author, volume, edition number and year of copyright]; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc. " Such notice must be provided in a reasonably legible font size and must be placed either immediately adjacent to the Work as used (for example, as part of a by-line or footnote but not as a separate electronic link) or in the place where substantially all other credits or notices for the new work containing the republished Work are located. Failure to include the required notice results in loss to the Rightsholder and CCC, and the User shall be liable to pay liquidated damages for each such failure equal to twice the use fee specified in the Order Confirmation, in addition to the use fee itself and any other fees and charges specified.

3.6. User may only make alterations to the Work if and as expressly set forth in the Order Confirmation. No Work may be used in any way that is defamatory, violates the rights of third parties (including such third parties' rights of copyright, privacy, publicity, or other tangible or intangible property), or is otherwise illegal, sexually explicit or obscene. In addition, User may not conjoin a Work with any other material that may result in damage to the reputation of the Rightsholder. User agrees to inform CCC if it becomes aware of any infringement of any rights in a Work and to cooperate with any reasonable request of CCC or the Rightsholder in connection therewith.

4. Indemnity. User hereby indemnifies and agrees to defend the Rightsholder and CCC, and their respective employees and directors, against all claims, liability, damages, costs and expenses, including legal fees and expenses, arising out of any use of a Work beyond the scope of the rights granted herein, or any use of a Work which has been altered in any unauthorized way by User, including claims of defamation or infringement of rights of copyright, publicity, privacy or other tangible or intangible property.

5. Limitation of Liability. UNDER NO CIRCUMSTANCES WILL CCC OR THE RIGHTSHOLDER BE LIABLE FOR ANY DIRECT, INDIRECT, CONSEQUENTIAL OR INCIDENTAL DAMAGES (INCLUDING WITHOUT LIMITATION DAMAGES FOR LOSS OF BUSINESS PROFITS OR INFORMATION, OR FOR BUSINESS INTERRUPTION) ARISING OUT OF THE USE OR INABILITY TO USE A WORK, EVEN IF ONE OF THEM HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. In any event, the total liability of the Rightsholder and CCC (including their respective employees and directors) shall not exceed the total amount actually paid by User for this license. User assumes full liability for the actions and omissions of its principals, employees, agents, affiliates, successors and assigns.

6. Limited Warranties. THE WORK(S) AND RIGHT(S) ARE PROVIDED "AS IS". CCC HAS THE RIGHT TO GRANT TO USER THE RIGHTS GRANTED IN THE ORDER CONFIRMATION DOCUMENT. CCC AND THE RIGHTSHOLDER DISCLAIM ALL OTHER WARRANTIES RELATING TO THE WORK(S) AND RIGHT(S), EITHER EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE. ADDITIONAL RIGHTS MAY BE REQUIRED TO USE ILLUSTRATIONS, GRAPHS, PHOTOGRAPHS, ABSTRACTS, INSERTS OR OTHER PORTIONS OF THE WORK (AS OPPOSED TO THE ENTIRE WORK) IN A MANNER CONTEMPLATED BY USER; USER UNDERSTANDS AND AGREES THAT NEITHER CCC NOR THE RIGHTSHOLDER MAY HAVE SUCH ADDITIONAL RIGHTS TO GRANT.

7. Effect of Breach. Any failure by User to pay any amount when due, or any use by User of a Work beyond the scope of the license set forth in the Order Confirmation and/or these terms and conditions, shall be a material breach of the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions. Any breach not cured within 30 days of written notice thereof shall result in immediate termination of such license without further notice. Any unauthorized (but licensable) use of a Work that is terminated immediately upon notice thereof may be liquidated by payment of the Rightsholder's ordinary license price therefor; any unauthorized (and unlicensable) use that is not terminated immediately for any reason (including, for example, because materials containing the Work cannot reasonably be recalled) will be subject to all remedies available at law or in equity, but in no event to a payment of

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

less than three times the Rightsholder's ordinary license price for the most closely analogous licensable use plus Rightsholder's and/or CCC's costs and expenses incurred in collecting such payment.

8. Miscellaneous.

8.1. User acknowledges that CCC may, from time to time, make changes or additions to the Service or to these terms and conditions, and CCC reserves the right to send notice to the User by electronic mail or otherwise for the purposes of notifying User of such changes or additions; provided that any such changes or additions shall not apply to permissions already secured and paid for.

8.2. Use of User-related information collected through the Service is governed by CCC's privacy policy, available online here:https://marketplace.copyright.com/rs-ui-web/mp/privacy-policy

8.3. The licensing transaction described in the Order Confirmation is personal to User. Therefore, User may not assign or transfer to any other person (whether a natural person or an organization of any kind) the license created by the Order Confirmation and these terms and conditions or any rights granted hereunder; provided, however, that User may assign such license in its entirety on written notice to CCC in the event of a transfer of all or substantially all of User's rights in the new material which includes the Work(s) licensed under this Service.

8.4. No amendment or waiver of any terms is binding unless set forth in writing and signed by the parties. The Rightsholder and CCC hereby object to any terms contained in any writing prepared by the User or its principals, employees, agents or affiliates and purporting to govern or otherwise relate to the licensing transaction described in the Order Confirmation, which terms are in any way inconsistent with any terms set forth in the Order Confirmation and/or in these terms and conditions or CCC's standard operating procedures, whether such writing is prepared prior to, simultaneously with or subsequent to the Order Confirmation, and whether such writing appears on a copy of the Order Confirmation or in a separate instrument.

8.5. The licensing transaction described in the Order Confirmation document shall be governed by and construed under the law of the State of New York, USA, without regard to the principles thereof of conflicts of law. Any case, controversy, suit, action, or proceeding arising out of, in connection with, or related to such licensing transaction shall be brought, at CCC's sole discretion, in any federal or state court located in the County of New York, State of New York, USA, or in any federal or state court whose geographical jurisdiction covers the location of the Rightsholder set forth in the Order Confirmation. The parties expressly submit to the personal jurisdiction and venue of each such federal or state court.If you have any comments or questions about the Service or Copyright Clearance Center, please contact us at 978-750-8400 or send an e-mail to support@copyright.com.

v 1.1

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ablin, J., Fitzcharles, M.-A., Buskila, D., Shir, Y., Sommer, C., & Häuser, W. (2013). Treatment of Fibromyalgia Syndrome: Recommendations of Recent Evidence-Based Interdisciplinary Guidelines with Special Emphasis on Complementary and Alternative Therapies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2013*, 1–7. https://doi.org/10.1155/2013/485272

Ablin, J. N., & Buskila, D. (2015). Update on the genetics of the fibromyalgia syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *29*(1), 20–28. https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.018

Ablin, J. N., Cohen, H., Eisinger, M., & Buskila, D. (2010). Holocaust survivors: The pain behind the agony. Increased prevalence of fibromyalgia among Holocaust survivors. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *28*(6 Suppl 63), S51-56.

Abrams, R. (2002). *Electroconvulsive therapy* (4th ed). Oxford University Press.

Afif, A., & Mertens, P. (2010). Description of sulcal organization of the insular cortex. *Surgical and Radiologic Anatomy*, *32*(5), 491–498. https://doi.org/10.1007/s00276-009-0598-4

Aguglia, A., Salvi, V., Maina, G., Rossetto, I., & Aguglia, E. (2011). Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: Comorbidity and clinical correlates. *Journal of Affective Disorders*, *128*(3), 262–266. https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.07.004

Ahn, S., Prim, J. H., Alexander, M. L., McCulloch, K. L., & Fröhlich, F. (2019). Identifying and Engaging Neuronal Oscillations by Transcranial Alternating Current Stimulation in Patients With Chronic Low Back Pain: A Randomized, Crossover, Double-Blind, Sham-Controlled Pilot Study. *The Journal of Pain*, *20*(3), 277.e1-277.e11. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.09.004

Alanoğlu, E., Ulaş, U. H., Özdağ, F., Odabaşı, Z., Çakçı, A., & Vural, O. (2005). Auditory event-related brain potentials in fibromyalgia syndrome. *Rheumatology International*, *25*(5), 345–349. https://doi.org/10.1007/s00296-004-0443-3

Alonso, J., Prieto, L., & Antó, J. M. (1995). The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): An instrument for measuring clinical results. *Medicina Clinica*, *104*(20), 771–776.

Altas, E. U., Askin, A., Beşiroğlu, L., & Tosun, A. (2019). Is high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left primary motor cortex superior to the stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in fibromyalgia syndrome? *Somatosensory & Motor Research*, *36*(1), 56–62. https://doi.org/10.1080/08990220.2019.1587400

Althaus, J. (1873). *Anelectrotonus of the Dental Nerves in Toothache.* (Vol. 2). British Medical Journal.

Amandusson, Å., Flink, R., & Axelson, H. W. (2017). Comparison between adaptive and fixed stimulus paired-pulse transcranial magnetic stimulation (ppTMS) in normal

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

subjects. *Clinical Neurophysiology Practice*, *2*, 91–97. https://doi.org/10.1016/j.cnp.2017.04.001

Ambrose, K. R., Gracely, R. H., & Glass, J. M. (2012). Fibromyalgia dyscognition: Concepts and issues. *Reumatismo*, *64*(4), 206–215. https://doi.org/10.4081/reumatismo.2012.206

Amrhein, V., Greenland, S., & McShane, B. (2019). Scientists rise up against statistical significance. *Nature*, *567*(7748), 305–307. https://doi.org/10.1038/d41586-019-00857-9

Andrade, A., Vilarino, G. T., & Bevilacqua, G. G. (2017). What Is the Effect of Strength Training on Pain and Sleep in Patients With Fibromyalgia? *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *96*(12), 889–893. https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000782

Andrade, A., Vilarino, G. T., Sieczkowska, S. M., Coimbra, D. R., Bevilacqua, G. G., & Steffens, R. de A. K. (2020). The relationship between sleep quality and fibromyalgia symptoms. *Journal of Health Psychology*, *25*(9), 1176–1186. https://doi.org/10.1177/1359105317751615

Andrews, S. C., Hoy, K. E., Enticott, P. G., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2011). Improving working memory: The effect of combining cognitive activity and anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*, *4*(2), 84–89. https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.06.004

Angst, F., Aeschlimann, A., & Stucki, G. (2001). Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis & Rheumatism*, *45*(4), 384–391. https://doi.org/10.1002/1529-0131(200108)45:4<384::AID-ART352>3.0.CO;2-0

Antal, A., Alekseichuk, I., Bikson, M., Brockmöller, J., Brunoni, A. R., Chen, R., Cohen, L. G., Dowthwaite, G., Ellrich, J., Flöel, A., Fregni, F., George, M. S., Hamilton, R., Haueisen, J., Herrmann, C. S., Hummel, F. C., Lefaucheur, J. P., Liebetanz, D., Loo, C. K., … Paulus, W. (2017). Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clinical Neurophysiology*, *128*(9), 1774–1809. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.001

Antal, A., Terney, D., Kühnl, S., & Paulus, W. (2010). Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex Ameliorates Chronic Pain and Reduces Short Intracortical Inhibition. *Journal of Pain and Symptom Management*, *39*(5), 890–903. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.09.023

Apkarian, A. V., & Reckziegel, D. (2019). Peripheral and central viewpoints of chronic pain, and translational implications. *Neuroscience Letters*, *702*, 3–5. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.11.040

Apkarian, V. A., Hashmi, J. A., & Baliki, M. N. (2011). Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*, *152*(3), S49–S64.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.11.010
Arendt-Nielsen, L. (2015). Central Sensitization in Humans: Assessment and Pharmacology. In H.-G. Schaible (Ed.), *Pain Control* (Vol. 227, pp. 79–102). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-46450-2_5
Arendt-Nielsen, L., & Graven-Nielsen, T. (2003). Central sensitization in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders. *Current Pain and Headache Reports*, *7*(5), 355–361. https://doi.org/10.1007/s11916-003-0034-0
Arendt-Nielsen, L., & Yarnitsky, D. (2009). Experimental and Clinical Applications of Quantitative Sensory Testing Applied to Skin, Muscles and Viscera. *The Journal of Pain*, *10*(6), 556–572. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.02.002
Arnold, L. M., Bennett, R. M., Crofford, L. J., Dean, L. E., Clauw, D. J., Goldenberg, D. L., Fitzcharles, M.-A., Paiva, E. S., Staud, R., Sarzi-Puttini, P., Buskila, D., & Macfarlane, G. J. (2019). AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, *20*(6), 611–628. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.008
Arnold, L. M., Crofford, L. J., Mease, P. J., Burgess, S. M., Palmer, S. C., Abetz, L., & Martin, S. A. (2008). Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. *Patient Education and Counseling*, *73*(1), 114–120. https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.06.005
Arnold, L. M., Fan, J., Russell, I. J., Yunus, M. B., Khan, M. A., Kushner, I., Olson, J. M., & Iyengar, S. K. (2013). The fibromyalgia family study: A genome-wide linkage scan study. *Arthritis and Rheumatism*, *65*(4), 1122–1128. https://doi.org/10.1002/art.37842
Arnold, L. M., Hudson, J. I., Hess, E. V., Ware, A. E., Fritz, D. A., Auchenbach, M. B., Starck, L. O., & Keck, P. E. (2004). Family study of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, *50*(3), 944–952. https://doi.org/10.1002/art.20042
Arostegui, I., & Núñez-Antón, V. (2008). Aspectos estadísticos del Cuestionario de Calidad de Vida relacionada con salud Short Form–36 (SF-36). *Estadística española*, *50*(167), 147–192.
Arul-Anandam, A. P., Loo, C., Martin, D., & Mitchell, P. B. (2009). Chronic neuropathic pain alleviation after transcranial direct current stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimulation*, *2*(3), 149–151. https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.12.003
Attal, N., Ayache, S. S., Ciampi De Andrade, D., Mhalla, A., Baudic, S., Jazat, F., Ahdab, R., Neves, D. O., Sorel, M., Lefaucheur, J.-P., & Bouhassira, D. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy: A randomized sham-controlled comparative study. *Pain*, *157*(6), 1224–1231. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000510
Atzeni, F., Sallì, S., Benucci, M., Di Franco, M., Casale, R., Alciati, A., & Sarzi-Puttini, P. (2012). Fibromyalgia and arthritides. *Reumatismo*, *64*(4), 286–292. https://doi.org/10.4081/reumatismo.2012.286
Backonja, M. "Misha, Attal, N., Baron, R., Bouhassira, D., Drangholt, M., Dyck, P. J.,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Edwards, R. R., Freeman, R., Gracely, R., Haanpaa, M. H., Hansson, P., Hatem, S. M., Krumova, E. K., Jensen, T. S., Maier, C., Mick, G., Rice, A. S., Rolke, R., Treede, R.-D., … Ziegler, D. (2013). Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain*, *154*(9), 1807–1819. https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.05.047

Baek, S.-H., Seok, H. Y., Koo, Y. S., & Kim, B.-J. (2016). Lengthened Cutaneous Silent Period in Fibromyalgia Suggesting Central Sensitization as a Pathogenesis. *PLOS ONE*, *11*(2), e0149248. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149248

Bai, Y., Guo, Y., Wang, H., Chen, B., Wang, Z., Liu, Y., Zhao, X., & Li, Y. (2014). Efficacy of acupuncture on fibromyalgia syndrome: A Meta-analysis. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, *34*(4), 381–391. https://doi.org/10.1016/S0254-6272(15)30037-6

Baptista, A. F., Fernandes, A. M. B. L., Sá, K. N., Okano, A. H., Brunoni, A. R., Lara-Solares, A., Jreige Iskandar, A., Guerrero, C., Amescua-García, C., Kraychete, D. C., Caparelli-Daquer, E., Atencio, E., Piedimonte, F., Colimon, F., Hazime, F. A., Garcia, J. B. S., Hernández-Castro, J. J., Cantisani, J. A. F., Karina do Monte-Silva, K., … de Andrade, D. C. (2019). Latin American and Caribbean consensus on noninvasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC2-NIN-CP). *PAIN Reports*, *4*(1), e692. https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000692

Barker, A. T. (1999). The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, *51*, 3–21.

Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *The Lancet*, *325*(8437), 1106–1107. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(85)92413-4

Baron, R. (2000). Neuropathische Schmerzen. *Der Anaesthesist*, *49*(5), 373–386. https://doi.org/10.1007/s001010070105

Barroso, J., Branco, P., & Apkarian, A. V. (2021). Brain mechanisms of chronic pain: Critical role of translational approach. *Translational Research*, S1931524421001444. https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.06.004

Bartels, C., Wegrzyn, M., Wiedl, A., Ackermann, V., & Ehrenreich, H. (2010). Practice effects in healthy adults: A longitudinal study on frequent repetitive cognitive testing. *BMC Neuroscience*, *11*(1), 118. https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-118

Bartels, E. M., Dreyer, L., Jacobsen, S., Jespersen, A., Bliddal, H., & Danneskiold-Samsøe, B. (2009). Fibromyalgia, diagnosis and prevalence. Are gender differences explainable? *Ugeskrift for Laeger*, *171*(49), 3588–3592.

Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*, *139*(2), 267–284. https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028

Basbaum, A. I., & Fields, H. L. (1984). Endogenous Pain Control Systems: Brainstem Spinal Pathways and Endorphin Circuitry. *Annual Review of Neuroscience*, *7*(1),

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

309–338. https://doi.org/10.1146/annurev.ne.07.030184.001521

Bates, D., Mächler, M., Bolker, B., & Walker, S. (2015). Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*, *67*(1). https://doi.org/10.18637/jss.v067.i01

Batsikadze, G., Paulus, W., Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2013). Effect of serotonin on paired associative stimulation-induced plasticity in the human motor cortex. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *38*(11), 2260–2267. https://doi.org/10.1038/npp.2013.127

Baumgärtner, U., Iannetti, G. D., Zambreanu, L., Stoeter, P., Treede, R.-D., & Tracey, I. (2010). Multiple Somatotopic Representations of Heat and Mechanical Pain in the Operculo-Insular Cortex: A High-Resolution fMRI Study. *Journal of Neurophysiology*, *104*(5), 2863–2872. https://doi.org/10.1152/jn.00253.2010

Becker, S., Gandhi, W., Elfassy, N. M., & Schweinhardt, P. (2013). The role of dopamine in the perceptual modulation of nociceptive stimuli by monetary wins or losses. *European Journal of Neuroscience*, n/a-n/a. https://doi.org/10.1111/ejn.12303

Bell, T., Trost, Z., Buelow, M. T., Clay, O., Younger, J., Moore, D., & Crowe, M. (2018). Meta-analysis of cognitive performance in fibromyalgia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *40*(7), 698–714. https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1422699

Ben-Ami Shor, D., Weitzman, D., Dahan, S., Gendelman, O., Bar-On, Y., Amital, D., Shalev, V., Chodick, G., & Amital, H. (2017). Adherence and Persistence with Drug Therapy among Fibromyalgia Patients: Data from a Large Health Maintenance Organization. *The Journal of Rheumatology*, *44*(10), 1499–1506. https://doi.org/10.3899/jrheum.170098

Bendtsen, L., Nørregaard, J., Jensen, R., & Olesen, J. (1997). Evidence of qualitatively altered nociception in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, *40*(1), 98–102. https://doi.org/10.1002/art.1780400114

Bennett, R. M., Bushmakin, A. G., Cappelleri, J. C., Zlateva, G., & Sadosky, A. B. (2009). Minimal Clinically Important Difference in the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *The Journal of Rheumatology*, *36*(6), 1304–1311. https://doi.org/10.3899/jrheum.081090

Bennett, R. M., Friend, R., Jones, K. D., Ward, R., Han, B. K., & Ross, R. L. (2009). The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): Validation and psychometric properties. *Arthritis Research & Therapy*, *11*(4), R120. https://doi.org/10.1186/ar2783

Bennett, R. M., Jones, J., Turk, D. C., Russell, I. J., & Matallana, L. (2007). An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *8*(27). https://doi.org/10.1186/1471-2474-8-27

Bernardy, K., Klose, P., Busch, A. J., Choy, E. H., & Häuser, W. (2013). Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9). https://doi.org/10.1002/14651858.CD009796.pub2

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Berryhill, M. E. (2014). Hits and misses: Leveraging tDCS to advance cognitive research. *Frontiers in Psychology*, *5*. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00800

Berryman, C., Stanton, T. R., Bowering, J. K., Tabor, A., McFarlane, A., & Moseley, L. G. (2013). Evidence for working memory deficits in chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Pain*, *154*(8), 1181–1196. https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.002

Berryman, C., Stanton, T. R., Bowering, K. J., Tabor, A., McFarlane, A., & Moseley, G. L. (2014). Do people with chronic pain have impaired executive function? A meta-analytical review. *Clinical Psychology Review*, *34*(7), 563–579. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.08.003

Bertolucci, P. H. F., & Oliveira, F. F. de. (2013). Cognitive Impairment in Fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports*, *17*(7), 344. https://doi.org/10.1007/s11916-013-0344-9

Bigatti, S. M., Hernandez, A. M., Cronan, T. A., & Rand, K. L. (2008). Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: Relationship to pain and depression. *Arthritis & Rheumatism*, *59*(7), 961–967. https://doi.org/10.1002/art.23828

Bikson, M., Datta, A., Rahman, A., & Scaturro, J. (2010). Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: Role of "return" electrode's position and size. *Clinical Neurophysiology*, *121*(12), 1976–1978. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.05.020

Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A. L., Jiang, J., Adnan, T., Mourdoukoutas, A. P., Kronberg, G., Truong, D., Boggio, P., Brunoni, A. R., Charvet, L., Fregni, F., Fritsch, B., Gillick, B., Hamilton, R. H., Hampstead, B. M., Jankord, R., Kirton, A., … Woods, A. J. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimulation*, *9*(5), 641–661. https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.004

Bikson, M., Inoue, M., Akiyama, H., Deans, J. K., Fox, J. E., Miyakawa, H., & Jefferys, J. G. R. (2004). Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices *in vitro*: Modulation of neuronal function by electric fields. *The Journal of Physiology*, *557*(1), 175–190. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.055772

Bikson, M., name, A., & Rahman, A. (2013). Origins of specificity during tDCS: Anatomical, activity-selective, and input-bias mechanisms. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7,* 668. https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00688

Birtane, M., Uzunca, K., Taştekin, N., & Tuna, H. (2007). The evaluation of quality of life in fibromyalgia syndrome: A comparison with rheumatoid arthritis by using SF-36 Health Survey. *Clinical Rheumatology*, *26*(5), 679–684. https://doi.org/10.1007/s10067-006-0359-2

Bjørklund, G., Dadar, M., Chirumbolo, S., & Aaseth, J. (2018). Fibromyalgia and nutrition: Therapeutic possibilities? *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *103*, 531–538. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.056

Bliss, T. V. P., Collingridge, G. L., Kaang, B.-K., & Zhuo, M. (2016). Synaptic plasticity

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, *17*(8), 485–496. https://doi.org/10.1038/nrn.2016.68

Boggio, P. S., Ferrucci, R., Rigonatti, S. P., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, *249*(1), 31–38. https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.062

Boggio, P. S., Zaghi, S., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *European Journal of Neurology*, *15*(10), 1124–1130. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02270.x

Boomershine, C. (2015). Fibromyalgia: The Prototypical Central Sensitivity Syndrome. *Current Rheumatology Reviews*, *11*(2), 131–145. https://doi.org/10.2174/1573397111666150619095007

Boonstra, T. W., Nikolin, S., Meisener, A.-C., Martin, D. M., & Loo, C. K. (2016). Change in Mean Frequency of Resting-State Electroencephalography after Transcranial Direct Current Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00270

Borsook, D., Becerra, L., & Hargreaves, R. (2011). *Biomarkers for chronic pain and analgesia. Part 1: The need, reality, challenges, and solutions*. *11*(58), 197–207.

Bortoletto, M., Pellicciari, M. C., Rodella, C., & Miniussi, C. (2015). The Interaction With Task-induced Activity is More Important Than Polarization: A tDCS Study. *Brain Stimulation*, *8*(2), 269–276. https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.006

Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: An update. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(12), 539–546. https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.10.003

Boyer, L., Dousset, A., Roussel, P., Dossetto, N., Cammilleri, S., Piano, V., Khalfa, S., Mundler, O., Donnet, A., & Guedj, E. (2014). rTMS in fibromyalgia: A randomized trial evaluating QoL and its brain metabolic substrate. *Neurology*, *82*(14), 1231–1238. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000280

Brass, M., & Haggard, P. (2007). To Do or Not to Do: The Neural Signature of Self-Control. *Journal of Neuroscience*, *27*(34), 9141–9145. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0924-07.2007

Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, *10*(4), 287–287. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009

Brietzke, A. P., Zortea, M., Carvalho, F., Sanches, P. R. S., Silva, D. P. Jr., Torres, I. L. da S., Fregni, F., & Caumo, W. (2020). Large Treatment Effect With Extended Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation Over Dorsolateral Prefrontal Cortex in Fibromyalgia: A Proof of Concept Sham-Randomized Clinical Study. *The Journal of Pain*, *21*(1–2), 212–224. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.06.013

Brighina, F., Curatolo, M., Cosentino, G., De Tommaso, M., Battaglia, G., Sarzi-Puttini,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

P. C., Guggino, G., & Fierro, B. (2019). Brain Modulation by Electric Currents in Fibromyalgia: A Structured Review on Non-invasive Approach With Transcranial Electrical Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *13*, 40. https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00040

Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *14*(8), 1133–1145. https://doi.org/10.1017/S1461145710001690

Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., Edwards, D. J., Valero-Cabre, A., Rotenberg, A., Pascual-Leone, A., Ferrucci, R., Priori, A., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, *5*(3), 175–195. https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.002

Brunoni, A. R., & Vanderhasselt, M.-A. (2014). Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: A systematic review and meta-analysis. *Brain and Cognition*, *86*, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.01.008

Burgmer, M., Gaubitz, M., Konrad, C., Wrenger, M., Hilgart, S., Heuft, G., & Pfleiderer, B. (2009). Decreased Gray Matter Volumes in the Cingulo-Frontal Cortex and the Amygdala in Patients With Fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, *71*(5), 566–573. https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181a32da0

Burgmer, M., Pogatzkizahn, E., Gaubitz, M., Wessoleck, E., Heuft, G., & Pfleiderer, B. (2009). Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *NeuroImage*, *44*(2), 502–508. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.008

Burstein, R. (2000). The development of cutaneous allodynia during a migraine attack Clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain*, *123*(8), 1703–1709. https://doi.org/10.1093/brain/123.8.1703

Busch, A. J., Barber, K. A. R., Overend, T. J., Peloso, P. M. J., & Schachter, C. L. (2007). Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (4). https://doi.org/10.1002/14651858.CD003786.pub2

Busch, A. J., Webber, S. C., Richards, R. S., Bidonde, J., Schachter, C. L., Schafer, L. A., Danyliw, A., Sawant, A., Dal Bello-Haas, V., Rader, T., & Overend, T. J. (2013). Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (12). https://doi.org/10.1002/14651858.CD010884

Bush, G., Holmes, J., Shin, L. M., Surman, C., Makris, N., Mick, E., Seidman, L. J., & Biederman, J. (2013). Atomoxetine increases fronto-parietal functional MRI activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: A pilot study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *211*(1), 88–91. https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2012.09.004

Bush, G., & Shin, L. M. (2006). The Multi-Source Interference Task: An fMRI task that

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

reliably activates the cingulo-frontal-parietal cognitive/attention network: Abstract : Nature Protocols. *Nat. Protocols*, *1*(1), 308–313. https://doi.org/10.1038/nprot.2006.48

Bush, G., Shin, L. M., Holmes, J., Rosen, B. R., & Vogt, B. A. (2003). The Multi-Source Interference Task: Validation study with fMRI in individual subjects. *Molecular Psychiatry*, *8*(1), 60–70. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001217

Bush, G., Spencer, T. J., Holmes, J., Shin, L. M., Valera, E. M., Seidman, L. J., Makris, N., Surman, C., Aleardi, M., Mick, E., & Biederman, J. (2008). Functional Magnetic Resonance Imaging of Methylphenidate and Placebo in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder During the Multi-Source Interference Task. *Archives of General Psychiatry*, *65*(1), 102. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2007.16

Bushnell, M. C., Čeko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(7), 502–511. https://doi.org/10.1038/nrn3516

Buskila, D., Neumann, L., Hazanov, I., & Carmi, R. (1996). Familial aggregation in the fihromyalgia syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *26*(3), 605–611. https://doi.org/10.1016/S0049-0172(96)80011-4

Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, *28*(2), 193–213. https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4

Cagnie, B., Coppieters, I., Denecker, S., Six, J., Danneels, L., & Meeus, M. (2014). Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *44*(1), 68–75. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.01.001

Cano, T., Morales-Quezada, J. L., Bikson, M., & Fregni, F. (2013). Methods to focalize noninvasive electrical brain stimulation: Principles and future clinical development for the treatment of pain. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *13*(5), 465–467. https://doi.org/10.1586/ern.13.41

Canovas, R., Leon, I., Roldan, M. D., Astur, R., & Cimadevilla, J. M. (2009). Virtual reality tasks disclose spatial memory alterations in fibromyalgia. *Rheumatology*, *48*(10), 1273–1278. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep218

Cardona-Arias, J. A., León-Mira, V., & Alejandro Antonio, C.-T. (2014). Estado de salud y calidad de vida en pacientes con fibromialgia, Medellín. *Revista Colombiana de Reumatología*, *21*(1), 10–20. https://doi.org/10.1016/S0121-8123(14)70142-2

Carretero, B., Martín, M. J., Juan, A., Pradana, M. L., Martín, B., Carral, M., Jimeno, T., Pareja, A., Montoya, P., Aguirre, I., Salva, J., Roca, M., Gili, M., & Garcia-Toro, M. (2009). Low-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Fibromyalgia and Major Depression. *Pain Medicine*, *10*(4), 748–753. https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00625.x

Carrillo-de-la-Peña, M. T., Triñanes, Y., González-Villar, A., Romero-Yuste, S., Gómez-

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Perretta, C., Arias, M., & Wolfe, F. (2015). Convergence between the 1990 and 2010 ACR diagnostic criteria and validation of the Spanish version of the Fibromyalgia Survey Questionnaire (FSQ). *Rheumatology International*, *35*(1), 141–151. https://doi.org/10.1007/s00296-014-3074-3

Carrillo-de-la-Peña, M. T., Vallet, M., Pérez, M. I., & Gómez-Perretta, C. (2006). Intensity Dependence of Auditory-Evoked Cortical Potentials in Fibromyalgia Patients: A Test of the Generalized Hypervigilance Hypothesis. *The Journal of Pain*, *7*(7), 480–487. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.01.452

Castel, A., Cascón, R., Salvat, M., Sala, J., Padrol, A., Pérez, M., & Rull, M. (2008). *Rendimiento cognitivo y percepción de problemas de memoria en pacientes con dolor crónico: Con fibromialgia versus sin fibromialgia. 15*(6), 358–370.

Castillo-Saavedra, L., Gebodh, N., Bikson, M., Diaz-Cruz, C., Brandao, R., Coutinho, L., Truong, D., Datta, A., Shani-Hershkovich, R., Weiss, M., Laufer, I., Reches, A., Peremen, Z., Geva, A., Parra, L. C., & Fregni, F. (2016). Clinically Effective Treatment of Fibromyalgia Pain With High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation: Phase II Open-Label Dose Optimization. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, *17*(1), 14–26. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.09.009

Cauda, F., Palermo, S., Costa, T., Torta, R., Duca, S., Vercelli, U., Geminiani, G., & Torta, D. M. E. (2014). Gray matter alterations in chronic pain: A network-oriented meta-analytic approach. *NeuroImage: Clinical*, *4*, 676–686. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.04.007

Čeko, M., Gracely, J. L., Fitzcharles, M.-A., Seminowicz, D. A., Schweinhardt, P., & Bushnell, M. C. (2015). Is a Responsive Default Mode Network Required for Successful Working Memory Task Performance? *The Journal of Neuroscience*, *35*(33), 11595–11605. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0264-15.2015

Chan, M. M. Y., Yau, S. S. Y., & Han, Y. M. Y. (2021). The neurobiology of prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) in promoting brain plasticity: A systematic review and meta-analyses of human and rodent studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *125*, 392–416. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.02.035

Chaturvedi, R., Kulandaivelan, S., Malik, M., & Joshi, S. (2018). *Effect of transcranial direct current stimulation (TDCS) on pain in fibromyalgia-systematic review based on Prisma guidelines. 10*(11), 12.

Chaurasia, A., & Harel, O. (2012). Using AIC in multiple linear regression framework with multiply imputed data. *Health Services and Outcomes Research Methodology*, *12*(2–3), 219–233. https://doi.org/10.1007/s10742-012-0088-8

Chen, Q., & Heinricher, M. M. (2019). Descending Control Mechanisms and Chronic Pain. *Current Rheumatology Reports*, *21*(5), 13. https://doi.org/10.1007/s11926-019-0813-1

Cheng, C., Wang, S., Su, T., Chen, M., Hsieh, J., Ho, S., Bai, Y., Kao, N., Chang, W., & Li, C. (2019). Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

modified 2010 criteria-diagnosed fibromyalgia: Pilot study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *73*(4), 187–193. https://doi.org/10.1111/pcn.12812

Cheng, J. C., Anzolin, A., Berry, M., Honari, H., Paschali, M., Lazaridou, A., Lee, J., Grahl, A., Lindquist, M., Edwards, R. R., & Napadow, V. (2021). Dynamic functional connectivity underlying temporal summation of pain in fibromyalgia. *The Journal of Pain*, *22*(5), 603–604. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.03.103

Cherry, B. J., Weiss, J., Barakat, B. K., Rutledge, D. N., & Jones, C. J. (2009). Physical Performance as a Predictor of Attention and Processing Speed in Fibromyalgia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *90*(12), 2066–2073. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.07.011

Cherry, B. J., Zettel-Watson, L., Chang, J. C., Shimizu, R., Rutledge, D. N., & Jones, C. J. (2012). Positive Associations Between Physical and Cognitive Performance Measures in Fibromyalgia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *93*(1), 62–71. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.08.006

Chervyakov, A. V., Chernyavsky, A. Yu., Sinitsyn, D. O., & Piradov, M. A. (2015). Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *9*, 303. https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00303

Chiarotto, A., Maxwell, L. J., Ostelo, R. W., Boers, M., Tugwell, P., & Terwee, C. B. (2019). Measurement Properties of Visual Analogue Scale, Numeric Rating Scale, and Pain Severity Subscale of the Brief Pain Inventory in Patients With Low Back Pain: A Systematic Review. *The Journal of Pain*, *20*(3), 245–263. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.07.009

Chinn, S., Caldwell, W., & Gritsenko, K. (2016). Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Current Pain and Headache Reports*, *20*(4), 25. https://doi.org/10.1007/s11916-016-0556-x

Choy, E. H. S. (2015). The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nature Reviews Rheumatology*, *11*(9), 513–520. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.56

Civile, C., Waguri, E., Quaglia, S., Wooster, B., Curtis, A., McLaren, R., Lavric, A., & McLaren, I. P. L. (2020). Testing the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on the face inversion effect and the N170 event-related potentials (ERPs) component. *Neuropsychologia*, *143*, 107470. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107470

Coghill, R. C. (2020). The Distributed Nociceptive System: A Framework for Understanding Pain. *Trends in Neurosciences*, *43*(10), 780–794. https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.07.004

Cohen, H., Neumann, L., Shore, M., Amir, M., Cassuto, Y., & Buskila, D. (2000). Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: Application of power spectral analysis of heart rate variability. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *29*(4), 217–227. https://doi.org/10.1016/S0049-0172(00)80010-4

Cole, M. W., & Schneider, W. (2007). The cognitive control network: Integrated cortical regions with dissociable functions. *NeuroImage*, *37*(1), 343–360.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.03.071

Conde-Antón, Á., Hernando-Garijo, I., Jiménez-del-Barrio, S., Mingo-Gómez, M. T., Medrano-de-la-Fuente, R., & Ceballos-Laita, L. (2020). Efectos de la estimulación transcraneal por corriente directa y de la estimulación magnética transcraneal en pacientes con fibromialgia. Revisión sistemática. *Neurología*, S0213485320302784. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.024

Coppieters, I., Ickmans, K., Cagnie, B., Nijs, J., De Pauw, R., Noten, S., & Meeus, M. (2015). Cognitive Performance Is Related to Central Sensitization and Health-related Quality of Life in Patients with Chronic Whiplash-Associated Disorders and Fibromyalgia. *Pain Physician*, *18*(3), E389-401.

Corado, J., & Eblen-Zajjur, A. (1999). A laboratory demonstration for learning about mast cell degranulation. *Advances in Physiology Education*, *276*(6), S19. https://doi.org/10.1152/advances.1999.276.6.S19

Cording, M., Derry, S., Phillips, T., Moore, R. A., & Wiffen, P. J. (2015). Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10). https://doi.org/10.1002/14651858.CD008244.pub3

Correa, Á., Miró, E., Martínez, M. P., Sánchez, A. I., & Lupiáñez, J. (2011). Temporal preparation and inhibitory deficit in fibromyalgia syndrome. *Brain and Cognition*, *75*(3), 211–216. https://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.11.005

Cortes Rivera, M., Mastronardi, C., Silva-Aldana, C., Arcos-Burgos, M., & Lidbury, B. (2019). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. *Diagnostics*, *9*(3), 91. https://doi.org/10.3390/diagnostics9030091

Coutaux, A. (2017). Non-pharmacological treatments for pain relief: TENS and acupuncture. *Joint Bone Spine*, *84*(6), 657–661. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.02.005

Craggs, J. G., Staud, R., Robinson, M. E., Perlstein, W. M., & Price, D. D. (2012). Effective Connectivity Among Brain Regions Associated With Slow Temporal Summation of C-Fiber-Evoked Pain in Fibromyalgia Patients and Healthy Controls. *The Journal of Pain*, *13*(4), 390–400. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.01.002

Cronan, T. A., Serber, E. R., Walen, H. R., & Jaffe, M. (2002). The Influence of Age on Fibromyalgia Symptoms. *Journal of Aging and Health*, *14*(3), 370–384. https://doi.org/10.1177/08964302014003004

Cruz-Almeida, Y., & Fillingim, R. B. (2014). Can Quantitative Sensory Testing Move Us Closer to Mechanism-Based Pain Management? *Pain Medicine*, *15*(1), 61–72. https://doi.org/10.1111/pme.12230

DaSilva, A. F., Volz, M. S., Bikson, M., & Fregni, F. (2011). Electrode Positioning and Montage in Transcranial Direct Current Stimulation. *Journal of Visualized Experiments*, *51*, 2744. https://doi.org/10.3791/2744

de Farias, Á. D., Eberle, L., Amador, T. A., & da Silva Dal Pizzol, T. (2020). Comparing the efficacy and safety of duloxetine and amitriptyline in the treatment of

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

fibromyalgia: Overview of systematic reviews. *Advances in Rheumatology*, *60*(1), 35. https://doi.org/10.1186/s42358-020-00137-5

de Melo, G. A., de Oliveira, E. A., dos Santos Andrade, S. M. M., Fernández-Calvo, B., & Torro, N. (2020). Comparison of two tDCS protocols on pain and EEG alpha-2 oscillations in women with fibromyalgia. *Scientific Reports*, *10*(1), 18955. https://doi.org/10.1038/s41598-020-75861-5

de Oliveira, D. L., Hirotsu, C., Tufik, S., & Andersen, M. L. (2017). The interfaces between vitamin D, sleep and pain. *Journal of Endocrinology*, *234*(1), R23–R36. https://doi.org/10.1530/JOE-16-0514

De Stefano, R., Selvi, E., Villanova, M., Frati, E., Manganelli, S., Franceschini, E., Biasi, G., & Marcolongo, R. (2000). Image analysis quantification of substance P immunoreactivity in the trapezius muscle of patients with fibromyalgia and myofascial pain syndrome. *The Journal of Rheumatology*, *27*(12), 2906–2910.

de Tommaso, M., Federici, A., Santostasi, R., Calabrese, R., Vecchio, E., Lapadula, G., Iannone, F., Lamberti, P., & Livrea, P. (2011). Laser-Evoked Potentials Habituation in Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, *12*(1), 116–124. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.06.004

de Tommaso, M., Nolano, M., Iannone, F., Vecchio, E., Ricci, K., Lorenzo, M., Delussi, M., Girolamo, F., Lavolpe, V., Provitera, V., Stancanelli, A., Lapadula, G., & Livrea, P. (2014). Update on laser-evoked potential findings in fibromyalgia patients in light of clinical and skin biopsy features. *Journal of Neurology*, *261*(3), 461–472. https://doi.org/10.1007/s00415-013-7211-9

de Williams, A. C., Davies, H. T. O., & Chadury, Y. (2000). Simple pain rating scales hide complex idiosyncratic meanings. *Pain*, *85*(3), 457–463. https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00299-7

Deare, J. C., Zheng, Z., Xue, C. C., Liu, J. P., Shang, J., Scott, S. W., & Littlejohn, G. (2013). Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* (5). https://doi.org/10.1002/14651858.CD007070.pub2

Dedoncker, J., Brunoni, A. R., Baeken, C., & Vanderhasselt, M.-A. (2016). The effect of the interval-between-sessions on prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognitive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *123*(10), 1159–1172. https://doi.org/10.1007/s00702-016-1558-x

Dehghan, M., Schmidt-Wilcke, T., Pfleiderer, B., Eickhoff, S. B., Petzke, F., Harris, R. E., Montoya, P., & Burgmer, M. (2016). Coordinate-based (ALE) meta-analysis of brain activation in patients with fibromyalgia: Meta-Analysis in Fibromyalgia. *Human Brain Mapping*, *37*(5), 1749–1758. https://doi.org/10.1002/hbm.23132

Del Olmo Climent, C., Cuerda Ballester, M., & Sancho Cantus, D. (2019). Calidad de vida en pacientes con fibromialgia.Revisión bibliográfica. *Revista Española de Enfermería de Salud Mental*, *8*, 4–10. https://doi.org/10.35761/reesme.2019.8.02

DeLoach, L. J., Higgins, M. S., Caplan, A. B., & Stiff, J. L. (1998). The Visual Analog Scale in the Immediate Postoperative Period: Intrasubject Variability and

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Correlation with a Numeric Scale. *Anesthesia & Analgesia*, *86*(1), 102–106. https://doi.org/10.1097/00000539-199801000-00020

Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, *134*(1), 9–21. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009

Desmeules, J. A., Cedraschi, C., Rapiti, E., Baumgartner, E., Finckh, A., Cohen, P., Dayer, P., & Vischer, T. L. (2003). Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, *48*(5), 1420–1429. https://doi.org/10.1002/art.10893

Di Tella, M., Castelli, L., Colonna, F., Fusaro, E., Torta, R., Ardito, R. B., & Adenzato, M. (2015). Theory of Mind and Emotional Functioning in Fibromyalgia Syndrome: An Investigation of the Relationship between Social Cognition and Executive Function. *PLOS ONE*, *10*(1), e0116542. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116542

Diaz-Piedra, C., Catena, A., Sánchez, A. I., Miró, E., Martínez, M. P., & Buela-Casal, G. (2015). Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: The role of clinical and polysomnographic variables explaining poor sleep quality in patients. *Sleep Medicine*, *16*(8), 917–925. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.03.011

Diaz-Piedra, C., Di Stasi, L. L., Baldwin, C. M., Buela-Casal, G., & Catena, A. (2015). Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: A systematic review of observational studies. *Sleep Medicine Reviews*, *21*, 86–99. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.09.001

Diaz-Piedra, C., Guzman, M. A., Buela-Casal, G., & Catena, A. (2016). The impact of fibromyalgia symptoms on brain morphometry. *Brain Imaging and Behavior*, *10*(4), 1184–1197. https://doi.org/10.1007/s11682-015-9485-2

Dick, B. D., Verrier, M. J., Harker, T. K., & Rashiq, S. (2008). Disruption of cognitive function in Fibromyalgia Syndrome ☆. *Pain*, *139*(3), 610–616. https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.06.017

Dick, B., Eccleston, C., & Crombez, G. (2002). Attentional functioning in fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and musculoskeletal pain patients. *Arthritis & Rheumatism*, *47*(6), 639–644. https://doi.org/10.1002/art.10800

Dmochowski, J. P., Datta, A., Bikson, M., Su, Y., & Parra, L. C. (2011). Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target. *Journal of Neural Engineering*, *8*(4), 046011. https://doi.org/10.1088/1741-2560/8/4/046011

Dmochowski, J. P., Koessler, L., Norcia, A. M., Bikson, M., & Parra, L. C. (2017). Optimal use of EEG recordings to target active brain areas with transcranial electrical stimulation. *NeuroImage*, *157*, 69–80. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.05.059

Dockery, C. A., Hueckel-Weng, R., Birbaumer, N., & Plewnia, C. (2009). Enhancement of Planning Ability by Transcranial Direct Current Stimulation. *Journal of Neuroscience*, *29*(22), 7271–7277. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0065-

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

09.2009

Dosenbach, N. U. F., Fair, D. A., Miezin, F. M., Cohen, A. L., Wenger, K. K., Dosenbach, R. A. T., Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Raichle, M. E., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2007). Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(26), 11073–11078. https://doi.org/10.1073/pnas.0704320104

DosSantos, M. F., Ferreira, N., Toback, R. L., Carvalho, A. C., & DaSilva, A. F. (2016). Potential Mechanisms Supporting the Value of Motor Cortex Stimulation to Treat Chronic Pain Syndromes. *Frontiers in Neuroscience*, *10*, 18. https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00018

DosSantos, M. F., Martikainen, I. K., Nascimento, T. D., Love, T. M., DeBoer, M. D., Schambra, H. M., Bikson, M., Zubieta, J.-K., & DaSilva, A. F. (2014). Building up Analgesia in Humans via the Endogenous μ-Opioid System by Combining Placebo and Active tDCS: A Preliminary Report. *PLoS ONE*, *9*(7), e102350. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102350

Duarte, D., Castelo-Branco, L. E. C., Uygur Kucukseymen, E., & Fregni, F. (2018). Developing an optimized strategy with transcranial direct current stimulation to enhance the endogenous pain control system in fibromyalgia. *Expert Review of Medical Devices*, *15*(12), 863–873. https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1551129

Dubreuil-Vall, L., Cortes, M., Edwards, D., Ruffini, G., & Putrino, D. (2017). EEG Recordings During Sham Control Transcranial Direct Current Stimulation Protocol. *Brain Stimulation*, *10*(1), e13. https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.11.060

Dubreuil-Vall, L., Ruffini, G., & Camprodon, J. A. (2020). Deep Learning Convolutional Neural Networks Discriminate Adult ADHD From Healthy Individuals on the Basis of Event-Related Spectral EEG. *Frontiers in Neuroscience*, *14*, 251. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00251

Dum, R. P., Levinthal, D. J., & Strick, P. L. (2009). The Spinothalamic System Targets Motor and Sensory Areas in the Cerebral Cortex of Monkeys. *Journal of Neuroscience*, *29*(45), 14223–14235. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3398-09.2009

Dumont, L., El Mouderrib, S., & Théoret, H. (2018). Randomized, crossover, sham-controlled, double-blind study of transcranial direct current stimulation of left DLPFC on executive functions. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *36*(6), 755–766. https://doi.org/10.3233/RNN-180872

Dworkin, R. H., Turk, D. C., McDermott, M. P., Peirce-Sandner, S., Burke, L. B., Cowan, P., Farrar, J. T., Hertz, S., Raja, S. N., Rappaport, B. A., Rauschkolb, C., & Sampaio, C. (2009). Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations: *Pain*, *146*(3), 238–244. https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.08.019

Dyke, K., Kim, S., Jackson, G. M., & Jackson, S. R. (2016). Intra-Subject Consistency and Reliability of Response Following 2 mA Transcranial Direct Current

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Stimulation. *Brain Stimulation*, *9*(6), 819–825. https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.052

Eccleston, C. (1994). Chronic pain and attention: A cognitive approach. *British Journal of Clinical Psychology*, *33*(4), 535–547. https://doi.org/10.1111/j.2044-8260.1994.tb01150.x

Eccleston, C., & Crombez, G. (1999). Pain demands attention: A cognitive–affective model of the interruptive function of pain. *Psychological Bulletin*, *125*(3), 356–366. https://doi.org/10.1037/0033-2909.125.3.356

Edwards, D., Cortes, M., Datta, A., Minhas, P., Wassermann, E. M., & Bikson, M. (2013). Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: A basis for high-definition tDCS. *NeuroImage*, *74*, 266–275. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.042

Eickhoff, S. B., Grefkes, C., Zilles, K., & Fink, G. R. (2007). The Somatotopic Organization of Cytoarchitectonic Areas on the Human Parietal Operculum. *Cerebral Cortex*, *17*(8), 1800–1811. https://doi.org/10.1093/cercor/bhl090

Eickhoff, S. B., Schleicher, A., Zilles, K., & Amunts, K. (2006). The Human Parietal Operculum. I. Cytoarchitectonic Mapping of Subdivisions. *Cerebral Cortex*, *16*(2), 254–267. https://doi.org/10.1093/cercor/bhi105

Escobar, A., Quintana, J. M., Bilbao, A., Aróstegui, I., Lafuente, I., & Vidaurreta, I. (2007). Responsiveness and clinically important differences for the WOMAC and SF-36 after total knee replacement. *Osteoarthritis and Cartilage*, *15*(3), 273–280. https://doi.org/10.1016/j.joca.2006.09.001

Etnier, J. L., Drollette, E. S., & Slutsky, A. B. (2019). Physical activity and cognition: A narrative review of the evidence for older adults. *Psychology of Sport and Exercise*, *42*, 156–166. https://doi.org/10.1016/j.psychsport.2018.12.006

Etnier, J. L., Karper, W. B., Gapin, J. I., Barella, L. A., Chang, Y. K., & Murphy, K. J. (2009). Exercise, Fibromyalgia, and Fibrofog: A Pilot Study. *Journal of Physical Activity and Health*, *6*(2), 239–246. https://doi.org/10.1123/jpah.6.2.239

Evdokimov, D., Frank, J., Klitsch, A., Unterecker, S., Warrings, B., Serra, J., Papagianni, A., Saffer, N., Meyer Zu Altenschildesche, C., Kampik, D., Malik, R. A., Sommer, C., & Üçeyler, N. (2019). Reduction of skin innervation is associated with a severe fibromyalgia phenotype. *Annals of Neurology*, *86*(4), 504–516. https://doi.org/10.1002/ana.25565

Fagerlund, A. J., Hansen, O. A., & Aslaksen, P. M. (2015). Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Pain*, *156*(1), 62–71. https://doi.org/10.1016/j.pain.0000000000000006

Fagundes-Pereyra, W. J., Teixeira, M. J., Reyns, N., Touzet, G., Dantas, S., Laureau, E., & Blond, S. (2010). Motor cortex electric stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *68*(6), 923–929. https://doi.org/10.1590/S0004-282X2010000600018

Fan, A., Pereira, B., Tournadre, A., Tatar, Z., Malochet-Guinamand, S., Mathieu, S.,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Couderc, M., Soubrier, M., & Dubost, J.-J. (2017). Frequency of concomitant fibromyalgia in rheumatic diseases: Monocentric study of 691 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *47*(1), 129–132. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.01.005

Fan, J., Van Dam, N. T., Gu, X., Liu, X., Wang, H., Tang, C. Y., & Hof, P. R. (2014). Quantitative Characterization of Functional Anatomical Contributions to Cognitive Control under Uncertainty. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *26*(7), 1490–1506. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00554

Farmer, M. A., Baliki, M. N., & Apkarian, A. V. (2012). A dynamic network perspective of chronic pain. *Neuroscience Letters*, *520*(2), 197–203. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.05.001

Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, *39*(2), 175–191. https://doi.org/10.3758/BF03193146

Fernandes, C., Pidal-Miranda, M., Samartin-Veiga, N., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2019). Conditioned pain modulation as a biomarker of chronic pain: A systematic review of its concurrent validity. *Pain*, *160*(12), 2679–2690. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001664

Ferrucci, R., Mameli, F., Guidi, I., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Marceglia, S., Cogiamanian, F., Barbieri, S., Scarpini, E., & Priori, A. (2008). Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology*, *71*(7), 493–498. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000317060.43722.a3

Fertonani, A., Ferrari, C., & Miniussi, C. (2015). What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clinical Neurophysiology*, *126*(11), 2181–2188. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.03.015

Fields, H. L., Anderson, S. D., Clanton, C. H., & Basbaum, A. I. (1976). Nucleus raphe magnus: A common mediator of opiate- and stimulus-produced analgesia. *Transactions of the American Neurological Association*, *101*, 208–210.

Fietta, P., Fietta, P., & Manganelli, P. (2007). Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*, *78*(2), 88–95.

Fitzcharles, M.-A., Brachaniec, M., Cooper, L., Dubin, R., Flynn, T., Gerhold, K., Häuser, W., Cowan, K., Laupacis, A., Marleau, R., Milot, M., Szajcz-Keller, N., Sumpton, J., Walsh, Z., & El-Gabalawy, H. (2017). A paradigm change to inform fibromyalgia research priorities by engaging patients and health care professionals. *Canadian Journal of Pain*, *1*(1), 137–147. https://doi.org/10.1080/24740527.2017.1374820

Fitzcharles, M.-A., Rampakakis, E., Ste-Marie, P. A., Sampalis, J. S., & Shir, Y. (2014). The Association of Socioeconomic Status and Symptom Severity in Persons with Fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, *41*(7), 1398–1404.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

https://doi.org/10.3899/jrheum.131515

Fitzcharles, M.-A., Ste-Marie, P. A., Goldenberg, D. L., Pereira, J. X., Abbey, S., Choinière, M., Ko, G., Moulin, D. E., Panopalis, P., Proulx, J., Shir, Y., & the National Fibromyalgia Guideline Advisory Panel. (2013). 2012 Canadian Guidelines for the Diagnosis and Management of Fibromyalgia Syndrome: Executive Summary. *Pain Research and Management*, *18*(3), 119–126. https://doi.org/10.1155/2013/918216

Fitzgibbon, B. M., Hoy, K. E., Knox, L. A., Guymer, E. K., Littlejohn, G., Elliot, D., Wambeek, L. E., McQueen, S., Elford, K. A., Lee, S. J., Enticott, P. G., & Fitzgerald, P. B. (2018). Evidence for the improvement of fatigue in fibromyalgia: A 4-week left dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation randomized-controlled trial. *European Journal of Pain*, *22*(7), 1255–1267. https://doi.org/10.1002/ejp.1213

Flor, H. (2014). Psychological pain interventions and neurophysiology: Implications for a mechanism-based approach. *American Psychologist*, *69*(2), 188–196. https://doi.org/10.1037/a0035254

Foerster, B. R., Nascimento, T. D., DeBoer, M., Bender, M. A., Rice, I. C., Truong, D. Q., Bikson, M., Clauw, D. J., Zubieta, J.-K., Harris, R. E., & DaSilva, A. F. (2015). Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets of motor cortex transcranial direct current stimulation therapy and predictors of its efficacy in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, *67*(2), 576–581. https://doi.org/10.1002/art.38945

Foerster, B. R., Petrou, M., Edden, R. A. E., Sundgren, P. C., Schmidt-Wilcke, T., Lowe, S. E., Harte, S. E., Clauw, D. J., & Harris, R. E. (2012). Reduced insular γ-aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, *64*(2), 579–583. https://doi.org/10.1002/art.33339

Folstein, J. R., & Van Petten, C. (2008). Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: A review. *Psychophysiology*, *45*(1), 152–170. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2007.00602.x

Fonteneau, C., Mondino, M., Arns, M., Baeken, C., Bikson, M., Brunoni, A. R., Burke, M. J., Neuvonen, T., Padberg, F., Pascual-Leone, A., Poulet, E., Ruffini, G., Santarnecchi, E., Sauvaget, A., Schellhorn, K., Suaud-Chagny, M.-F., Palm, U., & Brunelin, J. (2019). Sham tDCS: A hidden source of variability? Reflections for further blinded, controlled trials. *Brain Stimulation*, *12*(3), 668–673. https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.12.977

Forogh, B., Haqiqatshenas, H., Ahadi, T., Ebadi, S., Alishahi, V., & Sajadi, S. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) versus transcranial direct current stimulation (tDCS) in the management of patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Neurophysiologie Clinique*, S0987705321000435. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2021.03.002

Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J. L., Wagner, T., Rigonatti, S. P., Castro, A. W., Souza, D. R., Riberto, M., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., &

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Pascual-Leone, A. (2006). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, *122*(1), 197–209. https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.023

Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Bermpohl, F., Antal, A., Feredoes, E., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Silva, M. T. A., Paulus, W., & Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*, *166*(1), 23–30. https://doi.org/10.1007/s00221-005-2334-6

Fregni, F., El-Hagrassy, M. M., Pacheco-Barrios, K., Carvalho, S., Leite, J., Simis, M., Brunelin, J., Nakamura-Palacios, E. M., Marangolo, P., Venkatasubramanian, G., San-Juan, D., Caumo, W., Bikson, M., Brunoni, A. R., Neuromodulation Center Working Group, Cardenas-Rojas, A., Giannoni-Luza, S., Leao, J., Teixeira Leffa, D., … Zeng, H. (2021). Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *24*(4), 256–313. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa051

Fregni, F., Freedman, S., & Pascual-Leone, A. (2007). Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *The Lancet Neurology*, *6*(2), 188–191. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70032-7

Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J. L., Rocha, R. R., Natalle, L., Bravo, R., Rigonatti, S. P., Freedman, S. D., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Boggio, P. S. (2006). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, *54*(12), 3988–3998. https://doi.org/10.1002/art.22195

Fregni, F., Nitsche, M. A., Loo, C. K., Brunoni, A. R., Marangolo, P., Leite, J., Carvalho, S., Bolognini, N., Caumo, W., Paik, N. J., Simis, M., Ueda, K., Ekhtiari, H., Luu, P., Tucker, D. M., Tyler, W. J., Brunelin, J., Datta, A., Juan, C. H., … Bikson, M. (2015). Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): Review and recommendations from an expert panel. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, *32*(1), 22–35. https://doi.org/10.3109/10601333.2015.980944

Fricke, K., Seeber, A. A., Thirugnanasambandam, N., Paulus, W., Nitsche, M. A., & Rothwell, J. C. (2011). Time course of the induction of homeostatic plasticity generated by repeated transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, *105*(3), 1141–1149. https://doi.org/10.1152/jn.00608.2009

Frot, M. (2003). Dual representation of pain in the operculo-insular cortex in humans. *Brain*, *126*(2), 438–450. https://doi.org/10.1093/brain/awg032

Galhardoni, R., Aparecida da Silva, V., García-Larrea, L., Dale, C., Baptista, A. F., Barbosa, L. M., Menezes, L. M. B., de Siqueira, S. R. D. T., Valério, F., Rosi, J., de Lima Rodrigues, A. L., Reis Mendes Fernandes, D. T., Lorencini Selingardi, P. M., Marcolin, M. A., Duran, F. L. de S., Ono, C. R., Lucato, L. T., Fernandes,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A. M. B. L., da Silva, F. E. F., … Ciampi de Andrade, D. (2019). Insular and anterior cingulate cortex deep stimulation for central neuropathic pain: Disassembling the percept of pain. *Neurology*, 10.1212/WNL.0000000000007396. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007396

Galhardoni, R., Correia, G. S., Araujo, H., Yeng, L. T., Fernandes, D. T., Kaziyama, H. H., Marcolin, M. A., Bouhassira, D., Teixeira, M. J., & de Andrade, D. C. (2015). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Pain: A Review of the Literature. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *96*(4), S156–S172. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.11.010

Gallay, D. S., Gallay, M. N., Jeanmonod, D., Rouiller, E. M., & Morel, A. (2012). The Insula of Reil Revisited: Multiarchitectonic Organization in Macaque Monkeys. *Cerebral Cortex*, *22*(1), 175–190. https://doi.org/10.1093/cercor/bhr104

Garcia-Larrea, L. (2012). Insights gained into pain processing from patients with focal brain lesions. *Neuroscience Letters*, *520*(2), 188–191. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.05.007

Garcia-Larrea, L. (2016). TDCS as a procedure for chronic pain relief. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *46*(3), 224. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2016.06.018

Garcia-Larrea, L., & Mauguière, F. (2018). Pain syndromes and the parietal lobe. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 151, pp. 207–223). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63622-5.00010-3

García-Larrea, L., Peyron, R., Mertens, P., Gregoire, C. M., Lavenne, F., Le Bars, D., Convers, P., Mauguière, F., Sindou, M., & Laurent, B. (1999). Electrical stimulation of motor cortex for pain control: A combined PET-scan and electrophysiological study: *Pain*, *83*(2), 259–273. https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00114-1

Garcia-Larrea, L., Peyron, R., Mertens, P., Grégoire, M. C., Lavenne, F., Bonnefoi, F., Mauguière, F., Laurent, B., & Sindou, M. (1997). Positron Emission Tomography during Motor Cortex Stimulation for Pain Control. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *68*(1–4), 141–148. https://doi.org/10.1159/000099915

Gatchel, R. J., Peng, Y. B., Peters, M. L., Fuchs, P. N., & Turk, D. C. (2007). The biopsychosocial approach to chronic pain: Scientific advances and future directions. *Psychological Bulletin*, *133*(4), 581–624. https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.4.581

Gbadeyan, O., McMahon, K., Steinhauser, M., & Meinzer, M. (2016). Stimulation of Dorsolateral Prefrontal Cortex Enhances Adaptive Cognitive Control: A High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Study. *The Journal of Neuroscience*, *36*(50), 12530–12536. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2450-16.2016

Geisser, M. E., Casey, K. L., Brucksch, C. B., Ribbens, C. M., Appleton, B. B., & Crofford, L. J. (2003). Perception of noxious and innocuous heat stimulation

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

among healthy women and women with fibromyalgia: Association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain*, *102*(3), 243–250. https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00417-7

Geisser, M. E., Glass, J. M., Rajcevska, L. D., Clauw, D. J., Williams, D. A., Kileny, P. R., & Gracely, R. H. (2008). A Psychophysical Study of Auditory and Pressure Sensitivity in Patients With Fibromyalgia and Healthy Controls. *The Journal of Pain*, *9*(5), 417–422. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.12.006

Gelonch, O., Garolera, M., Rosselló, L., & Pifarré, J. (2013). Cognitive dysfunction in fibromyalgia. *Revista De Neurologia*, *56*(11), 573–588.

Gelonch, O., Garolera, M., Valls, J., Rosselló, L., & Pifarré, J. (2016). Executive function in fibromyalgia: Comparing subjective and objective measures. *Comprehensive Psychiatry*, *66*, 113–122. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2016.01.002

Gelonch, O., Garolera, M., Valls, J., Rosselló, L., & Pifarré, J. (2017). Cognitive complaints in women with fibromyalgia: Are they due to depression or to objective cognitive dysfunction? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1–13. https://doi.org/10.1080/13803395.2017.1301391

Gerra, M. C., Carnevali, D., Pedersen, I. S., Donnini, C., Manfredini, M., González-Villar, A., Triñanes, Y., Pidal-Miranda, M., Arendt-Nielsen, L., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2021). DNA methylation changes in genes involved in inflammation and depression in fibromyalgia: A pilot study. *Scandinavian Journal of Pain*, *21*(2), 372–383. https://doi.org/10.1515/sjpain-2020-0124

Gervais, R. O., Russell, A. S., Green, P., Allen, L. M., Ferrari, R., & Pieschl, S. D. (2001). Effort testing in patients with fibromyalgia and disability incentives. *The Journal of Rheumatology*, *28*(8), 1892–1899.

Giannoccaro, M. P., Donadio, V., Incensi, A., Avoni, P., & Liguori, R. (2014). Small nerve fiber involvement in patients referred for fibromyalgia: Short Reports. *Muscle & Nerve*, *49*(5), 757–759. https://doi.org/10.1002/mus.24156

Giannoni-Luza, S., Pacheco-Barrios, K., Cardenas-Rojas, A., Mejia-Pando, P. F., Luna-Cuadros, M. A., Barouh, J. L., Gnoatto-Medeiros, M., Candido-Santos, L., Barra, A., Caumo, W., & Fregni, F. (2020). Noninvasive motor cortex stimulation effects on quantitative sensory testing in healthy and chronic pain subjects: A systematic review and meta-analysis. *Pain*, *161*(9), 1955–1975. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001893

Gibson, S. J., Littlejohn, G. O., Gorman, M. M., Helme, R. D., & Granges, G. (1994). Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*, *58*(2), 185–193. https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90198-8

Gilula, M. F., & Kirsch, D. L. (2005). Cranial Electrotherapy Stimulation Review: A Safer Alternative to Psychopharmaceuticals in the Treatment of Depression. *Journal of Neurotherapy*, *9*(2), 7–26. https://doi.org/10.1300/J184v09n02_02

Glass, J. M. (2009). Review of Cognitive Dysfunction in Fibromyalgia: A Convergence on Working Memory and Attentional Control Impairments. *Rheumatic Disease*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Clinics of North America, *35*(2), 299–311. https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.06.002

Glass, J. M., & Park, D. C. (2001). Cognitive dysfunction in fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports*, *3*(2), 123–127. https://doi.org/10.1007/s11926-001-0007-4

Glass, J. M., Williams, D. A., Fernandez-Sanchez, M.-L., Kairys, A., Barjola, P., Heitzeg, M. M., Clauw, D. J., & Schmidt-Wilcke, T. (2011). Executive Function in Chronic Pain Patients and Healthy Controls: Different Cortical Activation During Response Inhibition in Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, *12*(12), 1219–1229. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.06.007

Gómez-Perretta, C., Triñanes, Y., González-Villar, A. J., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2016). Evaluation of the accuracy of several symptoms and domains in distinguishing patients diagnosed with fibromyalgia from healthy controls. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *34*(2 Suppl 96), S14-25.

González-Roldán, A. M., Cifre, I., Sitges, C., & Montoya, P. (2016). Altered Dynamic of EEG Oscillations in Fibromyalgia Patients at Rest. *Pain Medicine*, pnw023. https://doi.org/10.1093/pm/pnw023

González-Villar, A. J., Arias, M., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2019). Brain Electrical Activity Associated With Visual Attention and Reactive Motor Inhibition in Patients With Fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, *81*(4), 380–388. https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000677

González-Villar, A. J., Samartin-Veiga, N., Arias, M., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2017). Increased neural noise and impaired brain synchronization in fibromyalgia patients during cognitive interference. *Scientific Reports*, *7*(1), 5841. https://doi.org/10.1038/s41598-017-06103-4

González-Villar, A. J., Triñanes, Y., Gómez-Perretta, C., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2020). Patients with fibromyalgia show increased beta connectivity across distant networks and microstates alterations in resting-state electroencephalogram. *NeuroImage*, *223*, 117266. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117266

Grace, G. M., Nielson, W. R., Hopkins, M., & Berg, M. A. (1999). Concentration and Memory Deficits in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *21*(4), 477–487. https://doi.org/10.1076/jcen.21.4.477.876

Gracely, R. H., Ceko, M., & Bushnell, M. C. (2012). Fibromyalgia and Depression. *Pain Research and Treatment*, *2012*, 1–9. https://doi.org/10.1155/2012/486590

Graff-Guerrero, A., González-Olvera, J., Fresán, A., Gómez-Martín, D., Carlos Méndez-Núñez, J., & Pellicer, F. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex increases tolerance to human experimental pain. *Cognitive Brain Research*, *25*(1), 153–160. https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.05.002

Graven-Nielsen, T., Kendall, S. A., Henriksson, K. G., Bengtsson, M., Sörensen, J., Johnson, A., Gerdle, B., & Arendt-Nielsen, L. (2000). Ketamine reduces muscle

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain*, *85*(3), 483–491. https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00308-5

Gu, X., Liu, X., Van Dam, N. T., Hof, P. R., & Fan, J. (2013). Cognition–Emotion Integration in the Anterior Insular Cortex. *Cerebral Cortex*, *23*(1), 20–27. https://doi.org/10.1093/cercor/bhr367

Guarienti, F., Caumo, W., Shiozawa, P., Cordeiro, Q., Boggio, P. S., Benseñor, I. M., Lotufo, P. A., Bikson, M., & Brunoni, A. R. (2015). Reducing Transcranial Direct Current Stimulation-Induced Erythema With Skin Pretreatment: Considerations for Sham-Controlled Clinical Trials: Ketoprofen 2% in tDCS-Induced Erythema. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, *18*(4), 261–265. https://doi.org/10.1111/ner.12230

Guler, M. A., Celik, O. F., & Ayhan, F. F. (2020). The important role of central sensitization in chronic musculoskeletal pain seen in different rheumatic diseases. *Clinical Rheumatology*, *39*(1), 269–274. https://doi.org/10.1007/s10067-019-04749-1

Guler, S., Dannhauer, M., Erem, B., Macleod, R., Tucker, D., Turovets, S., Luu, P., Erdogmus, D., & Brooks, D. H. (2016). Optimization of focality and direction in dense electrode array transcranial direct current stimulation (tDCS). *Journal of Neural Engineering*, *13*(3), 036020. https://doi.org/10.1088/1741-2560/13/3/036020

Gupta, S. (2011). Intention-to-treat concept: A review. *Perspectives in Clinical Research*, *2*(3), 109. https://doi.org/10.4103/2229-3485.83221

Hagiwara, K., Perchet, C., Frot, M., Bastuji, H., & Garcia-Larrea, L. (2020). Cortical modulation of nociception by galvanic vestibular stimulation: A potential clinical tool? *Brain Stimulation*, *13*(1), 60–68. https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.10.009

Hajcak, G., Klawohn, J., & Meyer, A. (2019). The Utility of Event-Related Potentials in Clinical Psychology. *Annual Review of Clinical Psychology*, *15*(1), 71–95. https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095457

Hamid, P., Malik, B. H., & Hussain, M. L. (2019). Noninvasive Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Chronic Refractory Pain: A Systematic Review. *Cureus*. https://doi.org/10.7759/cureus.6019

Hamilton, N. A., Affleck, G., Tennen, H., Karlson, C., Luxton, D., Preacher, K. J., & Templin, J. L. (2008). Fibromyalgia: The role of sleep in affect and in negative event reactivity and recovery. *Health Psychology*, *27*(4), 490–497. https://doi.org/10.1037/0278-6133.27.4.490

Harper, D. E., Ichesco, E., Schrepf, A., Hampson, J. P., Clauw, D. J., Schmidt-Wilcke, T., Harris, R. E., & Harte, S. E. (2018). Resting Functional Connectivity of the Periaqueductal Gray Is Associated With Normal Inhibition and Pathological Facilitation in Conditioned Pain Modulation. *The Journal of Pain*, *19*(6), 635.e1-635.e15. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.01.001

Harris, R. E., Sundgren, P. C., Craig, A. D., Kirshenbaum, E., Sen, A., Napadow, V., & Clauw, D. J. (2009). Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

experimental pain. *Arthritis & Rheumatism*, *60*(10), 3146–3152. https://doi.org/10.1002/art.24849

Harris, W. (1908). *Electrical Treatment*. Cassell.

Harte, S. E., Harris, R. E., & Clauw, D. J. (2018). The neurobiology of central sensitization. *Journal of Applied Biobehavioral Research*, *23*(2). https://doi.org/10.1111/jabr.12137

Harte, S. E., Ichesco, E., Hampson, J. P., Peltier, S. J., Schmidt-Wilcke, T., Clauw, D. J., & Harris, R. E. (2016). Pharmacologic attenuation of cross-modal sensory augmentation within the chronic pain insula. *Pain*, *157*(9), 1933–1945. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000593

Harvey, M.-P., Lorrain, D., Martel, M., Bergeron-Vezina, K., Houde, F., Seguin, M., & Leonard, G. (2017). Can we improve pain and sleep in elderly individuals with transcranial direct current stimulation? – Results from a randomized controlled pilot study. *Clinical Interventions in Aging*, *Volume 12*, 937–947. https://doi.org/10.2147/CIA.S133423

Häuser, W., Ablin, J., Fitzcharles, M.-A., Littlejohn, G., Luciano, J. V., Usui, C., & Walitt, B. (2015). Fibromyalgia. *Nature Reviews Disease Primers*, *1*(1), 15022. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.22

Häuser, W., Bernardy, K., Üçeyler, N., & Sommer, C. (2009). Treatment of Fibromyalgia Syndrome With Antidepressants: A Meta-analysis. *JAMA*, *301*(2), 198. https://doi.org/10.1001/jama.2008.944

Häuser, W., Kosseva, M., Üceyler, N., Klose, P., & Sommer, C. (2011). Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care & Research*, *63*(6), 808–820. https://doi.org/10.1002/acr.20328

Häuser, W., Kühn-Becker, H., von Wilmoswky, H., Settan, M., Brähler, E., & Petzke, F. (2011). Demographic and Clinical Features of Patients With Fibromyalgia Syndrome of Different Settings: A Gender Comparison. *Gender Medicine*, *8*(2), 116–125. https://doi.org/10.1016/j.genm.2011.03.002

Häuser, W., Sarzi-Puttini, P., & Fitzcharles, M.-A. (2019). Fibromyalgia syndrome: Under-, over- and misdiagnosis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *37 Suppl 116*(1), 90–97.

Helfrich, R. F., & Knight, R. T. (2019). Cognitive neurophysiology: Event-related potentials. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 160, pp. 543–558). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00036-9

Henningsen, P., Zipfel, S., & Herzog, W. (2007). Management of functional somatic syndromes. *The Lancet*, *369*(9565), 946–955. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60159-7

Herrero, M. J., Blanch, J., Peri, J. M., De Pablo, J., Pintor, L., & Bulbena, A. (2003). A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*, *25*(4), 277–283. https://doi.org/10.1016/S0163-8343(03)00043-4

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Hill, A. T., Fitzgerald, P. B., & Hoy, K. E. (2016). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Working Memory: A Systematic Review and Meta-Analysis of Findings From Healthy and Neuropsychiatric Populations. *Brain Stimulation*, *9*(2), 197–208. https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.10.006

Hirsch, J. K., & Sirois, F. M. (2016). Hope and fatigue in chronic illness: The role of perceived stress. *Journal of Health Psychology*, *21*(4), 451–456. https://doi.org/10.1177/1359105314527142

Hollins, M., Harper, D., Gallagher, S., Owings, E. W., Lim, P. F., Miller, V., Siddiqi, M. Q., & Maixner, W. (2009). Perceived intensity and unpleasantness of cutaneous and auditory stimuli: An evaluation of the generalized hypervigilance hypothesis. *Pain*, *141*(3), 215–221. https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.10.003

Holman, A. J., & Myers, R. R. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis & Rheumatism*, *52*(8), 2495–2505. https://doi.org/10.1002/art.21191

Hopewell, S., Clarke, M., Stewart, L., & Tierney, J. (2001). Time to publication for results of clinical trials. In The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. MR000011). John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1002/14651858.MR000011

Horvath, J. C., Forte, J. D., & Carter, O. (2015). Quantitative Review Finds No Evidence of Cognitive Effects in Healthy Populations From Single-session Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, *8*(3), 535–550. https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.400

Hou, W.-H., Wang, T.-Y., & Kang, J.-H. (2016). The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: A meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford, England)*, *55*(8), 1507–1517. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew205

Hoy, K. E., Emonson, M. R. L., Arnold, S. L., Thomson, R. H., Daskalakis, Z. J., & Fitzgerald, P. B. (2013). Testing the limits: Investigating the effect of tDCS dose on working memory enhancement in healthy controls. *Neuropsychologia*, *51*(9), 1777–1784. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.05.018

Hsu, T.-Y., Juan, C.-H., & Tseng, P. (2016). Individual Differences and State-Dependent Responses in Transcranial Direct Current Stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00643

Huang, Y., Liu, A., Lafon, B., Friedman, D., Dayan, M., Wang, X., Bikson, M., Devinsky, O., & Parra, L. (2016). *Recordings of electrical potentials in the in vivo human brain induced by transcranial electrical stimulation* (p. 42 MB, compressed) [Application/matlab,application/octet-stream,NIFTI]. CRCNS.org. https://doi.org/10.6080/K0XW4GQ1

Huang, Y., & Parra, L. C. (2019). Can transcranial electric stimulation with multiple electrodes reach deep targets? *Brain Stimulation*, *12*(1), 30–40. https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.09.010

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Hudson, J. I., Arnold, L. M., Keck, P. E., Auchenbach, M. B., & Pope, H. G. (2004). Family study of fibromyalgia and affective spectrum disorder. *Biological Psychiatry*, *56*(11), 884–891. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.009

Huerta-Albarrán, R., Poblano, A., Santana-Vargas, D., Castro-Sierra, E., Haro, R., & Garza-Morales, S. (2015). Error related negativity and multi-source interference task in children with attention deficit hyperactivity disorder-combined type. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *73*(3), 223–226. https://doi.org/10.1590/0004-282X20140227

Humphrey, L., Arbuckle, R., Mease, P., Williams, D. A., Samsoe, B. D., & Gilbert, C. (2010). Fatigue in fibromyalgia: A conceptual model informed by patient interviews. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *11*(1), 216. https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-216

Huster, R. J., Enriquez-Geppert, S., Lavallee, C. F., Falkenstein, M., & Herrmann, C. S. (2013). Electroencephalography of response inhibition tasks: Functional networks and cognitive contributions. *International Journal of Psychophysiology*, *87*(3), 217–233. https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.08.001

Iannetti, G. D., & Mouraux, A. (2010). From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Experimental Brain Research*, *205*(1), 1–12. https://doi.org/10.1007/s00221-010-2340-1

IASP. (2011). *International Association for the Study of Pain*. International Association for the Study of Pain. https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/#nociception

IASP. (2021). *IASP Terminology 2017*. IASP. /www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Centralsensitization

Ichesco, E., Schmidt-Wilcke, T., Bhavsar, R., Clauw, D. J., Peltier, S. J., Kim, J., Napadow, V., Hampson, J. P., Kairys, A. E., Williams, D. A., & Harris, R. E. (2014). Altered Resting State Connectivity of the Insular Cortex in Individuals With Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, *15*(8), 815-826.e1. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.04.007

Jackson, A. F., & Bolger, D. J. (2014). The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: A review for the rest of us: Neurophysiological bases of EEG. *Psychophysiology*, *51*(11), 1061–1071. https://doi.org/10.1111/psyp.12283

Jacobson, L., Koslowsky, M., & Lavidor, M. (2012). tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: A meta-analytical review. *Experimental Brain Research*, *216*(1), 1–10. https://doi.org/10.1007/s00221-011-2891-9

Jales Junior, L. H., Costa, M. do D. L., Jales Neto, L. H., Ribeiro, J. P. M., Freitas, W. J. S. do N., & Teixeira, M. J. (2015). Transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: Effects on pain and quality of life evaluated clinically and by brain perfusion scintigraphy. *Revista Dor*, *16*(1). https://doi.org/10.5935/1806-0013.20150008

Janicak, P., & Dokucu, M. E. (2015). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1549.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

https://doi.org/10.2147/NDT.S67477

Jatsu Azkue, J., Ortiz, V., Torre, F., & Aguilera, L. (2007). La Sensibilización Central en la fisiopatología del dolor. *Gaceta Médica de Bilbao*, *104*(4), 136–140. https://doi.org/10.1016/S0304-4858(07)74593-6

Jensen, K. B., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H., Williams, S. C. R., Choy, E., Giesecke, T., Mainguy, Y., Gracely, R., & Ingvar, M. (2009). Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain*, *144*(1), 95–100. https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.03.018

Jeon, Y. H. (2012). Spinal Cord Stimulation in Pain Management: A Review. *The Korean Journal of Pain*, *25*(3), 143–150. https://doi.org/10.3344/kjp.2012.25.3.143

Johannes, C. B., Le, T. K., Zhou, X., Johnston, J. A., & Dworkin, R. H. (2010). The Prevalence of Chronic Pain in United States Adults: Results of an Internet-Based Survey. *The Journal of Pain*, *11*(11), 1230–1239. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.07.002

Johnson, R. T., & Dickersin, K. (2007). Publication bias against negative results from clinical trials: Three of the seven deadly sins. *Nature Clinical Practice Neurology*, *3*(11), 590–591. https://doi.org/10.1038/ncpneuro0618

Johnson, S., Summers, J., & Pridmore, S. (2006). Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain. *Pain*, *123*(1), 187–192. https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.030

Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., & Marchand, S. (2005). Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, *114*(1), 295–302. https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.032

Kandel, E. R. (Ed.). (2013). *Principles of neural science* (5th ed). McGraw-Hill.

Kato, K., Sullivan, P. F., Evengård, B., & Pedersen, N. L. (2006). Chronic Widespread Pain and Its Comorbidities: A Population-Based Study. *Archives of Internal Medicine*, *166*(15), 1649. https://doi.org/10.1001/archinte.166.15.1649

Keel, J. C., Smith, M. J., & Wassermann, E. M. (2001). A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *112*(4), 720. https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00518-6

Keeser, D., Meindl, T., Bor, J., Palm, U., Pogarell, O., Mulert, C., Brunelin, J., Moller, H.-J., Reiser, M., & Padberg, F. (2011). Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation Changes Connectivity of Resting-State Networks during fMRI. *Journal of Neuroscience*, *31*(43), 15284–15293. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0542-11.2011

Kessler, S. K., Turkeltaub, P. E., Benson, J. G., & Hamilton, R. H. (2012). Differences in the experience of active and sham transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulation*, *5*(2), 155–162. https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.02.007

Khedr, E. M. (2005). Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, *76*(6), 833–838. https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.055806

Khedr, E. M., Omran, E. A. H., Ismail, N. M., El-Hammady, D. H., Goma, S. H., Kotb, H., Galal, H., Osman, A. M., Farghaly, H. S. M., Karim, A. A., & Ahmed, G. A. (2017). Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: A double blinded, randomized clinical trial. *Brain Stimulation*, *10*(5), 893–901. https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.06.006

Kirsch, I. (2013). The placebo effect revisited: Lessons learned to date. *Complementary Therapies in Medicine*, *21*(2), 102–104. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2012.12.003

Kivimaki, M., Leino-Arjas, P., Virtanen, M., Elovainio, M., Keltikangas-Jarvinen, L., Puttonen, S., Vartia, M., Brunner, E., & Vahtera, J. (2004). Work stress and incidence of newly diagnosed fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, *57*(5), 417–422. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2003.10.013

Kjær, S. W., Rice, A. S. C., Wartolowska, K., & Vase, L. (2020). Neuromodulation: More than a placebo effect? *Pain*, *161*(3), 491–495. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001727

Klimesch, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: The inhibition–timing hypothesis. *Brain Research Reviews*, *53*(1), 63–88. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.06.003

Klomjai, W., Katz, R., & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *58*(4), 208–213. https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005

Knotkova, H., Malamud, S. C., & Cruciani, R. A. (2014). Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) Improved Cognitive Outcomes in a Cancer Survivor With Chemotherapy-induced Cognitive Difficulties. *Brain Stimulation*, *7*(5), 767–768. https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.05.007

Kobayashi, M., Fujimaki, T., Mihara, B., & Ohira, T. (2015). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Once a Week Induces Sustainable Long-Term Relief of Central Poststroke Pain: Relief of poststroke Pain by Weekly rTMS. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, *18*(4), 249–254. https://doi.org/10.1111/ner.12301

Komaroff, A. L., & Bateman, L. (2021). Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? *Frontiers in Medicine*, *7*, 606824. https://doi.org/10.3389/fmed.2020.606824

Kosmidis, M. L., Koutsogeorgopoulou, L., Alexopoulos, H., Mamali, I., Vlachoyiannopoulos, P. G., Voulgarelis, M., Moutsopoulos, H. M., Tzioufas, A. G., & Dalakas, M. C. (2014). Reduction of Intraepidermal Nerve Fiber Density (IENFD) in the skin biopsies of patients with fibromyalgia: A controlled study. *Journal of the Neurological Sciences*, *347*(1–2), 143–147.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.09.035

Krause, B., & Cohen Kadosh, R. (2014). Not all brains are created equal: The relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *8*. https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00025

Kuo, H.-I., Bikson, M., Datta, A., Minhas, P., Paulus, W., Kuo, M.-F., & Nitsche, M. A. (2013). Comparing Cortical Plasticity Induced by Conventional and High-Definition 4 × 1 Ring tDCS: A Neurophysiological Study. *Brain Stimulation*, *6*(4), 644–648. https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.09.010

Kwiatek, R. (2017). Treatment of fibromyalgia. *Australian Prescriber*, *40*(5), 179–183. https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.056

Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., & Turner, R. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *89*(12), 5675–5679. https://doi.org/10.1073/pnas.89.12.5675

Landrø, N. I., Fors, E. A., Våpenstad, L. L., Holthe, Ø., Stiles, T. C., & Borchgrevink, P. C. (2013). The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain centre population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? *PAIN®*, *154*(7), 972–977. https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.01.013

Langley, P. C. (2011). The prevalence, correlates and treatment of pain in the European Union. *Current Medical Research and Opinion*, *27*(2), 463–480. https://doi.org/10.1185/03007995.2010.542136

Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The Journal of Pain*, *10*(9), 895–926. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012

Lawrence, R. C., Felson, D. T., Helmick, C. G., Arnold, L. M., Choi, H., Deyo, R. A., Gabriel, S., Hirsch, R., Hochberg, M. C., Hunder, G. G., Jordan, J. M., Katz, J. N., Kremers, H. M., Wolfe, F., & National Arthritis Data Workgroup. (2008). Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II. *Arthritis & Rheumatism*, *58*(1), 26–35. https://doi.org/10.1002/art.23176

Le Bars, D., Dickenson, A. H., & Besson, J.-M. (1979). Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat: *Pain*, *6*(3), 283–304. https://doi.org/10.1016/0304-3959(79)90049-6

Leavitt, F., & Katz, R. S. (2006). Distraction as a key determinant of impaired memory in patients with fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*, *33*(1), 127–132.

Leavitt, F., Katz, R. S., Mills, M., & Heard, A. R. (2002). Cognitive and Dissociative Manifestations in Fibromyalgia: *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, *8*(2), 77–84. https://doi.org/10.1097/00124743-200204000-00003

Lee, J.-W., Lee, K.-E., Park, D.-J., Kim, S.-H., Nah, S.-S., Lee, J. H., Kim, S.-K., Lee, Y.-A., Hong, S.-J., Kim, H.-S., Lee, H.-S., Kim, H. A., Joung, C.-I., Kim, S.-H., &

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Lee, S.-S. (2017). Determinants of quality of life in patients with fibromyalgia: A structural equation modeling approach. *PLOS ONE*, *12*(2), e0171186. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171186

Lee, S. J., Kim, D. Y., Chun, M. H., & Kim, Y. G. (2012). The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Fibromyalgia: A Randomized Sham-Controlled Trial with 1-Mo Follow-Up. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, *91*(12), 1077–1085. https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3182745a04

Lefaucheur, J. P. (2006). The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *36*(3), 117–124. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.08.002

Lefaucheur, J. P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., … Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, *125*(11), 2150–2206. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021

Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M. A., Padberg, F., Palm, U., Poulet, E., Priori, A., Rossi, S., Schecklmann, M., … Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology*, *128*(1), 56–92. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087

Lefaucheur, J.-P., Antal, A., Ayache, S. S., Benninger, D. H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., Cotelli, M., De Ridder, D., Ferrucci, R., Langguth, B., Marangolo, P., Mylius, V., Nitsche, M. A., Padberg, F., Palm, U., Poulet, E., Priori, A., Rossi, S., Schecklmann, M., … Paulus, W. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *128*(1), 56–92. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087

Legrain, V., Damme, S. V., Eccleston, C., Davis, K. D., Seminowicz, D. A., & Crombez, G. (2009). A neurocognitive model of attention to pain: Behavioral and neuroimaging evidence. *Pain*, *144*(3), 230–232. https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.03.020

Lehmann, D., & Skrandies, W. (1980). Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *48*(6), 609–621. https://doi.org/10.1016/0013-4694(80)90419-8

Lezak, M. D., & Lezak, M. D. (Eds.). (2004). *Neuropsychological assessment* (4th ed). Oxford University Press.

Li, L. M., Uehara, K., & Hanakawa, T. (2015). The contribution of interindividual factors

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *9*. https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00181

Li, Y., Wang, F., Feng, C., Yang, X., & Sun, Y. (2014). Massage Therapy for Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*, *9*(2), e89304. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089304

Liebetanz, D. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, *125*(10), 2238–2247. https://doi.org/10.1093/brain/awf238

Lim, M., Kim, J. S., Kim, D. J., & Chung, C. K. (2016). Increased Low- and High-Frequency Oscillatory Activity in the Prefrontal Cortex of Fibromyalgia Patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00111

Lisman, J. E. (2001). Three Ca^{2+} levels affect plasticity differently: The LTP zone, the LTD zone and no man's land. *The Journal of Physiology*, *532*(2), 285–285. https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.0285f.x

Littlejohn, G. O., Guymer, E. K., & Ngian, G.-S. (2016). Is there a role for opioids in the treatment of fibromyalgia? *Pain Management*, *6*(4), 347–355. https://doi.org/10.2217/pmt-2016-0012

Liu, A., Vöröslakos, M., Kronberg, G., Henin, S., Krause, M. R., Huang, Y., Opitz, A., Mehta, A., Pack, C. C., Krekelberg, B., Berényi, A., Parra, L. C., Melloni, L., Devinsky, O., & Buzsáki, G. (2018). Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nature Communications*, *9*(1), 5092. https://doi.org/10.1038/s41467-018-07233-7

Lloyd, D. M., Wittkopf, P. G., Arendsen, L. J., & Jones, A. K. P. (2020). Is Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Effective for the Treatment of Pain in Fibromyalgia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Pain*, *21*(11–12), 1085–1100. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2020.01.003

Loo, C. K., Husain, M. M., McDonald, W. M., Aaronson, S., O'Reardon, J. P., Alonzo, A., Weickert, C. S., Martin, D. M., McClintock, S. M., Mohan, A., Lisanby, S. H., Lisanby, S. H., Krystal, A. D., Peterchev, A. V., McDonald, W. M., O'Reardon, J. P., Aaronson, S., Davis, W., Sklar, J., … McClintock, S. M. (2018). International randomized-controlled trial of transcranial Direct Current Stimulation in depression. *Brain Stimulation*, *11*(1), 125–133. https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.011

López Espino, M., & Mingote Adán, J. C. (2008). *Fibromialgia*. *19*(3), 343–358.

Lorenz, J. (1998). Hyperalgesia or hypervigilance? An evoked potential approach to the study of fibromyalgia syndrome. *Zeitschrift F□r Rheumatologie*, *57*(8), S19–S22. https://doi.org/10.1007/s003930050228

Lorenz, J., Grasedyck, K., & Bromm, B. (1996). Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Potentials Section, *100*(2), 165–168. https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00259-6

Lorenz, J., Minoshima, S., & Casey, K. L. (2003). Keeping pain out of mind: The role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, *126*(5), 1079–1091. https://doi.org/10.1093/brain/awg102

Lozoya Delgado, P., Ruiz Sánchez de León, J. M., & Pedrero Pérez, E. J. (2012). Validación de un cuestionario de quejas cognitivas para adultos jóvenes: Relación entre las quejas subjetivas de memoria, la sintomatología prefrontal y el estrés percibido. *Revista de Neurología*, *54*(03), 137. https://doi.org/10.33588/rn.5403.2011283

Lu, C., Yang, T., Zhao, H., Zhang, M., Meng, F., Fu, H., Xie, Y., & Xu, H. (2016). Insular Cortex is Critical for the Perception, Modulation, and Chronification of Pain. *Neuroscience Bulletin*, *32*(2), 191–201. https://doi.org/10.1007/s12264-016-0016-y

Luciano, J. V., Martínez, N., Peñarrubia-María, M. T., Fernández-Vergel, R., García-Campayo, J., Verduras, C., Blanco, M. E., Jiménez, M., Ruiz, J. M., del Hoyo, Y. L., & Serrano-Blanco, A. (2011). Effectiveness of a Psychoeducational Treatment Program Implemented in General Practice for Fibromyalgia Patients: A Randomized Controlled Trial. *The Clinical Journal of Pain*, *27*(5), 383–391. https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31820b131c

Luedtke, K., Rushton, A., Wright, C., Geiss, B., Juergens, T. P., & May, A. (2012). Transcranial direct current stimulation for the reduction of clinical and experimentally induced pain: A systematic review and meta-analysis. *The Clinical Journal of Pain*, *28*(5), 452–461. https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31823853e3

Luna, F. G., Román-Caballero, R., Barttfeld, P., Lupiáñez, J., & Martín-Arévalo, E. (2020). A High-Definition tDCS and EEG study on attention and vigilance: Brain stimulation mitigates the executive but not the arousal vigilance decrement. *Neuropsychologia*, *142*, 107447. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107447

Lunn, M. P., Hughes, R. A., & Wiffen, P. J. (2014). Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007115.pub3

Luque-Casado, A., Rodríguez-Freiría, R., Fogelson, N., Iglesias-Soler, E., & Fernández-del-Olmo, M. (2020). An Integrative Clustering Approach to tDCS Individual Response Variability in Cognitive Performance: Beyond a Null Effect on Working Memory. *Neuroscience*, *443*, 120–130. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.07.036

Macfarlane, G. J., Kronisch, C., Dean, L. E., Atzeni, F., Häuser, W., Fluß, E., Choy, E., Kosek, E., Amris, K., Branco, J., Dincer, F., Leino-Arjas, P., Longley, K., McCarthy, G. M., Makri, S., Perrot, S., Sarzi-Puttini, P., Taylor, A., & Jones, G. T. (2017). EULAR revised recommendations for the management of

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *76*(2), 318–328. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724

Macfarlane, G. J., Norrie, G., Atherton, K., Power, C., & Jones, G. T. (2009). The influence of socioeconomic status on the reporting of regional and widespread musculoskeletal pain: Results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *68*(10), 1591–1595. https://doi.org/10.1136/ard.2008.093088

Machado, S., Travassos, B., Teixeira, D. S., Rodrigues, F., Cid, L., & Monteiro, D. (2021). Could tDCS Be a Potential Performance-Enhancing Tool for Acute Neurocognitive Modulation in eSports? A Perspective Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health, 18*(7), 3678. https://doi.org/10.3390/ijerph18073678

Mansour, A., Baria, A. T., Tetreault, P., Vachon-Presseau, E., Chang, P.-C., Huang, L., Apkarian, A. V., & Baliki, M. N. (2016). Global disruption of degree rank order: A hallmark of chronic pain. *Scientific Reports*, *6*(1), 34853. https://doi.org/10.1038/srep34853

Mansouri, F. A., Fehring, D. J., Feizpour, A., Gaillard, A., Rosa, M. G. P., Rajan, R., & Jaberzadeh, S. (2016). Direct current stimulation of prefrontal cortex modulates error-induced behavioral adjustments. *European Journal of Neuroscience*, *44*(2), 1856–1869. https://doi.org/10.1111/ejn.13281

Mansouri, F. A., Tanaka, K., & Buckley, M. J. (2009). Conflict-induced behavioural adjustment: A clue to the executive functions of the prefrontal cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(2), 141–152. https://doi.org/10.1038/nrn2538

Mao, C. P., Zhang, Q. L., Bao, F. X., Liao, X., Yang, X. L., & Zhang, M. (2014). Decreased activation of cingulo-frontal-parietal cognitive/attention network during an attention-demanding task in patients with chronic low back pain. *Neuroradiology*, *56*(10), 903–912. https://doi.org/10.1007/s00234-014-1391-6

Marlow, N. M., Bonilha, H. S., & Short, E. B. (2013). Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treating Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review: *rTMS and tDCS for Fibromyalgia*. *Pain Practice*, *13*(2), 131–145. https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2012.00562.x

Marques, A. P., Santo, A. de S. do E., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., & Yuan, S. L. K. (2017). Prevalence of fibromyalgia: Literature review update. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, *57*(4), 356–363. https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.01.005

Martenson, M. E., Halawa, O. I., Tonsfeldt, K. J., Maxwell, C. A., Hammack, N., Mist, S. D., Pennesi, M. E., Bennett, R. M., Mauer, K. M., Jones, K. D., & Heinricher, M. M. (2016). A possible neural mechanism for photosensitivity in chronic pain. *Pain*, *157*(4), 868–878. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000450

Mas, A. J., Carmona, L., Valverde, M., Ribas, B., & EPISER Study Group. (2008). Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

individuals from the general population: Results from a nationwide study in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *26*(4), 519–526.

Mascarenhas, R. O., Souza, M. B., Oliveira, M. X., Lacerda, A. C., Mendonça, V. A., Henschke, N., & Oliveira, V. C. (2021). Association of Therapies With Reduced Pain and Improved Quality of Life in Patients With Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Internal Medicine*, *181*(1), 104. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5651

Matosin, N., Frank, E., Engel, M., Lum, J. S., & Newell, K. A. (2014). Negativity towards negative results: A discussion of the disconnect between scientific worth and scientific culture. *Disease Models & Mechanisms*, *7*(2), 171–173. https://doi.org/10.1242/dmm.015123

Matsumoto, H., & Ugawa, Y. (2017). Adverse events of tDCS and tACS: A review. *Clinical Neurophysiology Practice*, *2*, 19–25. https://doi.org/10.1016/j.cnp.2016.12.003

Mawla, I., Ichesco, E., Kaplan, C., Schrepf, A., Harte, S., Edwards, R., Clauw, D., Napadow, V., & Harris, R. (2021). Insular excitatory-inhibitory balance and amplification of functional connectivity during sustained pressure pain is associated with hyperalgesia and temporal summation in chronic pain. *The Journal of Pain*, *22*(5), 603. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.03.100

May, A. (2008). Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain*, *137*(1), 7–15. https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.02.034

Mazzola, L., Isnard, J., Peyron, R., & Mauguière, F. (2012). Stimulation of the human cortex and the experience of pain: Wilder Penfield's observations revisited. *Brain*, *135*(2), 631–640. https://doi.org/10.1093/brain/awr265

McBeth, J., & Jones, K. (2007). Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *21*(3), 403–425. https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.03.003

McCaffrey, R. J., Duff, K., & Westervelt, H. J. (Eds.). (2000). *Practitioner's guide to evaluating change with intellectual assessment instruments*. Kluwer Academic/Plenum Publishers.

McCoy, E. (2017). Understanding the Intention-to-treat Principle in Randomized Controlled Trials. *Western Journal of Emergency Medicine*, *18*(6), 1075–1078. https://doi.org/10.5811/westjem.2017.8.35985

McCracken, L. M., & Iverson, G. L. (2001). Predicting Complaints of Impaired Cognitive Functioning in Patients with Chronic Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, *21*(5), 392–396. https://doi.org/10.1016/S0885-3924(01)00267-6

McFadden, J. L., Borckardt, J. J., George, M. S., & Beam, W. (2011). Reducing procedural pain and discomfort associated with transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulation*, *4*(1), 38–42. https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.05.002

McLaren, M. E., Nissim, N. R., & Woods, A. J. (2018). The effects of medication use in transcranial direct current stimulation: A brief review. *Brain Stimulation*, *11*(1), 52–58. https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.006

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

McNallen, A. T., McCain, N. L., Elswick, R. K., Menzies, V., & Leszczyszyn, D. J. (2013). Fatigue, sleep, and stress: Dynamic relationships in fibromyalgia. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, *1*(1–2), 64–80. https://doi.org/10.1080/21641846.2012.741783

Mease, P., Arnold, L. M., Choy, E. H., Clauw, D. J., Crofford, L. J., Glass, J. M., Martin, S. A., Morea, J., Simon, L., Strand, C. V., & Williams, D. A. (2009). Fibromyalgia Syndrome Module at OMERACT 9: Domain Construct. *The Journal of Rheumatology*, *36*(10), 2318–2329. https://doi.org/10.3899/jrheum.090367

Mease, P., Clauw, D., Arnold, L., Goldenberg, D., Witter, J., Williams, D., Simon, L., Strand, C., Bramson, C., Martin, S., Wright, T., Littman, B., Wernicke, J., Gendreau, R., & Crofford, L. (2005). *Fibromyalgia syndrome*. *32*(11), 2270–2277.

Medina, J., & Cason, S. (2017). No evidential value in samples of transcranial direct current stimulation (tDCS) studies of cognition and working memory in healthy populations. *Cortex*, *94*, 131–141. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.06.021

Meeus, M., Goubert, D., De Backer, F., Struyf, F., Hermans, L., Coppieters, I., De Wandele, I., Da Silva, H., & Calders, P. (2013). Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *43*(2), 279–287. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.03.004

Melzack, R., & Katz, J. (2004). , R., & Katz, J. (2004). The Gate Control Theory: Reaching for the Brain. , (Pp. 13–34). Lawrence Erlbaum Associates Publishers. In *Pain: Psychological perspectives* (pp. 13–34). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.

Melzack, R., & Wall, P. D. (1965). Pain Mechanisms: A New Theory: A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. *Science*, *150*(3699), 971–979. https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971

Mendes, A. J., Pacheco-Barrios, K., Lema, A., Gonçalves, Ó. F., Fregni, F., Leite, J., & Carvalho, S. (2021). Modulation of the cognitive event-related potential P3 by transcranial direct current stimulation: Systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, S0149-7634(21)00494-2. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.002

Mendonca, M. E., Santana, M. B., Baptista, A. F., Datta, A., Bikson, M., Fregni, F., & Araujo, C. P. (2011). Transcranial DC Stimulation in Fibromyalgia: Optimized Cortical Target Supported by High-Resolution Computational Models. *The Journal of Pain*, *12*(5), 610–617. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.12.015

Mendonca, M. E., Simis, M., Grecco, L. C., Battistella, L. R., Baptista, A. F., & Fregni, F. (2016). Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Aerobic Exercise to Optimize Analgesic Responses in Fibromyalgia: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*, 68. https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00068

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Mengshoel, A. M., Sim, J., Ahlsen, B., & Madden, S. (2018). Diagnostic experience of patients with fibromyalgia – A meta-ethnography. *Chronic Illness*, *14*(3), 194–211. https://doi.org/10.1177/1742395317718035

Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: A network model of insula function. *Brain Structure and Function*, *214*(5–6), 655–667. https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0

Mercieca, C., & Borg, A. A. (2017). EULAR recommendations underplay importance of severe anxiety and depression in fibromyalgia treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *76*(12), e53–e53. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211573

Mhalla, A., Baudic, S., de Andrade, D. C., Gautron, M., Perrot, S., Teixeira, M. J., Attal, N., & Bouhassira, D. (2011). Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain*, *152*(7), 1478–1485. https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.01.034

Michel, C. M. (Ed.). (2009). *Electrical neuroimaging*. Cambridge University Press.

Migita, K., Uozumi, T., Arita, K., & Monden, S. (1995). Transcranial Magnetic Coil Stimulation of Motor Cortex in Patients with Central Pain. *Neurosurgery*, *36*(5), 1037–1040. https://doi.org/10.1227/00006123-199505000-00025

Minhas, P., Bansal, V., Patel, J., Ho, J. S., Diaz, J., Datta, A., & Bikson, M. (2010). Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS. *Journal of Neuroscience Methods*, *190*(2), 188–197. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.05.007

Minhas, P., Datta, A., & Bikson, M. (2011). Cutaneous perception during tDCS: Role of electrode shape and sponge salinity. *Clinical Neurophysiology*, *122*(4), 637–638. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.09.023

Miranda, P. C., Lomarev, M., & Hallett, M. (2006). Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *117*(7), 1623–1629. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.009

Moffa, A. H., Martin, D., Alonzo, A., Bennabi, D., Blumberger, D. M., Benseñor, I. M., Daskalakis, Z., Fregni, F., Haffen, E., Lisanby, S. H., Padberg, F., Palm, U., Razza, L. B., Sampaio-Jr, B., Loo, C., & Brunoni, A. R. (2020). Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation (tDCS) for major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *99*, 109836. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109836

Moisset, X., & Lefaucheur, J.-P. (2019). Non pharmacological treatment for neuropathic pain: Invasive and non-invasive cortical stimulation. *Revue Neurologique*, *175*(1–2), 51–58. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.09.014

Moldofsky, H. (1993). A Chronobiologic Theory of Fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain*, *1*(3–4), 49–60. https://doi.org/10.1300/J094v01n03_05

Moliadze, V., Atalay, D., Antal, A., & Paulus, W. (2012). Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain Stimulation*, *5*(4), 505–511.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.11.004
Montavont, A., Mauguiere, F., Mazzola, L., Garcia-Larrea, L., Catenoix, H., Ryvlin, P., & Isnard, J. (2015). On the origin of painful somatosensory seizures. *Neurology*, *84*(6), 594–601. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001235
Moore, D. J., Keogh, E., & Eccleston, C. (2012). The Interruptive Effect of Pain on Attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *65*(3), 565–586. https://doi.org/10.1080/17470218.2011.626865
Moore, R. A., Derry, S., Aldington, D., Cole, P., & Wiffen, P. J. (2012). Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. In The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD008242.pub2). John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008242.pub2
Moore, R. A., Wiffen, P. J., Derry, S., & Rice, A. S. (2014). Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. In The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD007938.pub3). John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007938.pub3
Moreno, P. L., Aguado, J. A., Royuela, A., & Macías, J. A. (1996). Influence of examinations in sleep quality of the students in medicine in valladolid evaluated by PSQI. *European Psychiatry*, *11*, 392s. https://doi.org/10.1016/0924-9338(96)89275-3
Moreno-Duarte, I., Gebodh, N., Schestatsky, P., Guleyupoglu, B., Reato, D., Bikson, M., & Fregni, F. (2014). Transcranial Electrical Stimulation. In *The Stimulated Brain* (pp. 35–59). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404704-4.00002-8
Mork, P. J., & Nilsen, T. I. L. (2012). Sleep problems and risk of fibromyalgia: Longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis & Rheumatism*, *64*(1), 281–284. https://doi.org/10.1002/art.33346
Mork, P. J., Vasseljen, O., & Nilsen, T. I. L. (2010). Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: Longitudinal data from the Norwegian Nord-Trøndelag Health Study. *Arthritis Care & Research*, *62*(5), 611–617. https://doi.org/10.1002/acr.20118
Morris, V., Cruwys, S., & Kidd, B. (1998). Increased capsaicin-induced secondary hyperalgesia as a marker of abnormal sensory activity in patients with fibromyalgia. *Neuroscience Letters*, *250*(3), 205–207. https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00443-1
Mosayebi-Samani, M., Melo, L., Agboada, D., Nitsche, M. A., & Kuo, M.-F. (2020). Ca2+ channel dynamics explain the nonlinear neuroplasticity induction by cathodal transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex. *European Neuropsychopharmacology*, *38*, 63–72. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.07.011
Müller, V., & Anokhin, A. P. (2012). Neural Synchrony during Response Production and Inhibition. *PLoS ONE*, *7*(6), e38931. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038931
Mykland, M. S., Bjørk, M. H., Stjern, M., Omland, P. M., Uglem, M., & Sand, T. (2019).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Fluctuations of sensorimotor processing in migraine: A controlled longitudinal study of beta event related desynchronization. *The Journal of Headache and Pain*, *20*(1), 77. https://doi.org/10.1186/s10194-019-1026-8

Nelson, S. M., Dosenbach, N. U. F., Cohen, A. L., Wheeler, M. E., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2010). Role of the anterior insula in task-level control and focal attention. *Brain Structure and Function*, *214*(5–6), 669–680. https://doi.org/10.1007/s00429-010-0260-2

Nicassio, P. M., Moxham, E. G., Schuman, C. E., & Gevirtz, R. N. (2002). The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain*, *100*(3), 271–279. https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00300-7

Nicholas, M., Vlaeyen, J. W. S., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Giamberardino, M. A., Goebel, A., Korwisi, B., Perrot, S., Svensson, P., Wang, S.-J., Treede, R.-D., & The IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic primary pain. *Pain*, *160*(1), 28–37. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001390

Nielson, W. R., & Weir, R. (2001). Biopsychosocial Approaches to the Treatment of Chronic Pain: *The Clinical Journal of Pain*, *17*(Supplement), S114–S127. https://doi.org/10.1097/00002508-200112001-00020

Nieuwenhuis, S., Yeung, N., van den Wildenberg, W., & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: Effects of response conflict and trial type frequency. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *3*(1), 17–26. https://doi.org/10.3758/CABN.3.1.17

Nijs, J., Leysen, L., Vanlauwe, J., Logghe, T., Ickmans, K., Polli, A., Malfliet, A., Coppieters, I., & Huysmans, E. (2019). Treatment of central sensitization in patients with chronic pain: Time for change? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *20*(16), 1961–1970. https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1647166

Nikolin, S., Martin, D., Loo, C. K., & Boonstra, T. W. (2018). Effects of TDCS dosage on working memory in healthy participants. *Brain Stimulation*, *11*(3), 518–527. https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.01.003

Nitsche, M. A. (2004). Catecholaminergic Consolidation of Motor Cortical Neuroplasticity in Humans. *Cerebral Cortex*, *14*(11), 1240–1245. https://doi.org/10.1093/cercor/bhh085

Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P. S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, *1*(3), 206–223. https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004

Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karaköse, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., & Paulus, W. (2007). Shaping the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation of the Human Motor Cortex. *Journal of Neurophysiology*, *97*(4),

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3109–3117. https://doi.org/10.1152/jn.01312.2006

Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F., & Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology*, *553*(Pt 1), 293–301. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, *527*(3), 633–639. https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x

Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., Klein, C. C., Rochford, C., Nitsche, M. S., Fricke, K., Liebetanz, D., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., & Tergau, F. (2005). Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, *568*(Pt 1), 291–303. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.092429

Noghrehchi, F., Stoklosa, J., Penev, S., & Warton, D. I. (2021). Selecting the model for multiple imputation of missing data: Just use an IC! *Statistics in Medicine*, *40*(10), 2467–2497. https://doi.org/10.1002/sim.8915

Nüesch, E., Häuser, W., Bernardy, K., Barth, J., & Jüni, P. (2013). Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: Network meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *72*(6), 955–962. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201249

O'Brien, A. T., Deitos, A., Triñanes Pego, Y., Fregni, F., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2018). Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. *The Journal of Pain*, *19*(8), 819–836. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.01.010

O'Connell, N. E., Marston, L., Spencer, S., DeSouza, L. H., & Wand, B. M. (2018). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008208.pub4

O'Connell, N. E., Wand, B. M., Marston, L., Spencer, S., & Desouza, L. H. (2011). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, *47*(2), 309–326.

O'Connell, N. E., Wand, B. M., Marston, L., Spencer, S., & DeSouza, L. H. (2014). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008208.pub3

Oertel-Knöchel, V., Mehler, P., Thiel, C., Steinbrecher, K., Malchow, B., Tesky, V., Ademmer, K., Prvulovic, D., Banzer, W., Zopf, Y., Schmitt, A., & Hänsel, F. (2014). Effects of aerobic exercise on cognitive performance and individual psychopathology in depressive and schizophrenia patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *264*(7), 589–604. https://doi.org/10.1007/s00406-014-0485-9

Offenbächer, M., Cieza, A., Brockow, T., Amann, E., Kollerits, B., & Stucki, G. (2007).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Are the Contents of Treatment Outcomes in Fibromyalgia Trials Represented in the International Classification of Functioning, Disability, and Health? *The Clinical Journal of Pain*, *23*(8), 691–701. https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318148b93d

Ojeda, B., Dueñas, M., Salazar, A., Mico, J. A., Torres, L. M., & Failde, I. (2017). Factors Influencing Cognitive Impairment in Neuropathic and Musculoskeletal Pain and Fibromyalgia. *Pain Medicine (Malden, Mass.)*. https://doi.org/10.1093/pm/pnx024

Olivan-Blázquez, B., Herrera-Mercadal, P., Puebla-Guedea, M., Pérez-Yus, M.-C., Andrés, E., Fayed, N., López-Del-Hoyo, Y., Magallon, R., Roca, M., & Garcia-Campayo, J. (2014). Efficacy of memantine in the treatment of fibromyalgia: A double-blind, randomised, controlled trial with 6-month follow-up. *Pain*, *155*(12), 2517–2525. https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.004

Oliveira Júnior, J. O. de, & Ramos, J. V. C. (2019). Adherence to fibromyalgia treatment: Challenges and impact on the quality of life. *Brazilian Journal Of Pain*, *2*(1). https://doi.org/10.5935/2595-0118.20190015

Oliveira, L. B., Lopes, T. S., Soares, C., Maluf, R., Goes, B. T., Sá, K. N., & Baptista, A. F. (2015). Transcranial direct current stimulation and exercises for treatment of chronic temporomandibular disorders: A blind randomised-controlled trial. *Journal of Oral Rehabilitation*, *42*(10), 723–732. https://doi.org/10.1111/joor.12300

Olsen, M. N., Sherry, D. D., Boyne, K., McCue, R., Gallagher, P. R., & Brooks, L. J. (2013). Relationship between Sleep and Pain in Adolescents with Juvenile Primary Fibromyalgia Syndrome. *Sleep*, *36*(4), 509–516. https://doi.org/10.5665/sleep.2534

Ossipov, M. H., Dussor, G. O., & Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *Journal of Clinical Investigation*, *120*(11), 3779–3787. https://doi.org/10.1172/JCI43766

Ozgocmen, S. (2003). Auditory P300 event related potentials and serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *62*(6), 551–555. https://doi.org/10.1136/ard.62.6.551

Palm, U., Keeser, D., Schiller, C., Fintescu, Z., Reisinger, E., Baghai, T. C., Mulert, C., & Padberg, F. (2009). Transcranial direct current stimulation in a patient with therapy-resistant major depression. *The World Journal of Biological Psychiatry*, *10*(4–2), 632–635. https://doi.org/10.1080/15622970802480905

Panton, L. B., Kingsley, J. D., Toole, T., Cress, M. E., Abboud, G., Sirithienthad, P., Mathis, R., & McMillan, V. (2006). A Comparison of Physical Functional Performance and Strength in Women With Fibromyalgia, Age- and Weight-Matched Controls, and Older Women Who Are Healthy. *Physical Therapy*, *86*(11), 1479–1488. https://doi.org/10.2522/ptj.20050320

Parent, A. (2004). Giovanni Aldini: From Animal Electricity to Human Brain Stimulation. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *31*(4), 576–584. https://doi.org/10.1017/S0317167100003851

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Park, D. C., Glass, J. M., Minear, M., & Crofford, L. J. (2001). Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis and Rheumatism*, *44*(9), 2125–2133. https://doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:9<2125::AID-ART365>3.0.CO;2-1

Pascual-Leone, A., Tormos, J. M., Keenan, J., Tarazona, F., Cañete, C., & Catalá, M. D. (1998). Study and Modulation of Human Cortical Excitability With Transcranial Magnetic Stimulation: *Journal of Clinical Neurophysiology*, *15*(4), 333–343. https://doi.org/10.1097/00004691-199807000-00005

Passard, A., Attal, N., Benadhira, R., Brasseur, L., Saba, G., Sichere, P., Perrot, S., Januel, D., & Bouhassira, D. (2007). Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain*, *130*(10), 2661–2670. https://doi.org/10.1093/brain/awm189

Paulus, W. (2011). Transcranial electrical stimulation (tES – tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychological Rehabilitation*, *21*(5), 602–617. https://doi.org/10.1080/09602011.2011.557292

Pazzi, F., Adsuar, J. C., Domínguez-Muñoz, F. J., García-Gordillo, M. A., Gusi, N., & Collado-Mateo, D. (2020). Ganoderma lucidum Effects on Mood and Health-Related Quality of Life in Women with Fibromyalgia. *Healthcare*, *8*(4), 520. https://doi.org/10.3390/healthcare8040520

Peirce, J. W. (2009). Generating stimuli for neuroscience using PsychoPy. *Frontiers in Neuroinformatics*, *2*. https://doi.org/10.3389/neuro.11.010.2008

Peng, W., & Tang, D. (2016). Pain Related Cortical Oscillations: Methodological Advances and Potential Applications. *Frontiers in Computational Neuroscience*, *10*. https://doi.org/10.3389/fncom.2016.00009

Perena, M. J., Perena, M. F., Rodrigo-Royo, M., & Romera, E. (2000). *Neuroanatomía del dolor*. *7*, 5–10.

Perrot, S., & Russell, I. J. (2014). More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: A meta-analysis examining six core symptoms: Non-pharmacologic versus pharmacologic treatments in FM. *European Journal of Pain*, *18*(8), 1067–1080. https://doi.org/10.1002/ejp.564

Petersen, K. K., Graven-Nielsen, T., Simonsen, O., Laursen, M. B., & Arendt-Nielsen, L. (2016). Preoperative pain mechanisms assessed by cuff algometry are associated with chronic postoperative pain relief after total knee replacement. *Pain*, *157*(7), 1400–1406. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000531

Phillips, C. J. (2006). Economic burden of chronic pain. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research, 6(5), 591-601. 10.1586/14737167.6.5.591

Picton, T. W., Bentin, S., Berg, P., Donchin, E., Hillyard, S. A., Johnson, R., Miller, G. A., Ritter, W., Ruchkin, D. S., Rugg, M. D., & Taylor, M. J. (2000). Guidelines for using human event-related potentials to study cognition: Recording standards and publication criteria. *Psychophysiology*, *37*(2), 127–152.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

https://doi.org/10.1111/1469-8986.3720127

Pidal-Miranda, M., González-Villar, A. J., Carrillo-de-la-Peña, M. T., Andrade, E., & Rodríguez-Salgado, D. (2018). Broad cognitive complaints but subtle objective working memory impairment in fibromyalgia patients. *PeerJ*, *6*, e5907. https://doi.org/10.7717/peerj.5907

Pinto, C. B., Teixeira Costa, B., Duarte, D., & Fregni, F. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation as a Therapeutic Tool for Chronic Pain. *The Journal of ECT*, *34*(3), e36–e50. https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000518

Pirulli, C., Fertonani, A., & Miniussi, C. (2013). The Role of Timing in the Induction of Neuromodulation in Perceptual Learning by Transcranial Electric Stimulation. *Brain Stimulation*, *6*(4), 683–689. https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.12.005

Pirulli, C., Fertonani, A., & Miniussi, C. (2014). Is neural hyperpolarization by cathodal stimulation always detrimental at the behavioral level? *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00226

Plaghki, L., Mouraux, A., & Le Bars, D. (2018). Fisiología del dolor. *EMC - Kinesiterapia - Medicina Física*, *39*(1), 1–22. https://doi.org/10.1016/S1293-2965(18)88603-0

Plewnia, C., Schroeder, P. A., Kunze, R., Faehling, F., & Wolkenstein, L. (2015). Keep Calm and Carry On: Improved Frustration Tolerance and Processing Speed by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). *PLOS ONE*, *10*(4), e0122578. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122578

Polanía, R., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2012). Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Human Brain Mapping*, *33*(10), 2499–2508. https://doi.org/10.1002/hbm.21380

Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, *118*(10), 2128–2148. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019

Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, *72*(4–6), 208–214. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004

Porreca, F. (2002). Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends in Neurosciences*, *25*(6), 319–325. https://doi.org/10.1016/S0166-2236(02)02157-4

Potvin, S., & Marchand, S. (2016). Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls. *Pain*, *157*(8), 1704–1710. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000573

Price, D. D., Staud, R., Robinson, M. E., Mauderli, A. P., Cannon, R., & Vierck, C. J. (2002). Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain*, *99*(1), 49–59. https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00053-2

Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., & Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp: *NeuroReport*, *9*(10), 2257–2260. https://doi.org/10.1097/00001756-199807130-00020

Quintana, D. S., & Williams, D. R. (2018). Bayesian alternatives for common null-

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

hypothesis significance tests in psychiatry: A non-technical guide using JASP. *BMC Psychiatry*, *18*(1), 178. https://doi.org/10.1186/s12888-018-1761-4

Radman, T., Ramos, R. L., Brumberg, J. C., & Bikson, M. (2009). Role of cortical cell type and morphology in subthreshold and suprathreshold uniform electric field stimulation in vitro. *Brain Stimulation*, *2*(4), 215-228.e3. https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.007

Rainville, P. (1997). Pain Affect Encoded in Human Anterior Cingulate But Not Somatosensory Cortex. *Science*, *277*(5328), 968–971. https://doi.org/10.1126/science.277.5328.968

Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain*, *161*(9), 1976–1982. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939

Ramautar, J. R., Slagter, H. A., Kok, A., & Ridderinkhof, K. R. (2006). Probability effects in the stop-signal paradigm: The insula and the significance of failed inhibition. *Brain Research*, *1105*(1), 143–154. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.02.091

Razza, L. B., Palumbo, P., Moffa, A. H., Carvalho, A. F., Solmi, M., Loo, C. K., & Brunoni, A. R. (2020). A systematic review and meta-analysis on the effects of transcranial direct current stimulation in depressive episodes. *Depression and Anxiety*, *37*(7), 594–608. https://doi.org/10.1002/da.23004

Reckziegel, D., Vachon-Presseau, E., Petre, B., Schnitzer, T. J., Baliki, M. N., & Apkarian, A. V. (2019). Deconstructing biomarkers for chronic pain: Context- and hypothesis-dependent biomarker types in relation to chronic pain. *Pain*, *160*(1), S37–S48. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001529

Rehm, S., Sachau, J., Hellriegel, J., Forstenpointner, J., Børsting Jacobsen, H., Harten, P., Gierthmühlen, J., & Baron, R. (2021). Pain matters for central sensitization: Sensory and psychological parameters in patients with fibromyalgia syndrome. *PAIN Reports*, *6*(1), e901. https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000901

Reyes del Paso, G. A., Montoro, C. I., & Duschek, S. (2015). Reaction time, cerebral blood flow, and heart rate responses in fibromyalgia: Evidence of alterations in attentional control. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *37*(4), 414–428. https://doi.org/10.1080/13803395.2015.1023265

Riberto, M. (2011). Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation Coupled with a Multidisciplinary Rehabilitation Program for the Treatment of Fibromyalgia. *The Open Rheumatology Journal*, *5*(1), 45–50. https://doi.org/10.2174/1874312901105010045

Richard, J. Y., Hurley, R. A., & Taber, K. H. (2019). Fibromyalgia: Centralized Pain Processing and Neuroimaging. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *31*(3), A6-187.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.19050107

Rockwell, A. D. (1896). *The Medical and Surgical Uses of Electricity.* Wood.

Rodriguez-Pintó, I., Agmon-Levin, N., Howard, A., & Shoenfeld, Y. (2014). Fibromyalgia and cytokines. *Immunology Letters*, *161*(2), 200–203. https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.01.009

Roizenblatt, S., Fregni, F., Gimenez, R., Wetzel, T., Rigonatti, S. P., Tufik, S., Boggio, P. S., & Valle, A. C. (2007). Site-specific Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Sleep and Pain in Fibromyalgia: A Randomized, Sham-controlled Study. *Pain Practice*, *7*(4), 297–306. https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2007.00152.x

Rosen, A. C., Ramkumar, M., Nguyen, T., & Hoeft, F. (2009). Noninvasive transcranial brain stimulation and pain. *Current Pain and Headache Reports*, *13*(1), 12–17. https://doi.org/10.1007/s11916-009-0004-2

Roth, R. S., Geisser, M. E., Theisen-Goodvich, M., & Dixon, P. J. (2005). Cognitive Complaints Are Associated With Depression, Fatigue, Female Sex, and Pain Catastrophizing in Patients With Chronic Pain. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *86*(6), 1147–1154. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.10.041

Rouder, J. N., Engelhardt, C. R., McCabe, S., & Morey, R. D. (2016). Model comparison in ANOVA. *Psychonomic Bulletin & Review*, *23*(6), 1779–1786. https://doi.org/10.3758/s13423-016-1026-5

Roy, A., Baxter, B., & Bin He. (2014). High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Induces Both Acute and Persistent Changes in Broadband Cortical Synchronization: A Simultaneous tDCS–EEG Study. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, *61*(7), 1967–1978. https://doi.org/10.1109/TBME.2014.2311071

Ruffini, G., Fox, M. D., Ripolles, O., Miranda, P. C., & Pascual-Leone, A. (2014). Optimization of multifocal transcranial current stimulation for weighted cortical pattern targeting from realistic modeling of electric fields. *NeuroImage*, *89*, 216–225. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.002

Rutledge, D. N., Jones, K., & Jones, C. J. (2007). Predicting High Physical Function in People With Fibromyalgia. *Journal of Nursing Scholarship*, *39*(4), 319–324. https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2007.00187.x

Salaffi, F., De Angelis, R., Grassi, W., MArche Pain Prevalence, & INvestigation Group (MAPPING) study. (2005). Prevalence of musculoskeletal conditions in an Italian population sample: Results of a regional community-based study. I. The MAPPING study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *23*(6), 819–828.

Salathé, C. R., Melloh, M., Crawford, R., Scherrer, S., Boos, N., & Elfering, A. (2018). Treatment Efficacy, Clinical Utility, and Cost-Effectiveness of Multidisciplinary Biopsychosocial Rehabilitation Treatments for Persistent Low Back Pain: A Systematic Review. *Global Spine Journal*, *8*(8), 872–886. https://doi.org/10.1177/2192568218765483

Salgueiro, M., García-Leiva, J. M., Ballesteros, J., Hidalgo, J., Molina, R., & Calandre, E.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

P. (2013). Validation of a Spanish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR). *Health and Quality of Life Outcomes*, *11*(1), 132. https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-132

Salvador, R., Mekonnen, A., Ruffini, G., & Miranda, P. C. (2010). Modeling the electric field induced in a high resolution realistic head model during transcranial current stimulation. *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 2073–2076. https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5626315

Samartin-Veiga, N., González-Villar, A. J., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2019). Neural correlates of cognitive dysfunction in fibromyalgia patients: Reduced brain electrical activity during the execution of a cognitive control task. *NeuroImage: Clinical*, *23*, 101817. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101817

Samartin-Veiga, N., González-Villar, A. J., Pidal-Miranda, M., Vázquez-Millán, A., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2022). Active and sham transcranial direct current stimulation (tDCS) improved quality of life in female patients with fibromyalgia. *Quality of Life Research,* 1-16. 1 https://doi.org/10.1007/s11136-022-03106-1

Samartin-Veiga, N., González-Villar, A. J., Triñanes, Y., Gómez-Perretta, C., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2020). Effects of intensity, attention and medication on auditory-evoked potentials in patients with fibromyalgia. *Scientific Reports*, *10*(1), 21904. https://doi.org/10.1038/s41598-020-78377-0

Samartin-Veiga, N., Pidal-Miranda, M., González-Villar, A. J., Bradley, C., Garcia-Larrea, L., O'Brien, A. T., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2021). Transcranial direct current stimulation of 3 cortical targets is no more effective than placebo as treatment for fibromyalgia: A double-blind sham-controlled clinical trial. *Pain*, *Publish Ahead of Print*. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002493

Sampson, S. M., Rome, J. D., & Rummans, T. A. (2006). Slow-Frequency rTMS Reduces Fibromyalgia Pain: Table 1. *Pain Medicine*, *7*(2), 115–118. https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2006.00106.x

Santos, V. S. dos S. dos, Zortea, M., Alves, R. L., Naziazeno, C. C. dos S., Saldanha, J. S., Carvalho, S. da C. R. de, Leite, A. J. da C., Torres, I. L. da S., Souza, A. de, Calvetti, P. Ü., Fregni, F., & Caumo, W. (2018). Cognitive effects of transcranial direct current stimulation combined with working memory training in fibromyalgia: A randomized clinical trial. *Scientific Reports*, *8*(1), 12477. https://doi.org/10.1038/s41598-018-30127-z

Sañudo, J. I., Corrales-Sánchez, R., & Sañudo, B. (2013). Nivel de actividad física, calidad de vida y niveles de depresión en mujeres mayores con fibromialgia. *Escritos de Psicología / Psychological Writings*, *6*(2), 53–60. https://doi.org/10.5231/psy.writ.2013.2806

Sarmiento, C. I., San-Juan, D., & Prasath, V. B. S. (2016). Letter to the Editor: Brief history of transcranial direct current stimulation (tDCS): from electric fishes to microcontrollers. *Psychological Medicine*, *46*(15), 3259–3261. https://doi.org/10.1017/S0033291716001926

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Sawaddiruk, P., Paiboonworachat, S., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2017). Alterations of brain activity in fibromyalgia patients. *Journal of Clinical Neuroscience*, *38*, 13–22. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.12.014

Schaefer, C., Chandran, A., Hufstader, M., Baik, R., McNett, M., Goldenberg, D., Gerwin, R., & Zlateva, G. (2011). The comparative burden of mild, moderate and severe Fibromyalgia: Results from a cross-sectional survey in the United States. *Health and Quality of Life Outcomes*, *9*(1), 71. https://doi.org/10.1186/1477-7525-9-71

Schmidt-Wilcke, T., & Diers, M. (2017). New Insights into the Pathophysiology and Treatment of Fibromyalgia. *Biomedicines*, *5*(4), 22. https://doi.org/10.3390/biomedicines5020022

Schmidt-Wilcke, T., Kairys, A., Ichesco, E., Fernandez-Sanchez, M. L., Barjola, P., Heitzeg, M., Harris, R. E., Clauw, D. J., Glass, J., & Williams, D. A. (2014). Changes in Clinical Pain in Fibromyalgia Patients Correlate with Changes in Brain Activation in the Cingulate Cortex in a Response Inhibition Task. *Pain Medicine*, *15*(8), 1346–1358. https://doi.org/10.1111/pme.12460

Schmidt-Wilcke, T., Luerding, R., Weigand, T., Jürgens, T., Schuierer, G., Leinisch, E., & Bogdahn, U. (2007). Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia – A voxel-based morphometry study. *Pain*, *132*(Supplement 1), S109–S116. https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.05.010

Schmidt-Wilcke, T., Wood, P., & Lürding, R. (2010). Cognitive impairment in patients suffering from fibromyalgia. An underestimated problem. *Der Schmerz*, *24*(1), 46–53. https://doi.org/10.1007/s00482-009-0872-8

Schrepf, A., Harper, D. E., Harte, S. E., Wang, H., Ichesco, E., Hampson, J. P., Zubieta, J.-K., Clauw, D. J., & Harris, R. E. (2016). Endogenous opioidergic dysregulation of pain in fibromyalgia: A PET and fMRI study. *Pain*, *157*(10), 2217–2225. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000633

Schrepf, A., Williams, D. A., Gallop, R., Naliboff, B. D., Basu, N., Kaplan, C., Harper, D. E., Landis, J. R., Clemens, J. Q., Strachan, E., Griffith, J. W., Afari, N., Hassett, A., Pontari, M. A., Clauw, D. J., Harte, S. E., & for the MAPP Research Network. (2018). Sensory sensitivity and symptom severity represent unique dimensions of chronic pain: A MAPP Research Network study. *Pain*, *159*(10), 2002–2011. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001299

Schweinhardt, P., & Bushnell, M. C. (2010). Pain imaging in health and disease—How far have we come? *Journal of Clinical Investigation*, *120*(11), 3788–3797. https://doi.org/10.1172/JCI43498

Schweinhardt, P., Sauro, K. M., & Bushnell, M. C. (2008). Fibromyalgia: A Disorder of the Brain? *The Neuroscientist*, *14*(5), 415–421. https://doi.org/10.1177/1073858407312521

Scribonius, L. (1529). *De Compositionibus Medicamentorum [The Compositions of Drugs]. In De Compositionibus Medicamentorum. Liber Unus (ed. J. Ruello). Wechel: Paris, France. (8Il., 31 fol [ved. Fol. Ib, 3rd paragraph])* (Ruello). Wechel.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Searle, S. R., Speed, F. M., & Milliken, G. A. (1980). Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means. *The American Statistician*, *34*(4), 216–221. https://doi.org/10.1080/00031305.1980.10483031

Seminowicz, D. A., & Moayedi, M. (2017). The Dorsolateral Prefrontal Cortex in Acute and Chronic Pain. *The Journal of Pain*, *18*(9), 1027–1035. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.03.008

Seo, J., Kim, S.-H., Kim, Y.-T., Song, H., Lee, J., Kim, S.-H., Han, S. W., Nam, E. J., Kim, S.-K., Lee, H. J., Lee, S.-J., & Chang, Y. (2012). Working Memory Impairment in Fibromyalgia Patients Associated with Altered Frontoparietal Memory Network. *PLoS ONE*, *7*(6), e37808. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037808

Serra, J., Collado, A., Solà, R., Antonelli, F., Torres, X., Salgueiro, M., Quiles, C., & Bostock, H. (2014). Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia: C Nociceptors in Fibromyalgia. *Annals of Neurology*, *75*(2), 196–208. https://doi.org/10.1002/ana.24065

Shahid, S., Wen, P., & Ahfock, T. (2014). Assessment of electric field distribution in anisotropic cortical and subcortical regions under the influence of tDCS: Impact of Brain Anisotropy on Electric Field. *Bioelectromagnetics*, *35*(1), 41–57. https://doi.org/10.1002/bem.21814

Shaibani, A., Frisaldi, E., & Benedetti, F. (2017). Placebo response in pain, fatigue, and performance: Possible implications for neuromuscular disorders: Placebo Response. *Muscle & Nerve*, *56*(3), 358–367. https://doi.org/10.1002/mus.25635

Shehzad, Z., DeYoung, C. G., Kang, Y., Grigorenko, E. L., & Gray, J. R. (2012). Interaction of COMT val158met and externalizing behavior: Relation to prefrontal brain activity and behavioral performance. *NeuroImage*, *60*(4), 2158–2168. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.097

Sherrington, C. (1952). *The integrative action of the nervous system.* CUP Archive.

Short, B. E., Borckardt, J. J., Anderson, B. S., Frohman, H., Beam, W., Reeves, S. T., & George, M. S. (2011). Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: A randomized, controlled pilot study. *Pain*, *152*(11), 2477–2484. https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.05.033

Silva, A. F., Zortea, M., Carvalho, S., Leite, J., Torres, I. L. da S., Fregni, F., & Caumo, W. (2017). Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: Randomized clinical trial. *Scientific Reports*, *7*(1), 135. https://doi.org/10.1038/s41598-017-00185-w

Sluka, K. A., & Clauw, D. J. (2016). Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*, *338*, 114–129. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.006

Sluka, K. A., & Walsh, D. (2003). Transcutaneous electrical nerve stimulation: Basic science mechanisms and clinical effectiveness. *The Journal of Pain*, *4*(3), 109–121. https://doi.org/10.1054/jpai.2003.434

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Smith, M. T., & Haythornthwaite, J. A. (2004). How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Medicine Reviews*, *8*(2), 119–132. https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)00044-3

Sommer, C., Häuser, W., Berliner, M., Brückle, W., Ehlers, S., Mönkemöller, K., Moradi, B., Petzke, F., Üçeyler, N., Wörz, R., Winter, E., & Nutzinger, D. O. (2008). Medikamentöse Therapie des Fibromyalgiesyndroms. *Der Schmerz*, *22*(3), 313–323. https://doi.org/10.1007/s00482-008-0676-2

Sommer, C., Häuser, W., Gerhold, K., Joraschky, P., Petzke, F., Tölle, T., Üçeyler, N., Winkelmann, A., & Thieme, K. (2008). Ätiopathogenese und Pathophysiologie des Fibromyalgiesyndroms und chronischer Schmerzen in mehreren Körperregionen. *Der Schmerz*, *22*(3), 267–282. https://doi.org/10.1007/s00482-008-0672-6

Spitoni, G. F., Cimmino, R. L., Bozzacchi, C., Pizzamiglio, L., & Di Russo, F. (2013). Modulation of spontaneous alpha brain rhythms using low-intensity transcranial direct-current stimulation. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*. https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00529

Stagg, C. J., Lin, R. L., Mezue, M., Segerdahl, A., Kong, Y., Xie, J., & Tracey, I. (2013). Widespread Modulation of Cerebral Perfusion Induced during and after Transcranial Direct Current Stimulation Applied to the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. *Journal of Neuroscience*, *33*(28), 11425–11431. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3887-12.2013

Stahl, S. M. (2009). Fibromyalgia-pathways and neurotransmitters. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, *24*(S1), S11–S17. https://doi.org/10.1002/hup.1029

Starkweather, A. R., Heineman, A., Storey, S., Rubia, G., Lyon, D. E., Greenspan, J., & Dorsey, S. G. (2016). Methods to measure peripheral and central sensitization using quantitative sensory testing: A focus on individuals with low back pain. *Applied Nursing Research*, *29*, 237–241. https://doi.org/10.1016/j.apnr.2015.03.013

Staud, R., Craggs, J. G., Perlstein, W. M., Robinson, M. E., & Price, D. D. (2008). Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *European Journal of Pain*, *12*(8), 1078–1089. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.02.002

Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P., & Price, D. D. (2001). Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, *91*(1), 165–175. https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00432-2

Steinberg, H. (2013). Letter to the Editor: Transcranial direct current stimulation (tDCS) has a history reaching back to the 19th century. *Psychological Medicine*, *43*(3), 669–671. https://doi.org/10.1017/S0033291712002929

Sudre, C. H., Murray, B., Varsavsky, T., Graham, M. S., Penfold, R. S., Bowyer, R. C.,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Pujol, J. C., Klaser, K., Antonelli, M., Canas, L. S., Molteni, E., Modat, M., Jorge Cardoso, M., May, A., Ganesh, S., Davies, R., Nguyen, L. H., Drew, D. A., Astley, C. M., … Steves, C. J. (2021). Attributes and predictors of long COVID. *Nature Medicine*, *27*(4), 626–631. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y

Suhr, J. A. (2003). Neuropsychological impairment in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, *55*(4), 321–329. https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00628-1

Sunderland, A., Harris, J. E., & Gleave, J. (1984). Memory failures in everyday life following severe head injury. *Journal of Clinical Neuropsychology*, *6*(2), 127–142. https://doi.org/10.1080/01688638408401204

Surendran, S., & Mithun, C. B. (2018). Estimation of minimum clinically important difference in fibromyalgia for fiqr using bpi as the anchor measure. *FRIDAY, 15 JUNE 2018*, 845.1-845. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-eular.5492

Talairach, J., & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. Georg Thieme.

Tanwar, S., Mattoo, B., Kumar, U., & Bhatia, R. (2020). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex for fibromyalgia syndrome: A randomised controlled trial with 6-months follow up. *Advances in Rheumatology*, *60*(1), 34. https://doi.org/10.1186/s42358-020-00135-7

Tatu, K., Costa, T., Nani, A., Diano, M., Quarta, D. G., Duca, S., Apkarian, A. V., Fox, P. T., & Cauda, F. (2018). How do morphological alterations caused by chronic pain distribute across the brain? A meta-analytic co-alteration study. *NeuroImage: Clinical*, *18*, 15–30. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.12.029

Tesio, V., Torta, D. M. E., Colonna, F., Leombruni, P., Ghiggia, A., Fusaro, E., Geminiani, G. C., Torta, R., & Castelli, L. (2015). Are Fibromyalgia Patients Cognitively Impaired? Objective and Subjective Neuropsychological Evidence: Cognitive Impairment in FM. *Arthritis Care & Research*, *67*(1), 143–150. https://doi.org/10.1002/acr.22403

Theadom, A., Cropley, M., & Humphrey, K.-L. (2007). Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, *62*(2), 145–151. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.09.013

Thibaut, A., O'Brien, A. T., & Fregni, F. (2017). Strategies for replacing non-invasive brain stimulation sessions: Recommendations for designing neurostimulation clinical trials. *Expert Review of Medical Devices*, *14*(8), 633–649. https://doi.org/10.1080/17434440.2017.1352470

Thieme, K., Mathys, M., & Turk, D. C. (2017). Evidenced-Based Guidelines on the Treatment of Fibromyalgia Patients: Are They Consistent and If Not, Why Not? Have Effective Psychological Treatments Been Overlooked? *The Journal of Pain*, *18*(7), 747–756. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.12.006

To, W. T., James, E., Ost, J., Hart, J., De Ridder, D., & Vanneste, S. (2017). Differential effects of bifrontal and occipital nerve stimulation on pain and fatigue using

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

transcranial direct current stimulation in fibromyalgia patients. *Journal of Neural Transmission*, *124*(7), 799–808. https://doi.org/10.1007/s00702-017-1714-y

Tofferi, J. K., Jackson, J. L., & O'Malley, P. G. (2004). Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis: Treatment of Fibromyalgia With Cyclobenzaprine. *Arthritis Care & Research*, *51*(1), 9–13. https://doi.org/10.1002/art.20076

Treede, R.-D., Kenshalo, D. R., Gracely, R. H., & Jones, A. K. P. (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, *79*(2), 105–111. https://doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00184-5

Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., … Wang, S.-J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, *160*(1), 19–27. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384

Triñanes, Y., González-Villar, A., Gómez-Perretta, C., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2015). Suicidality in Chronic Pain: Predictors of Suicidal Ideation in Fibromyalgia. *Pain Practice*, *15*(4), 323–332. https://doi.org/10.1111/papr.12186

Türe, U., Yaşargil, D. C. H., Al-Mefty, O., & Yaşargil, M. G. (1999). Topographic anatomy of the insular region. *Journal of Neurosurgery*, *90*(4), 720–733. https://doi.org/10.3171/jns.1999.90.4.0720

Turk, D. C., & Adams, L. M. (2016). Using a biopsychosocial perspective in the treatment of fibromyalgia patients. *Pain Management*, *6*(4), 357–369. https://doi.org/10.2217/pmt-2016-0003

Tuttle, A. H., Tohyama, S., Ramsay, T., Kimmelman, J., Schweinhardt, P., Bennett, G. J., & Mogil, J. S. (2015). Increasing placebo responses over time in U.S. clinical trials of neuropathic pain. *Pain*, *156*(12), 2616–2626. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000333

Ubago Linares, M. del C., Ruiz-Pérez, I., Bermejo Pérez, M. J., Olry de Labry-Lima, A., Hernández-Torres, E., & Plazaola-Castaño, J. (2008). Analysis of the impact of fibromyalgia on quality of life: Associated factors. *Clinical Rheumatology*, *27*(5), 613–619. https://doi.org/10.1007/s10067-007-0756-1

Üçeyler, N., Sommer, C., Walitt, B., & Häuser, W. (2013). Anticonvulsants for fibromyalgia. In The Cochrane Collaboration (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD010782). John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010782

Üçeyler, N., Sommer, C., Walitt, B., & Häuser, W. (2017). Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. https://doi.org/10.1002/14651858.CD010782.pub2

Vaegter, H. B., & Graven-Nielsen, T. (2016). Pain modulatory phenotypes differentiate subgroups with different clinical and experimental pain sensitivity. *Pain*, *157*(7),

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1480–1488. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000543

Valle, A., Roizenblatt, S., Botte, S., Zaghi, S., Riberto, M., Tufik, S., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2009). Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: Results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *Journal of Pain Management*, *2*(3), 353–361.

van den Bergh, D., van Doorn, J., Marsman, M., Draws, T., van Kesteren, E.-J., Derks, K., Dablander, F., Gronau, Q. F., Kucharský, Š., Raj, A., Sarafoglou, A., Voelkel, J. G., Stefan, A., Ly, A., Hinne, M., Matzke, D., & Wagenmakers, E.-J. (2020). *A Tutorial on Conducting and Interpreting a Bayesian ANOVA in JASP*. *120*(1), 73–96. https://doi.org/10.31234/osf.io/spreb

van den Broeke, E. N., Torta, D. M., & Van den Bergh, O. (2018). Central Sensitization: Explanation or Phenomenon? *Clinical Psychological Science*, *6*(6), 761–764. https://doi.org/10.1177/2167702618781804

van den Broeke, E. N., & Van den Bergh, O. (2019). Central sensitization in humans: Popular phrase or useful concept? *Journal of Psychosomatic Research*, *119*, 51–52. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.02.007

Van Houdenhove, B., Egle, U., & Luyten, P. (2005). The role of life stress in fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports*, *7*(5), 365–370. https://doi.org/10.1007/s11926-005-0021-z

Van veen, V., & Carter, C. (2002). The anterior cingulate as a conflict monitor: FMRI and ERP studies. *Physiology & Behavior*, *77*(4–5), 477–482. https://doi.org/10.1016/S0031-9384(02)00930-7

Vanderhasselt, M.-A., De Raedt, R., Brunoni, A. R., Campanhã, C., Baeken, C., Remue, J., & Boggio, P. S. (2013). TDCS over the Left Prefrontal Cortex Enhances Cognitive Control for Positive Affective Stimuli. *PLoS ONE*, *8*(5), e62219. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062219

Vargas-Alarcón, G., Fragoso, J.-M., Cruz-Robles, D., Vargas, A., Martinez, A., Lao-Villadóniga, J.-I., García-Fructuoso, F., Vallejo, M., & Martínez-Lavín, M. (2009). Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with different fibromyalgia syndrome domains. *Arthritis & Rheumatism*, *60*(7), 2169–2173. https://doi.org/10.1002/art.24655

Vase, L., & Wartolowska, K. (2019). Pain, placebo, and test of treatment efficacy: A narrative review. *British Journal of Anaesthesia*, *123*(2), e254–e262. https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.01.040

Vaseghi, B., Zoghi, M., & Jaberzadeh, S. (2015). How Does Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Pain Neuromatrix Affect Brain Excitability and Pain Perception? A Randomised, Double-Blind, Sham-Control Study. *PLOS ONE*, *10*(3), e0118340. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118340

Veldhuijzen, D. S., Sondaal, S. F. V., & Oosterman, J. M. (2012). Intact Cognitive Inhibition in Patients With Fibromyalgia but Evidence of Declined Processing Speed. *The Journal of Pain*, *13*(5), 507–515. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.02.011

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Verdejo-Garcia, A., Lopez-Torrecillas, F., Calandre, E. P., Delgado-Rodriguez, A., & Bechara, A. (2009). Executive Function and Decision-Making in Women with Fibromyalgia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *24*(1), 113–122. https://doi.org/10.1093/arclin/acp014

Vergne-Salle, P., & Bertin, P. (2021). Chronic pain and neuroinflammation. *Joint Bone Spine*, *88*(6), 105222. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105222

Viera, C., & Guirola, Y. (2017). Neurofisiología del dolor musculoesquelético. Nocicepción. In *Temas de Medicina del Dolor* (1st ed.). Ciencias Médicas.

Vilagut, G., Ferrer, M., Rajmil, L., Rebollo, P., Permanyer-Miralda, G., Quintana, J. M., Santed, R., Valderas, J. M., Ribera, A., Domingo-Salvany, A., & Alonso, J. (2005). El Cuestionario de Salud SF-36 español: Una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gaceta Sanitaria*, *19*(2), 135–150. https://doi.org/10.1157/13074369

Villamar, M. F., Wivatvongvana, P., Patumanond, J., Bikson, M., Truong, D. Q., Datta, A., & Fregni, F. (2013). Focal Modulation of the Primary Motor Cortex in Fibromyalgia Using 4×1-Ring High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS): Immediate and Delayed Analgesic Effects of Cathodal and Anodal Stimulation. *The Journal of Pain*, *14*(4), 371–383. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.12.007

Villemure, C., & Bushnell, C. M. (2002). Cognitive modulation of pain: How do attention and emotion influence pain processing? *Pain*, *95*(3), 195–199. https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00007-6

Vos, T., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abbafati, C., Abbas, K. M., Abd-Allah, F., Abdulkader, R. S., Abdulle, A. M., Abebo, T. A., Abera, S. F., Aboyans, V., Abu-Raddad, L. J., Ackerman, I. N., Adamu, A. A., Adetokunboh, O., Afarideh, M., Afshin, A., Agarwal, S. K., Aggarwal, R., … Murray, C. J. L. (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, *390*(10100), 1211–1259. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2

Vuckovic, A., Hasan, M. A., Fraser, M., Conway, B. A., Nasseroleslami, B., & Allan, D. B. (2014). Dynamic Oscillatory Signatures of Central Neuropathic Pain in Spinal Cord Injury. *The Journal of Pain*, *15*(6), 645–655. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.02.005

Wager, T. D., Rilling, J. K., Smith, E. E., Sokolik, A., Casey, K. L., Davidson, R. J., Kosslyn, S. M., Rose, R. M., & Cohen, J. D. (2004). Placebo-Induced Changes in fMRI in the Anticipation and Experience of Pain. *Science*, *303*(5661), 1162–1167. https://doi.org/10.1126/science.1093065

Wager, T. D., Scott, D. J., & Zubieta, J.-K. (2007). Placebo effects on human -opioid activity during pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(26), 11056–11061. https://doi.org/10.1073/pnas.0702413104

Wagner, S., Burger, M., & Wolters, C. H. (2016). An Optimization Approach for Well-

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Targeted Transcranial Direct Current Stimulation. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, *76*(6), 2154–2174. https://doi.org/10.1137/15M1026481

Wagner, T., Valero-Cabre, A., & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive Human Brain Stimulation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, *9*(1), 527–565. https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.061206.133100

Walitt, B., Ceko, M., L. Gracely, J., & H. Gracely, R. (2016). Neuroimaging of Central Sensitivity Syndromes: Key Insights from the Scientific Literature. *Current Rheumatology Reviews*, *12*(1), 55–87. https://doi.org/10.2174/1573397112666151231111104

Walitt, B., Roebuck-Spencer, T., Bleiberg, J., Foster, G., & Weinstein, A. (2008). Automated neuropsychiatric measurements of information processing in fibromyalgia. *Rheumatology International*, *28*(6), 561–566. https://doi.org/10.1007/s00296-007-0487-2

Walteros, C., Sánchez-Navarro, J. P., Muñoz, M. A., Martínez-Selva, J. M., Chialvo, D., & Montoya, P. (2011). Altered associative learning and emotional decision making in fibromyalgia. *Journal of Psychosomatic Research*, *70*(3), 294–301. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.07.013

Ware, J. J., & Sherbourne, C. D. (1992). *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection*. *30*(6).

Wassermann, E. M., & Grafman, J. (2005). Recharging cognition with DC brain polarization. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(11), 503–505. https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.09.001

Wiethoff, S., Hamada, M., & Rothwell, J. C. (2014). Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex. *Brain Stimulation*, *7*(3), 468–475. https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.003

Wilbarger, J. L., & Cook, D. B. (2011). Multisensory Hypersensitivity in Women With Fibromyalgia: Implications for Well Being and Intervention. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *92*(4), 653–656. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.10.029

Wolfe, F., Brähler, E., Hinz, A., & Häuser, W. (2013). Fibromyalgia Prevalence, Somatic Symptom Reporting, and the Dimensionality of Polysymptomatic Distress: Results From a Survey of the General Population: Prevalence, Dimensionality, and Somatic Symptom Severity of FM. *Arthritis Care & Research*, *65*(5), 777–785. https://doi.org/10.1002/acr.21931

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., Mease, P. J., Russell, A. S., Russell, I. J., & Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *46*(3), 319–329. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., & Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Journal of Rheumatology, *38*(6), 1113–1122. https://doi.org/10.3899/jrheum.100594

Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., Russell, A. S., Russell, I. J., Winfield, J. B., & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research*, *62*(5), 600–610. https://doi.org/10.1002/acr.20140

Wolfe, F., Häuser, W., Hassett, A. L., Katz, R. S., & Walitt, B. T. (2011). The development of fibromyalgia – I: Examination of rates and predictors in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Pain*, *152*(2), 291–299. https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.027

Wolfe, F., Häuser, W., Walitt, B. T., Katz, R. S., Rasker, J. J., & Russell, A. S. (2014). Fibromyalgia and Physical Trauma: The Concepts We Invent. *The Journal of Rheumatology*, *41*(9), 1737–1745. https://doi.org/10.3899/jrheum.140268

Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., Russell, I. J., & Hebert, L. (1995). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population: FIBROMYALGIA PREVALENCE AND CHARACTERISTICS. *Arthritis & Rheumatism*, *38*(1), 19–28. https://doi.org/10.1002/art.1780380104

Wolfe, F., Smythe, H. A., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., Tugwell, P., Campbell, S. M., Abeles, M., Clark, P., Fam, A. G., Farber, S. J., Fiechtner, J. J., Michael Franklin, C., Gatter, R. A., Hamaty, D., Lessard, J., Lichtbroun, A. S., Masi, A. T., … Sheon, R. P. (1990). The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, *33*(2), 160–172. https://doi.org/10.1002/art.1780330203

Wolfe, F., & Walitt, B. (2013). Culture, science and the changing nature of fibromyalgia. *Nature Reviews Rheumatology*, *9*(12), 751–755. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.96

Wolfe, F., Walitt, B., Perrot, S., Rasker, J. J., & Häuser, W. (2018). Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLOS ONE*, *13*(9), e0203755. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203755

Wood, L., Egger, M., Gluud, L. L., Schulz, K. F., Jüni, P., Altman, D. G., Gluud, C., Martin, R. M., Wood, A. J. G., & Sterne, J. A. C. (2008). Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: Meta-epidemiological study. *BMJ*, *336*(7644), 601–605. https://doi.org/10.1136/bmj.39465.451748.AD

Woods, A. J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P. S., Brunoni, A. R., Celnik, P., Cohen, L. G., Fregni, F., Herrmann, C. S., Kappenman, E. S., Knotkova, H., Liebetanz, D., Miniussi, C., Miranda, P. C., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N., & Nitsche, M. A. (2016). A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. *Clinical Neurophysiology*, *127*(2), 1031–1048. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012

Woolf, C. J. (1983). Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Nature, *306*(5944), 686–688. https://doi.org/10.1038/306686a0

Woolf, C. J. (2000). Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science*, *288*(5472), 1765–1768. https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1765

Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, *152*(3), S2–S15. https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030

Wu, T., Dufford, A. J., Egan, L. J., Mackie, M.-A., Chen, C., Yuan, C., Chen, C., Li, X., Liu, X., Hof, P. R., & Fan, J. (2018). Hick–Hyman Law is Mediated by the Cognitive Control Network in the Brain. *Cerebral Cortex*, *28*(7), 2267–2282. https://doi.org/10.1093/cercor/bhx127

Wu, T., Wang, X., Wu, Q., Spagna, A., Yang, J., Yuan, C., Wu, Y., Gao, Z., Hof, P. R., & Fan, J. (2019). Anterior insular cortex is a bottleneck of cognitive control. *NeuroImage*, *195*, 490–504. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.02.042

Wu, Y.-L., Huang, C.-J., Fang, S.-C., Ko, L.-H., & Tsai, P.-S. (2018). Cognitive Impairment in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Case–Control Studies. *Psychosomatic Medicine*, *80*(5), 432–438. https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000575

Yarnitsky, D., Granot, M., & Granovsky, Y. (2014). Pain modulation profile and pain therapy: Between pro- and antinociception. *Pain*, *155*(4), 663–665. https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.005

Yoldas, T., Ozgocmen, S., Yildizhan, H., Yigiter, R., Ulvi, H., & Ardicoglu, O. (2003). Auditory P300 Event-Related Potentials in Fibromyalgia Patients. *Yonsei Medical Journal*, *44*(1), 89. https://doi.org/10.3349/ymj.2003.44.1.89

Yoo, H. B., Ost, J., Joos, W., Van Havenbergh, T., De Ridder, D., & Vanneste, S. (2018). Adding Prefrontal Transcranial Direct Current Stimulation Before Occipital Nerve Stimulation in Fibromyalgia. *The Clinical Journal of Pain*, *34*(5), 421–427. https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000552

Yunus, M. B. (2002). Gender differences in fibromyalgia and other related syndromes. *The Journal of Gender-Specific Medicine: JGSM: The Official Journal of the Partnership for Women's Health at Columbia*, *5*(2), 42–47.

Yunus, M. B., Holt, G. S., Masi, A. T., & Aldag, J. C. (1988). Fibromyalgia Syndrome Among the Elderly: Comparison with Younger Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, *36*(11), 987–995. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1988.tb04364.x

Zaghi, S., Acar, M., Hultgren, B., Boggio, P. S., & Fregni, F. (2010). Noninvasive Brain Stimulation with Low-Intensity Electrical Currents: Putative Mechanisms of Action for Direct and Alternating Current Stimulation. *The Neuroscientist*, *16*(3), 285–307. https://doi.org/10.1177/1073858409336227

Zhu, C., Yu, B., Zhang, W., Chen, W., Qi, Q., & Miao, Y. (2017). Effiectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*, *49*(1), 2–9. https://doi.org/10.2340/16501977-2179

Zhuo, M. (2020). Cortical plasticity as synaptic mechanism for chronic pain. *Journal of*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Neural Transmission, *127*(4), 567–573. https://doi.org/10.1007/s00702-019-02071-3

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *67*(6), 361–370. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

zu Eulenburg, P., Baumgärtner, U., Treede, R.-D., & Dieterich, M. (2013). Interoceptive and multimodal functions of the operculo-insular cortex: Tactile, nociceptive and vestibular representations. *NeuroImage*, *83*, 75–86. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.057

Zubieta, J.-K., & Stohler, C. S. (2009). Neurobiological Mechanisms of Placebo Responses. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1156*(1), 198–210. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04424.x

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El tratamiento de la fibromialgia (FM) es un reto para la investigación.
La estimulación transcraneal por corriente continua (tDCS) supone una alternativa prometedora para el alivio del dolor y otros síntomas de la FM. Para valorar la eficacia de esta intervención realizamos un ensayo clínico considerando tanto síntomas aislados como índices globales. Comparamos el efecto de la estimulación sobre distintas dianas corticales y una condición de estimulación simulada, realizando un seguimiento de 6 meses. Además, clarificamos el funcionamiento cognitivo de pacientes con FM, mediante índices conductuales y de actividad eléctrica cerebral, y comprobamos el efecto de la tDCS sobre ellos. Los resultados mostraron una mejoría tras la intervención en la mayoría de las variables tanto tras la estimación activa como simulada.